

dr RENATA SOĆKO
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Diizocyjanian tolueno-2,6-diylu, diizocyjanian tolueno-2,4-diylu, toluilenodiizocyjanian (TDI) - mieszanina izomerów

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,007 mg/m³

NDSCh: 0,021 mg/m³

NDSP: -

A - substancja o działaniu uczulającym

I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 21.06.2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSCh: 22.10.2007

Słowa kluczowe: diizocyjanian tolueno-2,4-diylu, diizocyjanian tolueno-2,6-diylu, TDI, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: toluene-2,4-diisocyanate, toluene-2,6-diisocyanate, TDI, occupational exposure, maximum admissible concentration.

Toluilenodiizocyjanian (TDI) stosowany w przemyśle jest najczęściej mieszaniną dwóch izomerów: diizocyjanianu tolueno-2,4-diylu oraz diizocyjanianu tolueno-2,6-diylu. Izomery te występują w stosunku 80: 20 i są bezbarwnymi lub jasnożółtymi cieczami o ostrym zapachu.

Toluilenodiizocyjanian jest stosowany jako monomer do produkcji polimerów poliuretanowych mających wszechstronne zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Szacuje się, że w Polsce narażonych na działanie toluilenodiizocyjanianu jest kilkaset osób.

Toluilenodiizocyjanian w warunkach przemysłowych wchłania się do organizmu przede wszystkim drogą inhalacyjną. Głównymi skutkami działania toluilenodiizocyjanian na ludzi jest jego silne działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych, oczy i skórę. Związek ten może również wywierać działanie uczulające w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą. Toluilenodiizocyjanian działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe. Do najczęstszych objawów ostrego inhalacyjnego zatrucia należą: łzawienie, zaczerwienienie oraz pieczenie spojówek, błon śluzowych nosa, drapanie w gardle, kaszel, duszność, ucisk za mostkiem i bóle w klatce piersiowej. Stosunkowo rzadziej występują: bóle głowy, podwyższona temperatura ciała, nudności lub wymioty.

* Wartości normatywne toluilenodiizocyjanianu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Skutki działania przewlekłego toluilenodiizocyjanianu dotyczą głównie układu oddechowego. U osób narażonych stwierdza się: zapalenie spojówek, przewlekły nieżyt dróg oddechowych, nadreaktywność oskrzeli na toluilenodiizocyjanian z napadami astmatycznymi oraz niewielkie zaburzenia wentylacji płuc typu obturacyjnego, nawet u osób nieskarżących się na dolegliwości oddechowe.

Wyniki badania doświadczalnego na zwierzętach przeprowadzonego zarówno w warunkach narażenia ostrego, jak i przewlekłego inhalacyjnie wskazują również na układ oddechowy, oczy i skórę jako skutki krytyczne działania toluilenodiizocyjanianu.

Działanie mutagenne toluilenodiizocyjanianu wykazano u mikroorganizmów, natomiast nie stwierdzono takiego działania u ssaków zarówno w badaniach w warunkach in vivo, jak i in vitro, z wyjątkiem jednego badania na limfocytach z krwi ludzi. W USA (IARC) i UE zaliczono toluilenodiizocyjanian i jego izomery do substancji o przypuszczalnym działaniu rakotwórczym dla człowieka.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat wpływu toluilenodiizocyjanianu na płodność, rozwój prenatalny i postnatalny u ludzi i zwierząt.

Za skutek krytyczny działania toluilenodiizocyjanianu przyjęto jego działanie drażniące i uczulające. Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) toluilenodiizocyjanianu wyliczono z kilku wartości NOAEL pochodzących z wyników badań przewlekłych na ludziach i badań epidemiologicznych. Zaproponowano przyjęcie stężenia 0,007 mg/m³ toluilenodiizocyjanianu za jego wartość NDS i stężenia 0,021 mg/m³ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Ze względu na działanie drażniące i uczulające toluilenodiizocyjanianu, głównie na układ oddechowy, należy oznakować izomery toluilenodiizocyjanianu i ich mieszaninę literami: „I” oraz „A”.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

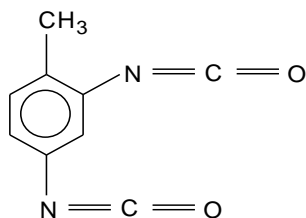
Toluilenodiizocyjanian (TDI) stosowany w przemyśle jest mieszaniną dwóch izomerów: diizocyjanianu tolueno-2,4-dyilu oraz diizocyjanianu tolueno-2,6-dyilu. Izomery te występują w stosunku 80: 20.

Ogólna charakterystyka toluilenodiizocyjanianu (ACGIH 2006; HSDB 2006):

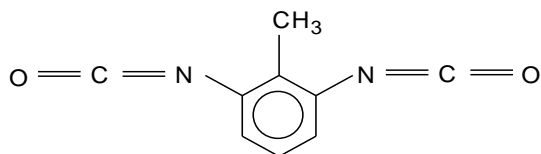
- nazwa chemiczna
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

toluilenodiizocyjanian

C₉H₆N₂O₂



2,4-TDI



2,6-TDI

– nazwa CAS	toluenediisocyanate
– numer CAS	26471-62-5
– numer WE	247-722-4
– numer indeksowy	615-006-00-4
– synonimy	TDI i diizocyjanian toluenu.

Ogólna charakterystyka diizocyjanianu tolueno-2,4-diylu:

– nazwa chemiczna	diizocyjanian tolueno-2,4-diylu
– nazwa CAS	toluene-2,4-diisocyanate
– numer CAS	584-84-9
– numer WE	209-544-5
– numer indeksowy	615-006-00-4
– synonimy:	2,4-TDI, 2,4-toluene diisocyanate, diizocyjanian 4-metylo- <i>m</i> -fenylenu, 2,4-diizocyjaniano-1-metylobenzen
– nazwy handlowe:	Mundur-TD, Hylene-T, Mundur-TD-80, Mundur-TDS, DESMODUR-T80 i Nacconate-100.

Ogólna charakterystyka diizocyjanianu tolueno-2,6-diylu:

– nazwa chemiczna	diizocyjanian tolueno-2,6-diylu
– nazwa CAS	toluene-2,6-diisocyanate
– numer CAS	91-08-7
– numer WE	202-039-0
– numer indeksowy	615-006-00-4
– synonimy:	2,6-TDI, 2,6-toluene diisocyanate, diizocyjanian 2-metylo- <i>m</i> -fenylenu, 2,6-diizocyjaniano-1-metylobenzen
– nazwy handlowe:	Hylene TCPA, Hylene TM, Hylene TM-65, Hylone TRF, NIAX TDI, NIAX TDI-P, Desmodur T i Izocyn T.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne wszystkich izomerów i mieszaniny toluilenodiizocyjanianu (ACGIH 2006; HSDB 2006):

– postać	bezbarwna lub jasnożółta ciecz o ostrym zapachu
– masa cząsteczkowa	174,15
– temperatura topnienia	12,5 ÷ 13,5 °C (mieszanina izomerów) 21 °C (2,4-TDI)
– temperatura wrzenia	251 °C
– prężność pary	6,6 Pa (0,05 mmHg) w temp. 25 °C
– gęstość właściwa	1,22 g/cm ³ (w temp. 25 °C)
– gęstość względna par	6 (powietrze = 1)
– stężenie par nasyconych	476,5 mg/m ³ (w temp. 25 °C)

– temperatura zapłonu	132 °C metoda tygła otwartego – mieszanina izomerów
– granice stężeń wybuchowych	135 °C metoda tygła otwartego – 2,4-TDI
– próg wyczuwalności zapachu	0,9 ÷ 9,5% obj. w powietrzu (2,4-TDI)
– stabilność i reaktywność:	0,17 ÷ 3,2 ppm (1,2 ÷ 22,8 mg/m ³), (<i>Amoore, Hautala</i> 1983; <i>Ruth</i> 1986)
– rozpuszczalność w wodzie	w kontakcie z wodą, kwasami, zasadami i aminami może powodować niekontrolowaną polimeryzację przebiegającą z uwolnieniem ciepła; w roztworach soli tworzy się wolny diaminotoluen nierozpuszczalny
– rozpuszczalność w rozpuszczalnikach:	rozpuszcza się w eterze dietylu, benzenie, acetonie i w większości rozpuszczalników organicznych
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C)	1 ppm ≈ 7,12 mg/m ³ i 1 mg/m ³ ≈ 0,14 ppm.

Diizocyjanie toluenu-2,6-dyilu, diizocyjanie toluenu-2,4-dyilu i toluilendiizocyjanie zaklasyfikowano – 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 dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwanego rozporządzeniem CLP), (Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. (L 353) – następująco:

- Rakotw. Kat. 3; R40
- Rakotw. Kat. 3 – substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka
- R40 – ograniczone dowody działania rakotwórczego
- produkt bardzo toksyczny z przypisanym zwrotem zagrożenia: R26 – działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe (T+; R26)
- produkt drażniący z przypisanym zwrotem zagrożenia: R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę (Xi; R36/37/38)
- R42/43 – może powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą
- R52-53 – działa szkodliwie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie 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 dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.) podano w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie w UE

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
615-006-00-4	2-methyl- <i>m</i> -phenylene diisocyanate; toluene-2,4-diisocyanate; [1] 4-methyl- <i>m</i> -phenylene diisocyanate; toluene-2,6-diisocyanate; [2] <i>m</i> -tolylidene diisocyanate; toluene-diisocyanate [3]	202-039-0 [1] 209-544-5 [2] 247-722-4 [3]	91-08-7 [1] 584-84-9 [2] 26471-62-5 [3]	Carc. 2 Acute Tox. 2 (*) Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 3	H351 H330 H319 H335 H315 H334 H317 H412	GHS06 GHS08 Dgr	H351 H330 H319 H335 H315 H334 H317 H412	Resp. Sens. 1; H334: C ≥ 0,1 %	C

Wyjaśnienie klasy zagrożeń i kodów zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia:

- Carc. 2 – rakotwórczość, kategoria zagrożeń 2.
- H351 – podejrzewa się, że powoduje raka (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia)
- Acute Tox. 2 – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria 2.
- H330 – wdychanie grozi śmiercią
- Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.
- H319 – działa drażniąco na oczy
- STOT SE 3 – działanie toksycznie na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3. działanie drażniące na drogi oddechowe
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę
- Resp. Sens. 1 – działanie uczulające na drogi oddechowe, kategoria zagrożenia 1.
- H334 – może powodować objawy alergii lub astmy, lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry
- Aquatic chronic 2 – stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria zagrożenia 2.
- H412: działa szkodliwie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.

GHS06: symbol



GHS08: symbol



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe

Toluilenodiizocyjanian (TDI) jest produkowany w przemyśle przez nitrowanie toluenu mieszaniną kwasu azotowego i siarkowego, a następnie katalityczną redukcję dinitrotoluenu (mieszaniny izomerów 2,4- i 2,6-) do toluenodiaminy, która jest rozpuszczana w monochlorobenzenie lub ortodichlorobenzenie i poddawana działaniu fosgeny w celu otrzymania produktu końcowego (ACGIH 2006; HSDB 2006)

W przemyśle mieszanina izomerów toluilenodiizocyjanianu (80% 2,4-TDI i 20% 2,6-TDI) jest stosowana do produkcji polimerów mających powszechne zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu.

Toluilenodiizocyjanian jest stosowany przede wszystkim do produkcji elastycznej pianki poliuretanowej używanej w budownictwie, w przemyśle meblarskim, samochodowym, samolotowym i stoczniowym jako materiał izolacyjny. Toluilenodiizocyjanian jest stosowany również w produkcji elastomerów używanych do produkcji wałków drukarskich, podajników zsypanych, taśm do taśmociągów i zderzaków samochodowych. Produkowane z użyciem toluilenodiizocyjanianu poliuretany są stosowane do impregnacji lub powlekania tkanin, wyrobu materaców, poduszek i dywanów. W medycynie poliuretany stosuje się do wypełniania ubytków po resekcji płuc oraz jako bezpośredni opatrunek w ciężkich oparzeniach, a także jako powłoki antykorozyjne na metale i ochronne powłoki. Toluilenodiizocyjanian jest używany do produkcji klejów oraz farb i lakierów.

Główną populacją narażonych na toluilenodiizocyjanian są pracownicy zatrudnieni przy produkcji tego związku oraz podczas stosowania klejów zawierających nie w pełni spolimeryzowane poliuretany. Narażenie występuje również wśród pracowników wytwarzających warstwy izolacyjne lub inne produkty poliuretanowe oraz pracowników zatrudnionych w przemyśle chemicznym, gumowym, tekstylnym i stoczniowym przy wytwarzaniu tworzyw poliuretanowych, pracowników używających farb i lakierów zawierających toluilenodiizocyjanian, a także wśród pracowników wytwarzających lub łączących kable przez lutowanie z osłoną poliuretanową. Szacuje się, że w Polsce narażonych na działanie toluilenodiizocyjanianu jest kilkaset osób.

Podczas produkcji elastycznej pianki poliuretanowej stężenia toluilenodiizocyjanianu na różnych stanowiskach pracy mieściły się w przedziale $0,001 \div 0,11 \text{ mg/m}^3$ (Rosenberg 1984). Największe stężenia toluilenodiizocyjanianu występowały podczas stosowania pianki poliuretanowej w zamkniętych pomieszczeniach (Hosein, Farkas 1981).

Pomiary stężeń toluilenodiizocyjanianu na różnych stanowiskach pracy podczas produkcji spienionych tworzyw poliuretanowych w Polsce były następujące (BHP ... 2007):

– powlekanie kabli metodą natryskową $0,001 \div 0,11 \text{ mg/m}^3$

– powlekanie drutu metodą natryskową	0,001 ÷ 0,74 mg/m ³
– wytwarzanie bloków w sposób ciągły	0,04 ÷ 1,00 mg/m ³
– elementy formowane mebli tapicerskich	0,01 ÷ 0,06 mg/m ³
– wytwarzanie pianki instant	0,001 ÷ 0,15 mg/m ³ .

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

U ludzi głównymi skutkami narażenia ostrego inhalacyjnego na toluilenodiizocyjanian (TDI) jest działanie drażniące związku na: oczy, błony śluzowe górnych i dolnych dróg oddechowych, a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Obserwowano również takie mniej specyficzne objawy zatrucia, jak: bóle głowy i bezsenność, nerwice lękowe i depresję psychiczną (Karol i in. 1978) oraz zaburzenie równowagi (Johnstone 1957). Objawy chorobowe mogą pojawiać się z opóźnieniem i trwać przez kilka dni, miesięcy, a nawet lat (Walworth, Virchow 1959; Munn 1960 1968; NIOSH 1978; Axford i in. 1976; Le Quesne i in. 1976).

Próg zapachowy toluilenodiizocyjanianu ustalono w badaniach na ochotnikach. Próg ten dla ludzi mało wrażliwych mieścił się w zakresie stężeń 2,6 ÷ 2,8 mg/m³ (Cizikov 1963; Zapp 1957). Jednak ponad 50% ludzi wyczuwa zapach toluilenodiizocyjanianu już o stężeniu 0,45 mg/m³ (Cizikov 1963), a ludzie szczególnie wrażliwi o stężeniu 0,2 mg/m³ (Cizikov 1963) lub nawet o stężeniu 0,07 mg/m³ (Karol i in. 1980).

Wartości stężeń progowych toluilenodiizocyjanianu na spojówki i/lub błony śluzowe układu oddechowego ludzi różnią się znacznie w zależności od wrażliwości osobniczej i mieszczą się w przedziale 0,3 ÷ 3,6 mg/m³ (Harton, Rawl 1976; Karol i in. 1980; Brugsch, Elkins 1963; Bruckner i in. 1968; Sittig 1981; Woolrich 1982).

Henschler i in. (1962) u sześciu osób narażanych na 2,4-TDI lub 2,6-TDI o stężeniu 0,07 lub 0,14 mg/m³ (0,01 lub 0,02 ppm) przez 30 min nie stwierdzili zauważalnych skutków narażenia. Toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,35 mg/m³ (0,05 ppm) powodował u wszystkich osób niewielkiego stopnia działanie drażniące na oczy, nos i tchawicę. Objawy takie, jak łzawienie czy wyciek z nosa, występowały u większości narażanych na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,7 mg/m³ (0,1 ppm), a u wszystkich badanych narażanych na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 3,5 mg/m³ (0,5 ppm). Skutki działania drażniącego toluilenodiizocyjanianu były bardziej nasilone w przypadku narażenia osób na 2,6- toluilenodiizocyjanian niż na 2,4-toluilenodiizocyjanian (Henschler i in. 1962).

Stany zapalne oczu i nosa występowały u osób po narażeniu na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 13,57 mg/m³ (1,9 ppm), a ostre objawy działania drażniącego toluilenodiizocyjanianu na oczy i błony śluzowe układu oddechowego (spłycenie oddechu, duszności, kaszel, ucisk za mostkiem i bóle w klatce piersiowej) notowano po narażeniu na związek o stężeniu 27,8 mg/m³ (3,9 ppm), (Brugsch, Elkins 1963; Bruckner i in. 1968; Sittig 1981; Woolrich 1982). W wyniku narażenia ludzi na toluilenodiizocyjanian o dużych stężeniach może dojść do ostrego zapalenia oskrzeli przebiegającego ze znacznym skurczem oskrzeli i dusznością (Harton, Rawl 1976; Siracusa i in. 1978). W niektórych przypadkach może wystąpić także toksyczne zapalenie płuc (Fuchs, Valade 1951).

Toluilenodiizocyjanian w postaci cieczy wywierał działanie drażniące na skórę u ludzi, lecz o stężeniach znacznie większych niż te, w których związek działał drażniąco na spojówki i błony

śluzowe dróg oddechowych. W przypadku ostrych zatruc zawodowych u narażanych osób notowano również zależne od wielkości stężenia toluilenodiizocyjanianu kontaktowe zapalenie skóry (Karol i in. 1983). Jednak w środowisku pracy stany zapalne skóry wywołane toluilenodiizocyjanianem należą do rzadkości, co wiąże się prawdopodobnie ze znaczną ostrożnością pracowników podczas kontaktów z tym związkiem (Mann 1960; Brugsch, Elkins 1963; Bruckner i in. 1968; Sittig 1981; Woolrich 1982).

Toluilenodiizocyjanian, zarówno w postaci pary, jak i aerozolu lub w postaci ciekłej, działa drażniąco na oczy, powodując łzawienie, „szczypanie” powiek, które może przechodzić w zapalenie spojówek czy zapalenie rogówki i spojówek (Brugsch, Elkins 1963; Luckenbach, Kieler 1980).

Na podstawie przywołanych danych z piśmiennictwa przyjęto stężenie $0,3 \text{ mg/m}^3$ toluilenodiizocyjanianu za wartość LOAEL dla działania ostrego związku. Toluilenodiizocyjanian o tym stężeniu działał drażniąco na spojówki i/lub błony śluzowe układu oddechowego ludzi.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

U ludzi narządem krytycznym przewlekłego narażenia na toluilenodiizocyjanian (TDI) jest układ oddechowy. Powtarzane narażenie na działanie toluilenodiizocyjanianu o małym stężeniu może powodować u większości osób: napady suchego kaszlu, świszczący oddech, spłycenie oddechu, napady duszności, a także reakcje uczuleniowe (NIOSH 1997; Woodbury 1956). Oprócz dolegliwości oddechowych, toluilenodiizocyjanian o dużym stężeniu powodował pieczenie spojówek (działanie drażniące na oczy), bóle głowy, szybkie męczenie się oraz senność. Nasilenie objawów u pracowników było największe w poniedziałek, po przerwie w pracy. Dolegliwości ustępowały w czasie urlopu i pojawiały się ponownie podczas pracy. Długotrwałe inhalacyjne narażenie na toluilenodiizocyjanian może powodować przewlekłe nieżyty dróg oddechowych wywołujące w różnym czasie (kilka miesięcy lub lat) nadreaktywność drzewa oskrzelowego na toluilenodiizocyjanian, prowadząc do napadowych stanów spastycznych oskrzeli (Adams 1975; Hama 1957; Porter i in. 1975; Walworth, Virchow 1959).

Nieżyt oskrzeli lub zespół astmatyczny stwierdzono u ponad $10 \div 15\%$ osób narażanych na toluilenodiizocyjanian o stężeniu $0,36 \text{ mg/m}^3$ lub większych (Adams 1975; Hama 1957; Porter i in. 1975; Walworth, Virchow 1959). Powyższe objawy występowały również u osób narażanych na związek o stężeniach mniejszych $0,14 \div 0,21 \text{ mg/m}^3$ (Butcher i in. 1977; Williamson 1965) lub bardzo małych poniżej $0,04 \text{ mg/m}^3$. Przypuszcza się, że u większości osób narażanych na toluilenodiizocyjanian o stężeniach bardzo małych doszło do nadreaktywności oskrzeli na toluilenodiizocyjanian w wyniku krótkotrwałego, wcześniejszego kilkakrotnego narażenia na ten związek o dużych stężeniach, które zdarzały się podczas awarii. Narażenie pracowników na toluilenodiizocyjanian o stężeniach poniżej $0,02 \text{ mg/m}^3$ nie wywołało stanów zapalnych dróg oddechowych (Roper i in. 1975; Musk i in. 1982). Śródmiąższowe zwłóknienie płuc nie występowało u osób narażonych na toluilenodiizocyjanian o stężeniach około $0,5 \text{ mg/m}^3$ ($0,07 \text{ ppm}$), (Pham i in. 1978).

U ludzi narażanych przewlekłe na toluilenodiizocyjanian obserwowano także zaburzenia wentylacji płuc typu obturacyjnego stwierdzone w badaniu spirometrycznym (Adams 1975; Diem i in. 1982; Peters i in. 1968; Wegman i in. 1974; Peters, Wegman 1975).

Do rzadkości należą zmiany zapalne skóry u pracowników narażonych na toluilenodiizocyjanian (Nave i in. 1975; Rothe 1976). Karol i in. (1978) wykazali obecność swoistych przeciwciał IgE u trzech z czterech osób uczulonych. W miejscu bezpośredniego kontaktu z ciekłym

toluilenodiizocyjanianem pojawił się odczyn skórny. Wyniki badań klinicznych osób przewlekle narażonych zawodowo na toluilenodiizocyjanian zamieszczono w tabelach 2. i 3.

Tabela 2.

Wyniki badań klinicznych osób przewlekle narażonych zawodowo na toluilenodiizocyjanian (TDI)

Stężenie, mg/m ³ (ppm); czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
0,035 (0,005)	u pracowników zakładów pianki poliuretanowej nie stwierdzono przypadków astmy oskrzelowej, a słyce- nie oddechu i świszczący oddech występowały spora- dycznie; wartość NOAEL 0,035 mg/m ³	<i>Belin i in.</i> 1983
0,14 (0,02)	brak istotnych zaburzeń czynności układu oddechowego; wartość NOAEL 0,14 mg/m ³	<i>Ehrlichem, Brochha- gen</i> 1976; <i>Reinl</i> 1955
0,07 ÷ 1,1 (0,01 ÷ 0,16); około 4 tygodni	podczas narażenia u 83 osób wystąpiły dolegliwości ze strony układu oddechowego: nieżyt górnych i dolnych dróg oddechowych u 54 osób, zapalenie krtani u 11 osób, zapalenie oskrzeli u 9 osób i astma oskrzelowa u 9 osób	<i>Walworth, Virchow</i> 1959
0,2 ÷ 0,5 (0,03 ÷ 0,07) < 0,2 1 tydzień	wystąpiły objawy podobne do przeziębienia: kaszel, ból gardła, duszności, uczucie zmęczenia i pocenie się w nocy; TDI o stężeniach mniejszych niż 0,2 mg/m ³ nie powodował wymienionych zaburzeń	<i>Hama</i> 1947
< 0,42; od 2 do 14 lat	u 27 osób na 200 badanych wystąpił nieżyt oskrzeli z atakami astmatycznymi; po zmniejszeniu stężenia do 0,14 mg/m ³ nie pojawiły się nowe przypadki nadwraż- liwości na TDI	<i>Porter i in.</i> 1975
0,021 ÷ 0,85	nadreaktywność oskrzeli na TDI u 2 osób (stężenia TDI podczas przelewania mogły być bardzo duże); u 4 osób objawy przypominające przeziębienie; TDI o stężeniu 0,035 mg/m ³ spowodował atak astmatyczny u 1 osoby	<i>Glas, Thom</i> 1964
0,57 ÷ 0,85; 0,5 h do 3 tygodni	u 7 badanych osób wystąpiły ataki kaszlu, duszności; 4 osoby odpluwały krwią i 4 osoby miały nadreaktyw- ność oskrzeli na TDI	<i>Maxon</i> 1964
0,36; pierwsze 4 lata < 0,14; podczas 5 ostat- nich lat	w pierwszym roku spastyczne zapalenie oskrzeli u 15% zatrudnionych, których następnie odsunięto od pracy; w drugim roku 3,5% zatrudnionych odsunięto od pracy z takiego samego powodu, a w ciągu 9 lat trwania badań odsunięto od pracy łącznie 20% narażo- nych	<i>Adams</i> 1975
0,035 ÷ 0,2; ponad 2,5 roku	u 26 spośród 89 narażonych pracowników wystąpiły objawy nieżyty dolnych dróg oddechowych oraz istot- ny wzrost zapadalności na nieżyt oskrzeli	<i>Butcher i in.</i> 1977

cd. tab. 2.

Stężenie, mg/m ³ (ppm); czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
około 0,16; od 2 dni do 3 lat	badano w ciągu 4 lat 379 osób zatrudnionych w 15 fabrykach; u 42 osób wystąpiły nieżyty górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nadreaktywność drzewa oskrzelowego na TDI prowadzącą do napadowych stanów spastycznych oskrzeli; zaburzenia takie nie wystąpiły po narażeniu na TDI o stężeniach poniżej 0,05 mg/m ³ – wartość NOAEL TDI 0,05 mg/m ³	<i>Elkins i in. 1963</i>
< 0,14; 3 ÷ 15 miesięcy	nadreaktywność oskrzeli na TDI z napadami astmy oskrzelowej u 6 spośród 99 badanych.	<i>Williamson 1965</i>
0,0002 ÷ 0,0399; około kilkunastu tygodni	u 187 pracowników nie stwierdzono zaburzeń funkcjonowania układu oddechowego; wartość NOAEL 0,0399 mg/m ³	<i>Vandervort, Shama 1973</i>
0,007 (0,001); powyżej 5 lat	u badanych 107 osób nie wystąpił istotny wzrost przewlekłych objawów chorobowych ze strony układu oddechowego; wartość NOAEL 0,007 mg/m ³	<i>Musk i in. 1982; 1985</i>
0,0007 ÷ 0,016; około kilku tygodni	u badanych 9 osób nie wystąpił istotny wzrost objawów chorobowych ze strony układu oddechowego; wartość NOAEL 0,016 mg/m ³	<i>Roper, Cromer 1975</i>

Tabela 3.

Reakcje immunologiczne u osób zawodowo narażonych na toluilenodiizocyjanian (TDI)

Stężenie, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
0,028 ÷ 0,142	u 32 osób badanych stwierdzono nadreaktywność oskrzeli, która korelowała z wielkością stężenia TDI; TDI o stężeniach powyżej 0,35 mg/m ³ powodował pojawienie się przeciwciał IgG oraz zwężenie oskrzeli	<i>Porter i in. 1975</i>
> 0,14	zbadano 166 osób; prawidłowa czynność płuc, pozytywny test skórny, swoiste przeciwciała TDI IgE	<i>Butcher i in. 1977</i>
0,142	zbadano 23 osoby; 4 przypadki uczulenia na TDI; swoiste przeciwciała IgE stwierdzono u 3 z 4 uczulonych	<i>Karol i in. 1978</i>
0,2 0,09 ÷ 0,135	u 8 osób zatrudnionych w zakładach produkujących piankę poliuretanową i kleje poliuretanowe stwierdzono astmę zawodową; u 5 pracowników opisano kliniczne objawy astmy, obniżenie wentylacji płucnej i stwierdzono swoiste przeciwciała TDI; u 3 pracowników wystąpiły niewielkiego stopnia zaburzenia oskrzelowe, nie wykryto u nich przeciwciał	<i>Cvitanović i in. 1989</i>

cd. tab. 3.

Stężenie, mg/m ³	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
< 0,175	u 87 zatrudnionych stwierdzono zaburzenia czynności układu oddechowego; zmniejszenie wartości FEV ₁ ; swoiste przeciwciała IgE wystąpiły tylko u 2 pracowników; RAST ^a wskazywał niski ich poziom u wszystkich uczulonych osób	<i>Kido i in.</i> 1983b
0,119 ÷ 0,147	zbadano 39 osób; istotnie podwyższony poziom przeciwciał IgE w osoczu wystąpił u 4 z 10 osób narażonych na TDI poniżej 1 roku; u wszystkich badanych wystąpiły zaburzenia czynności wątroby	<i>Hobara i in.</i> 1984

RAST^a – test radioalergosorbentowy.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że narażenie na toluilenodiizocyjanian o stężeniach 0,14 mg/m³ i mniejszych wywołuje zróżnicowaną indywidualnie nadwrażliwość. Także czas narażenia na toluilenodiizocyjanian niezbędny do wywołania nadwrażliwości na ten związek jest bardzo zróżnicowany osobniczo, czasami reakcje te występowały natychmiast po narażeniu, a innym razem po kilku miesiącach, a nawet latach.

Badania epidemiologiczne

Badania epidemiologiczne osób zawodowo narażonych na toluilenodiizocyjanian (TDI) ujawniły przewlekłe nieżyty dróg oddechowych lub nadreaktywność drzewa oskrzelowego na toluilenodiizocyjanian, co prowadziło do napadowych stanów spastycznych oskrzeli (*Adams 1975; Hama 1957; Porter i in. 1975; Walworth, Virchow 1959*). Wyniki badań epidemiologicznych zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 4.

Wyniki badań epidemiologicznych osób zawodowo narażonych na toluilenodiizocyjanian (TDI)

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
≤ 0,213 (0,03) ≤ 0,142 (0,02)	u 38 osób zatrudnionych w zakładach produkujących piankę poliuretanową stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie FVC, FEV ₁ po 1. dniu narażenia; szczytowy przepływ i FEF _{25-50%} ; zmniejszone były po 5 dniach narażenia u 34 osób; FVC powracało do wartości podstawowej, FEV ₁ było zmniejszone; osoby z zaburzeniami oddechowymi wykazywały większe zmniejszenie wartości FEV ₁	<i>Peters i in.</i> 1968
0,014 ÷ 0,093 (0,002 ÷ 0,013)	zbadano 111 osób zatrudnionych w zakładach produkujących piankę poliuretanową; oznaczano FEV ₁ na początku i końcu 1. dnia pracy (poniedziałek); wartość ta była istotnie statystycznie zmniejszona: u 51 osób (0,014 mg/m ³) – 78 ml u 43 osób (0,028 mg/m ³) – 106 ÷ 112 ml u 17 osób (0,064 ÷ 0,093 mg/m ³) – 180 ml	<i>Wegman i in.</i> 1974; <i>Peters, Wegman</i> 1975

cd. tab. 4.

Stężenie, mg/m ³ (ppm)	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
0,007 (0,001)	wartość FEV ₁ nie była istotnie zmieniona u 107 zatrudnionych w dwóch zakładach produkujących poliuretany; badania obejmowały ponad 5 lat, a wartość FEV ₁ oznaczano na początku i końcu pierwszego dnia pracy (poniedziałek); wartość NOAEL 0,007 mg/m ³	<i>Musk</i> i in. 1982; 1985
0,356 ÷ 0,712	u 287 zatrudnionych w 2 zakładach produkujących TDI wykonano badania czynnościowe płuc (FEV ₁ i FVC) co roku przez 8 lat; u 180 zatrudnionych nie wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego: wartości FEV ₁ i FVC były w normie; u 46 badanych wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego; 61 pracowników z krótkim stażem pracy, z objawami układu oddechowego miało mniejsze wartości FEV ₁ (średnio 271 ml) i FVC (średnio 269 ml) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (608 osób)	<i>Adams</i> 1975
0,01 ÷ 0,025 (0,0015 ÷ 0,0035)	u 57 zatrudnionych przy produkcji TDI badano zależność dawka-efekt; narażenie na TDI o stężeniach powyżej 0,025 mg/m ³ powodowało zmniejszenie wartości FEV ₁ o 103 ml/rok; pracownicy narażeni na związek o stężeniu 0,01 mg/m ³ wykazywali normalne ubytki (-12 ml w ciągu 2 lat), nie stwierdzono u nich wpływu narażenia na wartość FEV ₁ ; wartość NOAEL 0,025 mg/m ³	<i>Wegman</i> i in. 1977
0,0007 ÷ 0,178 (0,0001 ÷ 0,025)	czynność układu oddechowego oceniono u 223 zatrudnionych przy produkcji TDI na ponad 5 lat; narażenie na TDI o stężeniach powyżej 0,036 mg/m ³ powodowało u narażonych gorsze wyniki testów spirometrycznych i zmniejszenie pojemności płuc; wartości FEV ₁ , %FEV i FEF _{25-75%} były bardziej zmniejszone w grupie osób narażanych na związek o większym stężeniu (74 osoby) niż mniejszym (149 badanych); średnie wartości FEV ₁ były zmniejszone o 38 ml/rok w grupie osób narażanych na TDI o większym stężeniu, a o 24 ml/rok w grupie osób narażanych na TDI o mniejszym stężeniu (0,014 mg/m ³)	<i>Diem</i> i in. 1982
0,007 ÷ > 0,014 (0,007 ÷ > 0,002)	w 1980 r. zbadano 145 osób zatrudnionych wcześniej w zakładach produkujących TDI; ponownie zbadano je w 1982 r.; krótkotrwałe narażenie na TDI o stężeniu powyżej 0,014 mg/m ³ występowało w 9,3% przypadków w 1980 r., natomiast 1,9% w 1982 r.; TDI o stężeniu 0,007 mg/m ³ nie powodował zaburzeń czynności płuc; wartość NOAEL 0,007 mg/m ³	<i>Omae</i> 1984

Objaśnienia:

- FVC – natężona pojemność życiowa (pojemność życiowa mierzona podczas natężonego wydechu)
- FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (objętość powietrza wydychana w ciągu pierwszej sekundy natężonego wydechu)
- FEV₁/FVC% – stosunek FEV₁/FVC · 100
- FEF_{75%} – maksymalny przepływ wydechowy w punkcie, gdy 75% FVC pozostaje jeszcze do wydmuchnięcia. Parametr odzwierciedla szybkość przepływu powietrza w początkowej fazie wydechu.
- FEF_{25-50%} i FEF_{25-75%} – maksymalny przepływ wydechowy między 25 ÷ 50% lub 25 i 75% FVC odpowiednio.

Na podstawie przedstawionych w tabeli wyników badań można stwierdzić, że wartość FEV₁ była zmniejszona u osób narażanych na toluilenodiizocyanian. *Peters* i in. (1968) zwrócili uwa-

gę, że zmniejszenie wartości FEV₁ nie jest skorelowane z czasem trwania narażenia, lecz z wielkością narażenia na toluilenodiizocyjanie, a u osób narażonych na toluilenodiizocyjanie o małych stężeniach zmniejszenie FEV₁ nie następuje w czasie każdej zmiany roboczej, lecz tylko w czasie zmiany roboczej przypadającej po dniach wolnych od pracy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych toluilenodiizocyjanianu (TDI) zamieszczono w tabeli 5.

Tabela 5.

Wartości CL₅₀ i DL₅₀ toluilenodiizocyjanianu (TDI) dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość CL ₅₀ lub DL ₅₀	Piśmiennictwo
Świnka morska	inhalacyjna	90,2 mg/m ³ /4 h	<i>Duncan i in. 1962</i>
Mysz	inhalacyjna	68,9 mg/m ³ /4 h	<i>Duncan i in. 1962</i>
Szczur	inhalacyjna	57,7 mg/m ³ /1 h	<i>Harton, Rawl 1976</i>
Szczur	inhalacyjna	98,7 mg/m ³ /4 h	<i>Duncan i in. 1962</i>
Szczur (samice)	inhalacyjna	360 mg/m ³ /4 h	<i>Bunge i in. 1977</i>
Szczur (samce)	inhalacyjna	350 mg/m ³ /4 h	<i>Bunge i in. 1977</i>
Królik	inhalacyjna	78,32 mg/m ³ /4 h	<i>Duncan i in. 1962</i>
Szczur	dożołądkowa	3060 mg/kg m.c.	<i>Harton, Rawl 1976</i>
Mysz	dożołądkowa	4130 mg/kg m.c.	<i>Woolrich 1982</i>
Królik	przez skórę	10 000 mg/kg m.c.	<i>Harton, Rawl 1976</i>

Toluilenodiizocyjanie jest substancją bardzo toksyczną dla zwierząt laboratoryjnych w warunkach ostrego narażenia inhalacyjnego. Wartości LC₅₀ czterogodzinne narażenia na toluilenodiizocyjanie dla kilku gatunków zwierząt mieszczą się w przedziale 69 ÷ 356 mg/m³. Przyczyną padnięć zwierząt był obrzęk płuc i krwotok (*Duncan i in. 1962*). Narażenie na toluilenodiizocyjanie o dużych stężeniach powodowało: zapalenie spojówek, zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych z ogniskami martwicy skrzepowej nabłonka oddechowego oraz odoskrzelowym zapaleniem płuc (*Duncan i in. 1962*).

W przypadku narażenia drogą pokarmową i przez skórę toluilenodiizocyjanian wykazuje małą toksyczność ostrą; wartość LD₅₀ dla szczura po narażeniu drogą pokarmową wynosi 3060 mg/kg m.c., a dla myszy – 4130 mg/kg m.c., natomiast wartość LD₅₀ po narażeniu przez skórę dla królika wynosi 10 000 mg/kg m.c. (*Harton, Rawl 1976*). *Zapp (1957)* wykazał doświadczalnie, że 2,4-toluilenodiizocyjanie charakteryzuje się jeszcze mniejszą toksycznością ostrą po narażeniu drogą pokarmową (wartość LD₅₀ dla szczura wynosi 5800 mg/kg). U narażonych zwierząt wystąpiły objawy podrażnienia błon śluzowych układu pokarmowego.

Toluilenodiizocyjanie wywiera umiarkowane działanie drażniące na skórę i silne działanie drażniące na oko królika (*NIOSH 1973*). Naniesienie na skórę królików toluilenodiizocyjanianu

w dawce 10 000 mg/kg m.c. powodowało stan zapalny skóry bez padnięć zwierząt oraz zmian patomorfologicznych narządów wewnętrznych u tych zwierząt, co świadczy, że toluilenodiizocyjanian nie wchłania się przez skórę w stopniu wystarczającym do spowodowania zatrucia (Zapp 1957).

Wkroplenie toluilenodiizocyjanianu do worka spojówkowego oka królika spowodowało: natychmiastowe łzawienie, ból oka, spuchnięcie, obrzmienie, niedomykalność powiek, nieporażoną reakcją spojówkową oraz umiarkowane uszkodzenie rogówki (Zapp 1957; Grant 1974; Duprat i in. 1976; Woolrich 1982).

Skutkiem jednorazowego 6-godzinnego narażenia świnek morskich na toluilenodiizocyjanian o stężeniach $1,28 \div 3,56 \text{ mg/m}^3$ ($0,18 \div 0,5 \text{ ppm}$) było zmniejszenie częstości oddechów o 50% u narażonych zwierząt (Scheel i in. 1964). Wyznaczona doświadczalnie u myszy szczepu SW wartość RD_{50} dla 2,4-toluilenodiizocyjanianu wynosiła $4,76 \text{ mg/m}^3$ ($0,67 \text{ ppm}$), a dla 2,6-toluilenodiizocyjanianu – $1,85 \text{ mg/m}^3$ ($0,26 \text{ ppm}$), (Alarie i in. 1980).

Reakcje alergiczne i nadwrażliwość płuc na techniczny toluilenodiizocyjanian stwierdzono u trzech z szesnastu świnek morskich, które przez 5 dni narażano 3 h dziennie na ten związek o stężeniu $1,78 \text{ mg/m}^3$. W surowicy świnek morskich stwierdzono obecność przeciwciał toluilenodiizocyjanianu (Karol i in. 1980).

Świnki morskie 3 h dziennie narażano przez 5 dni na techniczny toluilenodiizocyjanian o stężeniach $0,85 \div 71,2 \text{ mg/m}^3$. W 22. dniu badania u zwierząt narażonych na toluilenodiizocyjanian o stężeniu $\geq 2,56 \text{ mg/m}^3$ wystąpiły swoiste przeciwciała na toluilenodiizocyjanian oraz reakcje alergiczne skóry i płuc. Swoistych przeciwciał na toluilenodiizocyjanian nie stwierdzono u zwierząt narażonych na związek o stężeniu $0,85 \text{ mg/m}^3$. Stężenia toluilenodiizocyjanianu powyżej $14,2 \text{ mg/m}^3$ wpływały toksycznie na płuca zwierząt i wywoływały reakcje nadwrażliwości płucnej (Karol 1983).

Narażenie inhalacyjne świnek morskich na toluilenodiizocyjanian w postaci aerozolu o stężeniu 1200 mg/m^3 lub w postaci pary o stężeniach $250 \div 550 \text{ mg/m}^3$ przez $10 \div 20 \text{ min}$, w różnych odstępach czasu w ciągu 1 miesiąca wywołało u zwierząt już po pierwszych kilku inhalacjach reakcje astmatyczne, które przechodziły w utrzymujące się ataki duszności. U zwierząt narażanych w badaniu patomorfologicznym narządów stwierdzono zarostowe zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc oraz rozedmę płuc (Friebel, Luchtrahl 1955).

Weyel i in. (1982) wykazali, na podstawie skutków 3-godzinnego narażenia samców myszy szczepu Swiss-Webster, działanie drażniące par 2,6-toluilenodiizocyjanianu o stężeniach $0,37 \div 7,6 \text{ mg/m}^3$ na górne drogi oddechowe zwierząt. Uszkodzenie jamy nosowej rozwijało się u myszy narażanych ponad 5 dni na techniczny toluilenodiizocyjanian o stężeniu $2,84 \text{ mg/m}^3$ 6 h dziennie. Uszkodzenia polegały na niewielkim rozroście nabłonka lub tworzeniu się nadżerki nabłonka, owrzodzeniu i martwicy. Zmiany te łączono z zanikiem blaszki właściwej nerwu węchowego u narażanych zwierząt (Buckley i in. 1984).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Zależność skutków toksycznych toluilenodiizocyjanianu dla zwierząt od wielkości stężenia związku przedstawiono w tabeli 6. i 7. W warunkach powtarzanego narażenia toluilenodiizocyjanian o stężeniu $3,5 \text{ mg/m}^3$ i większych wywoływał padnięcie większości narażanych zwierząt (Henschler i in. 1962). Podprzewlekłe i przewlekłe narażenie na toluilenodiizocyjanian o stężeniach $0,2 \div 0,71 \text{ mg/m}^3$ nie zwiększało liczby padnięć zwierząt w trakcie narażenia, powodowało jednak

stany zapalne dolnych i górnych dróg oddechowych oraz odoskrzelowe i śródmiąższowe zapalenie płuc (*Niewanhuis* i in. 1965). Na podstawie wyników badań histopatologicznych świnek morskich narażanych inhalacyjnie (6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu, w ciągu 11,5 tygodnia) na toluilenodiizocyjanian o stężeniach 0,71 mg/m³ obserwowano u zwierząt różnego stopnia zmiany zapalne w układzie oddechowym, natomiast nie wykazano uszkodzeń serca, nerek, śledziony i węzłów chłonnych (*Niewanhuis* i in. 1965).

Tabela 6.

Toksyczność inhalacyjna toluilenodiizocyjanianu (TDI)^a u szczurów (*Henschler* i in. 1962)

Liczba narażeń i czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Skutki narażenia
24 (6 h/dzień, 6 dni/tydz. 2 razy, przerwa 4 tygodnie, i ponownie 12 narażeń)	3,56	45% zwierząt padło
10	7,12	0% zwierząt padło
4	35,6	75% zwierząt padło
2	71,2	65% zwierząt padło
		większość zwierząt padła
		2,4-TDI izomer bardziej toksyczny niż izomer 2,6-TDI
3 lub 5	71,2	wszystkie narażane zwierzęta padły

^a Stężenie 71,2 mg/m³ dotyczyło izomeru 2,4-TDI lub 2,6-TDI albo mieszaniny izomerów (65: 35), a stężenia: 35,6; 7,12 i 3,56 mg/m³ dotyczyły mieszaniny izomerów (80: 20).

Toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,02 mg/m³ nie wywołał uchwytynych skutków toksycznych u szczurów w warunkach powtarzanego narażenia (*Cizikov* 1963).

Narażenie myszy (przez 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, przez ponad 2 lata) na mieszaninę izomerów toluilenodiizocyjanianu (80: 20) o stężeniu 0,36 lub 1,07 mg/m³ powodowało, zależnie od wielkości stężenia związku, rozwijanie się nieżyty nosa. Toluilenodiizocyjanian o stężeniu 1,07 mg/m³ uszkadzał również dolne odcinki dróg oddechowych (zapalenie płuc śródmiąższowe, nieżytowe zapalenie oskrzeli) oraz oczy (zapalenie rogówki) u myszy. Zachorowalność i padnięcia zwierząt spowodowane były nieżytem nosa występującym u wszystkich narażanych zwierząt (*Loeser* 1983).

Narażenie inhalacyjne (całą powierzchnią ciała przez 70 dni, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu) świnek morskich na techniczny toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,14 mg/m³ nie spowodowało tworzenia się swoistych przeciwciał toluilenodiizocyjanianu w surowicy, reakcji alergicznych skóry i płuc (*Karol* i in. 1983).

Ponad 4-miesięczne narażenie psów (samców) na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 10,68 mg/m³ 35 ÷ 37 razy, w ciągu różnej długości okresów narażenia (30 ÷ 120 min) spowodowało u zwierząt: łzawienie, kaszel, nerwowość i odkrztuszanie. Sekcja zwierząt przeprowadzona po ostatnim narażeniu wykazała umiarkowane przekrwienie i stan zapalny tchawicy i oskrzeli (*Zapp* 1957).

Zapalenie tchawicy i oskrzeli wywołało 30-krotne narażenie szczurów przez 6 h na 2,4-toluilenodiizocyjanian o stężeniu 7,12 ÷ 14,2 mg/m³ (1 do 2 ppm), (*Zapp* 1957).

Szczury, świnki morskie i króliki narażano na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,71 mg/m³ (0,1 ppm) 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu (58 narażeń). U zwierząt rozwinęło się zapalenie płuc, ale tylko u szczurów wystąpiły reakcje zwłóknienia. Zmian w płucach nie obserwowano u szczurów i królików narażanych raz w tygodniu, 6 h dziennie, przez 38 tygodni na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,71 mg/m³, pomimo że u szczurów wystąpiło zapalenie płuc (*Niewenhuis i in.* 1965).

Reakcje alergiczne skóry wystąpiły u psów narażanych drogą dotchawiczą na toluilenodiizocyjanian w aerozolu w dawce 1 mg/kg m.c. Jeden pies był narażany 2 tygodnie w okresie 4 miesięcy, a dwa psy otrzymywały toluilenodiizocyjanian o stężeniu 1 mg/kg m.c. przez 2 tygodnie w okresie 6 miesięcy. W surowicy narażanych psów stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał IgG, Iga i IgM oraz nadreaktywność swoistych limfocytów. Znacznie dłużej utrzymywał się podwyższony poziom IgG i IgA niż podwyższony poziom przeciwciał IgM, który i tak był mniejszy. Stwierdzono również obecność przeciwciał IgE, ale ich poziom ulegał ciągłym zmianom i nie wykazywał związku z długotrwałym narażeniem. Zaburzenia czynności płuc u psów obserwowano natychmiast po narażeniu na aerozol. Zaburzenia te nie miały związku z działaniem alergicznym toluilenodiizocyjanianu, ponieważ wystąpiły na początku narażenia (*Patterson i in.* 1983).

Toluilenodiizocyjanian o stężeniu 35,6 lub 71,2 mg/m³ w warunkach narażenia 6 h dziennie przez 6 dni w tygodniu wywołał padnięcie szczurów na skutek niewydolności górnych dróg układu oddechowego. Związek o mniejszych stężeniach wywołał ciężkie zapalenie okołoskrzelowe i rozprzestrzeniające się odoskrzelowe zapalenie płuc. Po okresie narażenia część zmian w płucach cofnęła się u zwierząt narażanych przez kilka miesięcy na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 7,12 mg/m³, natomiast u zwierząt narażanych na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 3,56 mg/m³ obserwowano całkowite cofnięcie się zmian. Toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,712 mg/m³ nie spowodował żadnych uchwytanych zmian w górnych drogach układu oddechowego. U zwierząt narażanych stwierdzono jedynie zmniejszenie masy ciała (*Henschler i in.* 1962).

Tabela 7.

Skutki narażenia inhalacyjnego zwierząt wywołane krótkoterminowym, podprzewlekłym i przewlekłym narażeniem na toluilenodiizocyjanian (TDI)

Gatunek zwierząt	Stężenie/czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur	71,2 mg/m ³ 3 razy lub 5 razy po 4 h	wszystkie zwierzęta padły na skutek niewydolności górnych dróg układu oddechowego	<i>Henschler i in.</i> 1962
Szczur	35,6 mg/m ³ 4 razy po 4 h	65% zwierząt padło; ciężkie zapalenie okołoskrzelowe i rozprzestrzeniające się odoskrzelowe zapalenie płuc	<i>Henschler i in.</i> 1962
Szczur	14 mg/m ³ 30 razy po 6 h ^a	zapalenie tchawicy i oskrzeli	<i>Zapp</i> 1957
Pies	10,68 mg/m ³ 35 ÷ 37 razy po 30 ÷ 120 min ponad 4 miesiące	łzawienie, kaszel, nerwowość i odrzutowanie; sekcja zwierząt przeprowadzona po ostatnim narażeniu wykazała umiarkowane przekrwienie i stan zapalny tchawicy i oskrzeli	<i>Zapp</i> 1957
Szczur	7,1 mg/m ³ 10 razy po 4 h	75% zwierząt padło; ciężkie zapalenie okołoskrzelowe i rozprzestrzeniające się odoskrzelowe zapalenie płuc	<i>Henschler i in.</i> 1962

cd. tab. 7.

Gatunek zwierząt	Stężenie/czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur	7,12 mg/m ³ 30 razy po 6 h ^a	zapalenie tchawicy i oskrzeli	<i>Zapp</i> 1957
Szczur	3,5 mg/m ³ 24 razy (6 h/dzień, 6 dni/tydz. 2 razy, przerwa 4 tygodnie i ponownie 12 razy)	brak skutku letalnego u dorosłych szczurów, 50% młodych szczurów padło; badaniem patomorfologicznym stwierdzono zapalenie okołoskrzelowe i odoskrzelowe zapalenie płuc u młodych zwierząt, które padły	<i>Henschler</i> i in. 1962
Świnki morskie	3,5 mg/m ³ 48 razy 4 h	większość zwierząt padła	<i>Henschler</i> i in. 1962
Szczur	0,71 mg/m ³ 40 razy 4 h	nie zwiększyła się liczba zwierząt, które padły, brak zmian patologicznych w płucach; zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt	<i>Henschler</i> i in. 1962
Szczur, królik	0,71 mg/m ³ 58 razy 6 h/dzień, 5 dni/tydz.	u królików odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, nacieki okołonaczyniowe i ropnie płuc; u szczurów odoskrzelowe zapalenie płuc i reakcje zwłóknienia	<i>Niewanhuis</i> i in. 1965
Szczur, królik	0,71 mg/m ³ 6 h/dzień, 1 dzień/tydz. 38 tyg.	nie obserwowano zmian w płucach u szczurów i królików; u szczurów wystąpiło zapalenie płuc	<i>Niewanhuis</i> i in. 1965
Świnki morskie	0,71 mg/m ³ 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 11,5 tyg.	odoskrzelowe zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc z ogniskowymi naciekami z limfocytów, makrofagów i komórek plazmatycznych; nie stwierdzono uszkodzeń serca, wątroby, nerek, śledziony i węzłów chłonnych	<i>Niewanhuis</i> i in. 1965
Szczur	0,02 mg/m ³ 0,2 mg/m ³ 2 mg/m ³ ciągłe narażenie przez 84 doby	TDI o stężeniu 2 mg/m ³ powodował zmiany zapalne w układzie oddechowym, zwyrodnienia narządów mięszowych, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stosunku albumin do globulin, odwrócenie stosunku chronaksji mięśni zginaczy i prostowników; zmiany te były mniej nasilone u szczurów narażanych na TDI o stężeniu 0,2 mg/m ³ ; stężenie 0,02 mg/m ³ TDI nie spowodowało żadnych uchwytanych zmian	<i>Cizikov</i> 1963
Świnki morskie	0,14 mg/m ³ ^b 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 70 dni	brak swoistych przeciwciał TDI, reakcji alergicznych skóry i płuc	<i>Karol</i> 1983
Mysz, szczur	0,35 lub 1,05 mg/m ³ ^b 6 h/dzień, 5 dni/tydz. przez około 2 lata	nie stwierdzono wzrostu częstości nowotworów złośliwych i łagodnych u myszy i szczurów; u myszy z obu narażanych grup wystąpił wzrost częstości przypadków niezytu nosa i oskrzeli; u samic wystąpiła zwiększona liczba zwierząt, które padły; u szczurów nie stwierdzono zmian histopatologicznych w dolnych drogach oddechowych	<i>Loeser</i> 1983

^a Narażenie na 2,4-TDI.^b Narażenie na mieszaninę izomerów.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach przeprowadzonych w warunkach narażenia krótkoterminowego, podprzewlekłego i przewlekłego inhalacyjnego wskazano na układ oddechowy jako narząd krytyczny działania toluilenodiizocyjanianu. U narażanych zwierząt stwierdzano: nieżyty górnych i dolnych dróg oddechowych, odoskrzelowe zapalenie płuc oraz śródmiąższowe zapalenie płuc.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Techniczny toluilenodiizocyjanian (TDI) indukował, w zależności od wielkości stężenia, wzrost częstości mutacji u *Salmonella* Typhimurium szczepu TA98, TA100 i TA1538 w obecności egzogenego układu aktywującego (Andersen i in. 1980).

Badano mutagenność technicznego toluilenodiizocyjanianu (mieszanki 2,4- i 2,6-TDI) oraz czystego 2,6-TDI w stosunku do szczepów bakterii *Salmonella* Typhimurium w obecności i nieobecności egzogenego układu aktywującego S-9 uzyskanego z frakcji wątroby szczura lub chomika złotego. Tylko w przypadku zastosowania układu aktywującego techniczny toluilenodiizocyjanian lub czysty 2,6-TDI powodował, zależne od wielkości dawki, działanie mutagenne u *Salmonella* Typhimurium szczepu TA98 i TA100. U szczepów TA1535 i TA1537 nie stwierdzono działania mutagennego, nawet po zastosowaniu układu aktywującego (NTP 1986).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vivo na myszach i szczurach narażanych inhalacyjnie 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie na toluilenodiizocyjanian techniczny o stężeniach 0,35 lub 1,06 mg/m³ nie stwierdzono wzrostu częstości występowania erytrocytów z mikrojądrami w szpiku kostnym (Loeser 1983).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro na komórkach nerek chomika i komórkach z płuc ludzi otrzymano wynik negatywny w teście transformacji nowotworowych (Styles 1978).

W przeciwieństwie do ujemnych wyników uzyskanych z testów badających mutagenność u ssaków, w badaniach in vitro przeprowadzonych na limfocytach z krwi ludzkiej toluilenodiizocyjanian powodował wzrost wymiany chromatyd siostrzanych, zarówno w obecności egzogenego układu aktywującego, jak i bez niego (Maki-Paakkanen, Norppa 1987).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że toluilenodiizocyjanian wykazuje działanie mutagenne głównie u organizmów Prokaryota, natomiast nie stwierdzono takiego działania u ssaków zarówno na podstawie wyników badań w warunkach in vivo, jak i in vitro, z wyjątkiem jednego badania na limfocytach z krwi ludzkiej.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Narażenie drogą pokarmową

Wystarczające dowody działania rakotwórczego toluilenodiizocyjanianu (TDI) na zwierzęta uzyskano w doświadczeniach na szczurach szczepu Fischer 344/N i myszach szczepu B6C3F1, którym podawano techniczny toluilenodiizocyjanian będący mieszaniną 2,4- (80%) i 2,6- (20%) toluilenodiizocyjanianu (NTP 1986). Zwierzętom obu płci (po 50 samic i 50 samców w grupie) poda-

wano toluilenodiizocyjanian dożołądkowo w oleju kukurydzianym 5 dni w tygodniu, przez 105 tygodni (myszy) i 106 tygodni (szczury). Samce szczura otrzymywały toluilenodiizocyjanian w dawce 30 albo 60 mg/kg m.c., samice szczura w dawce 60 lub 120 mg/kg m.c., samce myszy w dawce 120 albo 240 mg/kg m.c., natomiast samice myszy w dawce 60 albo 120 mg/kg m.c. Zwierzęta z grupy kontrolnej otrzymywały olej kukurydziany. Liczba zwierząt, które padły w grupach, była zróżnicowana i zależała od wielkości dawki – w grupie kontrolnej była najmniejsza i wynosiła wśród samców szczura 28%, w grupie szczurów narażanych na toluilenodiizocyjanian po dawce średniej wynosiła 72%, a po dawce dużej – 84%, natomiast wśród samic odpowiednio: 28; 62 i 88%. U samców myszy wartości te wynosiły odpowiednio: 8; 20 i 48%, a u samic: 32; 14 i 34%. Obserwowany u zwierząt narażanych wzrost liczby nowotworów również zależał od zastosowanej dawki. U samic i samców szczura obserwowano wzrost liczby podskórnych włókniaków (*subcutaneous fibromas*) i włókniakomięsaków, a u samców ponadto wzrost liczby gruczolaków zrakowych trzustki, natomiast u samic: gruczolaków wysp Langerhansa trzustki, guzków nowotworowych wątroby i guzków gruczolów sutkowych oraz gruczolakowłókniaków. Toluilenodiizocyjanian nie był rakotwórczy dla samców myszy, natomiast u samic myszy wywoływał naczyniaka lub naczyniakiomięsaka krwionośnego (łącznie) i gruczolaka wątrobowokomórkowego.

Narażenie inhalacyjne

Nie stwierdzono ewidentnego działania rakotwórczego u szczurów i myszy obu płci w wyniku narażenia na toluilenodiizocyjanian techniczny o stężeniach: 0; 0,36 lub 1,1 mg/m³ (0; 0,05 lub 0,15 ppm) 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, w ciągu 108 tygodni (samice szczura), 110 tygodni (samce szczura) lub 104 tygodnie (samce i samice myszy). U narażanych zwierząt stwierdzono jedynie zmiany patologiczne w nosie polegające na zaniku nabłonka nosa i stanach zapalnych śluzówki nosa (myszy i szczury) oraz u myszy zmiany patologiczne w dolnych drogach oddechowych (śródmiąższowe zapalenie płuc, nieżyt oskrzeli i stany zapalne oskrzeli). Obserwowane zmiany zależały od wielkości stężenia toluilenodiizocyjanianu (Loeser 1983).

Na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach (szczury, myszy) narażanych drogą pokarmową na toluilenodiizocyjanian, wynika, że związek ten działa rakotwórczo, a skutek działania rakotwórczego jest zależny od zastosowanej dawki toluilenodiizocyjanianu. W przypadku badań inhalacyjnych nie stwierdzono obecności nowotworów, a jedynie zmiany patologiczne w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych, których rozległość zależała od wielkości zastosowanego stężenia toluilenodiizocyjanianu.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie przedstawiono wyników badań epidemiologicznych wskazujących na chorobę nowotworową jako przyczynę śmierci ludzi narażonych na toluilenodiizocyjanian (TDI). Opisano jedynie jeden przypadek gruczolakoraka płuc u 47-letniego niepalącego mężczyzny malarza. Mężczyzna był narażony na toluilenodiizocyjanian oraz 4,4-metylenodiizocyjanian przez 15 lat, ale nie zostały oznaczone wielkości narażenia na te związki chemiczne (Mortillaro, Schiavon 1982).

Oceny działania rakotwórczego toluilenodiizocyjanianu dokonały wiodące organizacje międzynarodowe w następujący sposób:

- IARC – grupa 2B, substancje o przypuszczalnym działaniu rakotwórczym dla człowieka (IARC 1986)

- MAK – grupa 3A, substancje, co do których podejrzewa się, że mogą wykazywać działanie rakotwórcze na ludzi, ale ich ostateczna ocena nie jest możliwa ze względu na brak danych. Zaklasyfikowanie do kategorii 3. jest tymczasowe. Grupa 3A., substancje spełniające kryteria klasyfikacji, pozwalające na zaklasyfikowanie ich do kategorii 4. lub 5., w których przypadku dostępne dane są niewystarczające do wyznaczenia dla nich wartości MAK (ACGIH 2006)
- NIOSH – Ca, potencjalny kancerogen zawodowy (ACGIH 2006)
- NTP – R, substancje o możliwym działaniu rakotwórczym dla człowieka (ACGIH 2006)
- ACGIH – A4, czynnik nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi (ACGIH 2006)
- UE – Rakotw. Kat. 3., substancje o możliwym działaniu rakotwórczym na człowieka (Annex I to directive 67/548/EEC).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat wpływu narażenia na toluilenodiiizocyjanian (TDI) na płodność, rozwój prenatalny i postnatalny ludzi i zwierząt. Istnieją jedynie dane dotyczące metabolitu 2,4-TDI, tj. 2,4-diaminotoluenu, który podawany z paszą szczurom w dawce 15 mg/kg m.c. przez 10 tygodni obniżał spermatogenezę narażonych zwierząt i powodował uszkodzenie komórek Sertoliego (Varma i in. 1988).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Duża toksyczność toluilenodiiizocyjanianu (TDI) w wyniku narażenia drogą inhalacyjną świadczy o łatwej wchłanialności związku tą drogą (Sharonova, Kryzhanovskya 1976; Steinmetz i in. 1976; White i in. 1980; Sharonova i in. 1982).

Rozmieszczenie toluilenodiiizocyjanianu w organizmach żywych badano na szczurach i myszach obu płci, którym podawano znakowany [C^{14}]-techniczny toluilenodiiizocyjanian będący mieszaniną 2,4- (80%) i 2,6- (20%) toluilenodiiizocyjanianu. Związek podawano dożołądkowo w oleju kukurydzianym 5 dni w tygodniu, przez 105 lub 106 tygodni. Samce szczura otrzymywały toluilenodiiizocyjanian w dawce 30 albo 60 mg/kg m.c., a samce myszy w dawce 120 albo 240 mg/kg m.c. Samice szczura i myszy otrzymywały dawkę odpowiednio 60 albo 120 mg/kg m.c. Największe ilości znacznika stwierdzono w: żołądku, kątncy, jelicie grubym i w pęcherzyku żółciowym (Dieter i in. 1990).

Metabolizm i wydalanie

Izocyjaniany reagują z grupami hydroksylowymi, aminowymi, karboksylowymi i sulfhydrylowymi i mogą inaktywować białka w wyniku tworzenia wiązań kowalencyjnych. 2,6-Toluilenodiiizocyjanian jest niestabilny w roztworze rozpuszczalników zawierających grupy hydroksylowe, reaguje gwałtownie z pierwszorzędowymi i drugorzędowymi aminami. Zwierzęta traktowane *per os* 2,6-toluilenodiiizocyjanianem wydalają mono- i diacetylowany diaminotoluen, co wskazuje, że związek ten może być metabolitem toluilenodiiizocyjanianu. Związek o małych stężeniach hydroli-

zuje w wodzie do 2-amino-6-izocyjanianotoluenu, a następnie do 2,6-diaminotoluenu. W przypadku dużych stężeń 2,6-toluilenodiizocyjanianu tworzy się polimocznik w wyniku reakcji grup aminowych pochodzących z hydrolizy związków z izocyjanianami. Półokres trwania 2,6-toluilenodiizocyjanianu w organizmach żywych jest uzależniony od nośnika, w którym jest podawany i od jego stężenia w rozpuszczalniku. W żołądku półokres trwania 2,6-toluilenodiizocyjanianu wynosi poniżej 2 min, a w osoczu poniżej 30 s (RTI 1985).

Większość dawki znakowanego [C^{14}]-2,6-toluilenodiizocyjanianu podana *per os* szczurom w oleju kukurydzianym ulegała polimeryzacji w odcinku żołądkowo-jelitowym. Po podaniu toluilenodiizocyjanianu w dawce 900 mg/kg m.c. utworzył się nierozpuszczalny polimocznik w żołądku, który wolno przemieszczał się do jelit. Tego procesu nie obserwowano po podaniu toluilenodiizocyjanianu w dawce 60 mg/kg (RTI 1985).

Po 72 h od narażenia zwierząt na toluilenodiizocyjanian stwierdzono niewielką ilość związku w odcinku żołądkowo-jelitowym. Około 12% dawki 60 mg/kg m.c. i tylko 5% dawki 900 mg/kg zostało usunięte z moczem po 24 h od podania, głównie w postaci 2,6-bis(ace-tylamino)toluenu.

Obserwowany wzrost wydalania metabolitów 2,6-toluilenodiizocyjanianu z moczem wraz ze zmniejszeniem dawki jest w zgodzie z małym poziomem związków w żołądku (RTI 1985).

Uważa się, że 2,6-toluilenodiizocyjanian hydrolizuje całkowicie do 2,6-diaminotoluenu (2,6-TDA), który ulega acetylacji do 2,6-bis(acetylamino)toluenu i następnie jest wydalany z moczem. Metabolitem 2,4-toluilenodiizocyjanianu jest 2,4-diaminotoluen (2,4-TDA), (RTI 1985; Dieter i in. 1990). W tkankach nie stwierdzono pochodnych 2,6-toluilenodiizocyjanianu (RTI 1985). U szczurów narażanych dermalnie na 2,4-toluilenodiizocyjanian nie stwierdzono izocyjanianów w moczu, natomiast wykryto 2,4-TDA w moczu po jego hydrolizie (Rosenberg, Savolainen 1985).

Rosenberg i Savolainen (1986) wykazali, badając osoby narażone zawodowo na mieszaninę izomerów toluilenodiizocyjanianu (80: 20%), liniową zależność między stężeniem TDA w moczu po hydrolizie a wielkością dawki toluilenodiizocyjanianu. Przypuszcza się, że powstała forma TDA ulega koniugacji i wydalaniu. Dane ilościowe dotyczące wydalania związku z moczem są niedostateczne.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego diizocyjanianów jest związany głównie z ich zdolnością do wywoływania alergii i astmy. Wśród osób narażonych zawodowo na diizocyjaniany choruje na astmę około 10% zatrudnionych. Astma wywołana przez izocyjaniany może mieć zarówno podłoże immunologiczne, jak i nieimmunologiczne.

Diizocyjaniany – niskocząsteczkowe związki o silnym działaniu elektrofilnym, łączą się wiązaniem kowalencyjnym z grupami hydroksylowymi i aminowymi białek i wywołują reakcję nadwrażliwości w błonie śluzowej nosa, oskrzeli i płuc. W ujawnianiu się potencjału alergizującego diizocyjanianów szczególną rolę odgrywa ich zdolność do wywoływania stresu oksydacyjnego przez tworzenie trwałych adduktów z glutationem i stymulację generowania reaktywnych form tlenu. Głównym elementem układu odpornościowego zapoczątkowującym odpowiedź immunologiczną płuc na diizocyjaniany są komórki dendrytyczne aktywujące limfocyty T. Komórki dendrytyczne w następstwie oddziaływania z kompleksami diizocyjanianów z białkami ulegają aktywacji i przekształceniu w formy dojrzałe. Powstały kompleks – peptyddiizocyjanian z limfocytym T migruje do regionalnych węzłów limfatycznych (Lutz, Palczyński 2002).

Istnieją również dane wskazujące na nieimmunologiczny mechanizm działania toluilenodiiizocyjanianu, w którego wyniku rozwijają się objawy astmatyczne (*Butcher* i in. 1977; *Butcher* i in. 1979). Wykazano, że toluilenodiiizocyjanian o stężeniach niewywołujących ostrych zmian zapalnych w błonie śluzowej nosa powoduje zmniejszenie częstości oddechu u myszy (*Sangha, Alarie* 1979; *Weyel* i in. 1982). Toluilenodiiizocyjanian wiążąc się z receptorami cholinergicznymi stanowiącymi zakończenia nerwu trójdzielnego w błonie śluzowej nosa, wywołuje podrażnienie tych receptorów prowadzące do odruchowego zmniejszenia częstości oddechu. Według *Sangha* i *Alarie* (1979) wiązanie się toluilenodiiizocyjanianu z receptorami układu cholinergicznego unerwiającego dolne drogi oddechowe może być przyczyną nadreaktywności oskrzeli na toluilenodiiizocyjanian oraz zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego w wyniku ostrego lub przewlekłego narażenia. Udział receptorów układu cholinergicznego w nadreaktywności oskrzeli na toluilenodiiizocyjanian potwierdzają wyniki uzyskane z badania osób z nadreaktywnością oskrzeli na toluilenodiiizocyjanian. U badanych osób stwierdzono dodatni wynik w teście prowokacyjnym z acetylocholiną lub acetylo- β -metylocholiną (*Butcher* i in. 1977; *Baur, Fruhmenn* 1981). Nie stwierdzono takiej reakcji u osób bez klinicznych objawów nadreaktywności oskrzeli na toluilenodiiizocyjanian (*Butcher* i in. 1977).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

U osób zawodowo narażonych na toluilenodiiizocyjanian (TDI) może dochodzić do krzyżowej nadreaktywności na inne izocyjaniany (*Baur* 1983).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi i zwierząt przedstawiono w tabelach: 2., 4. i 7.

Wyniki badań epidemiologicznych i wyniki badań przewlekłych na ludziach wskazują na zależność obserwowanych zaburzeń dotyczących głównie układu oddechowego od wielkości zastosowanego stężenia toluilenodiiizocyjanianu. Obserwowane skutki narażenia na toluilenodiiizocyjanian wskazują na duże zróżnicowanie osobnicze. Próg wrażliwości zapachowej mieści się w zakresie stężeń $0,07 \div 2,8 \text{ mg/m}^3$ (*Cizikov* 1963; *Zapp* 1957; *Karol* i in. 1980), a próg działania drażniącego wynosi $0,3 \div 3,6 \text{ mg/m}^3$ (*Harton, Rawl* 1976; *Karol* i in. 1980; *Brugsch, Elkins* 1963; *Bruckner* i in. 1968; *Sittig* 1981; *Woolrich* 1982). Wartości NOAEL toluilenodiiizocyjanianu uzyskane na podstawie wyników tych badań mieszczą się w przedziale $0,007 \div 0,14 \text{ mg/m}^3$.

W przypadku zwierząt narażanych na toluilenodiiizocyjanian obserwowano również zależność dawka-skutek. Po narażeniu na toluilenodiiizocyjanian o stężeniu $71,2 \text{ mg/m}^3$ padły wszystkie narażane szczury, natomiast o stężeniu $35,6 \text{ mg/m}^3$ padło tylko 65% zwierząt. Toluilenodiiizocyjanian o stężeniu 14 mg/m^3 powodował zapalenie tchawicy i oskrzeli. Po narażeniu na toluilenodiiizocyjanian o stężeniu $3,5 \text{ mg/m}^3$ żadne zwierzę nie padło (*Henschler* i in. 1962; *Zapp* 1957).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych toluilenodiizocyjanianu (TDI) w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 8. Większość państw ustaliła wartość NDS toluilenodiizocyjanianu równą 0,036 mg/m³. W Polsce obowiązuje wartość NDS toluilenodiizocyjanianu równa 0,035 mg/m³ i wartość NDSCh równa 0,075 mg/m³. Eksperti Amerykańskiej Konferencji Rządowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH 2006) zalecili przyjęcie stężenia 0,036 mg/m³ (0,005 ppm) za wartość TLV-TWA 2,4-toluilenodiizocyjanianu, 2,6-toluilenodiizocyjanianu oraz mieszaniny izomerów toluilenodiizocyjanianu, a także stężenia 0,14 mg/m³ (0,02 ppm) za wartość TLV-STEL. W 2007 r. higieniści amerykańscy zaproponowali zmniejszenie zalecanych dotychczas wartości normatywów higienicznych następująco: wartość TLV-TWA 2,4-toluilenodiizocyjanianu, 2,6-toluilenodiizocyjanianu i mieszaniny izomerów toluilenodiizocyjanianu – 0,007 mg/m³ (0,001 ppm) oraz wartość TLV-STEL – 0,021 mg/m³ (0,003 ppm) z zaznaczeniem, że związki te działają uczulająco na ludzi, wchłaniają się przez skórę oraz zostały zaklasyfikowane do grupy A4, tj. czynników nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi.

Tabela 8.

Wartości normatywów higienicznych ustalone dla toluilenodiizocyjanianu (TDI) w światowych wykazach normatywów higienicznych (RTECS 2007; ACGIH 2006; MAK 2006; DzU 2002 r. nr 217, poz. 1833 ze zm.; Guide to ... 2007)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Belgia	0,036	0,16	
Francja	0,08	0,16	
Holandia	0,04		
Niemcy	–	–	3A, SA
Polska	0,035	0,07	–
Szwajcaria	0,04	0,08	–
Szwecja	0,04	0,07	
Węgry	–	0,04	
USA:		–	–
– NIOSH	–	–	Ca
– ACGIH (2004)	0,036 0,007 ^a	0,14 0,021 ^a	A4, SEN
– OSHA	C 0,14 (2,4-TDI)	–	
Unia Europejska	–	–	Zakotw. Kat. 3

Wyjaśnienia:

^a Propozycja zmiany wartości w 2007 r.

A4 – związek niesklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi.

SEN – związek działający uczulająco.

NIOSH Ca – potencjalny kancerogen zawodowy.

MAK – 3A (3. substancje, co do których podejrzewa się, że mogą wykazywać działanie rakotwórcze na ludzi, ale ich ostateczna ocena nie jest możliwa ze względu na brak danych. Zaklasyfikowanie do kategorii 3. jest tymczasowe. 3A. substancje spełniające kryteria klasyfikacji, pozwalające na zaklasyfikowanie ich do kategorii 4. lub 5., w przypadku których dostępne dane są niewystarczające do wyznaczenia dla nich wartości MAK).

Sa – substancja uczulająca.

C – stężenie pułapowe.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie przedstawionych danych z piśmiennictwa można przyjąć stężenie $0,3 \text{ mg/m}^3$ toluilenodiizocyjanianu (TDI) za wartość LOAEL związku dla działania ostrego. Związek o tym stężeniu działał drażniąco na spojówki i/lub błony śluzowe układu oddechowego ludzi. Stężenie to jest również bliskie stężeniu, w którym 50% ludzi wyczuwa zapach toluilenodiizocyjanianu, czyli $0,45 \text{ mg/m}^3$. Zarówno próg zapachowy, jak i uczucie podrażnienia błon śluzowych dróg oddechowych są bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób. Stężenia dla tego typu skutków mieszczą się w przedziale $0,07 \div 2,8 \text{ mg/m}^3$ (Cizikov 1963; Zapp 1957; Karol i in. 1980; Harton, Rawl 1976; Brugsch, Elkins 1963; Bruckner i in. 1968; Sittig 1981; Woolrich 1982).

Niektórzy badacze uważają, że toluilenodiizocyjanian o stężeniu $0,14 \text{ mg/m}^3$ nie wywołuje uczuleń w populacji pracowników nieuskarżających się na jakiegokolwiek uczulenia. Inna grupa badaczy wykazała, że około 25% populacji narażonej zawodowo na toluilenodiizocyjanian może reagować uczuleniem ze strony układu oddechowego na toluilenodiizocyjanian o tym stężeniu (Bruckner i in. 1968; Williamson 1964, 1965; Porter i in. 1975; Karol i in. 1978). Peters i in. (1968) sugerują, że już narażenie na związek o stężeniu $0,07 \text{ mg/m}^3$ jest za duże, a Wegman i in. (1974; 1977; 1982) wykazali, że nawet narażenie na związek o stężeniu tak małym jak $0,014 \text{ mg/m}^3$ nie chroni pracowników przed uczuleniem. Narażenie zawodowe na toluilenodiizocyjanian może powodować przewlekłe zmiany w układzie oddechowym i prowadzić do upośledzenia czynnościowego płuc przejawiającego się zmniejszeniem wartości FEV_1 i $FEF_{25-75\%}$ w stopniu większym niż się przewiduje w następstwie starzenia. Zmiany te stwierdzano nawet po 2 i 3 latach od przerwania narażenia (Will 1981). Podobnie Adams i in. (1970; 1975) opisali zaburzenia funkcjonowania układu oddechowego u pracowników pojawiające się po 2 latach, a nawet po 17 latach od ostatniego narażenia. Chroniczne zapalenie oskrzeli rozwinęło się u sześciu pracowników (24%) po 40 miesiącach od narażenia (Innocenti i in. 1981).

Na podstawie wyników licznych badań wyraźnie wykazano, że skutki działania toluilenodiizocyjanianu zależą od wielkości zastosowanego stężenia. Istnieje próg, poniżej którego nie obserwuje się skutków działania toluilenodiizocyjanianu na układ oddechowy (Musk i in. 1978). Na podstawie tych wyników w ACGIH ustalono wartość TLV-TWA mieszaniny toluilenodiizocyjanianu oraz izomerów równą $0,036 \text{ mg/m}^3$ (0,005 ppm) i wartość STEL równą $0,14 \text{ mg/m}^3$ (0,02 ppm). Jednak w 2007 r. higieniści amerykańscy zaproponowali zmniejszenie zalecanych dotychczas wartości normatywów higienicznych dla TLV-TWA 2,4-toluilenodiizocyjanianu, 2,6-toluilenodiizocyjanianu i mieszaniny izomerów toluilenodiizocyjanian do $0,007 \text{ mg/m}^3$ (0,001 ppm) oraz TLV-STEL do $0,021 \text{ mg/m}^3$ (0,003 ppm). Uzasadnienie zmiany tych wartości nie zostało jednak opublikowane.

Za podstawę ustalenia wartości NDS toluilenodiizocyjanianu autorzy dokumentacji proponują przyjęcie wyników badań epidemiologicznych i wyników badań przewlekłych, którym poddano ludzi. Badania te dotyczyły stanu czynnościowego układu oddechowego. Wartości NOAEL uzyskane w wyniku tych badań zamieszczono w tabeli 9. Narażenie na toluilenodiizocyjanian o podanych przez autorów badań stężeniach nie powodowało wystąpienia przypadków astmy oskrzelowej ani nie powodowało zaburzeń czynności płuc, tj. toluilenodiizocyjanian nie zmniejszał wartości objętości powietrza wydychanego w ciągu pierwszej sekundy natężonego wydechu, a także nie powodował nieżytyłów górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nadreaktywności drzewa oskrzelowego prowadzących do napadowych stanów spastycznych oskrzeli.

Tabela 9.**Obliczone wartości NDS toluilenodiizocyjanianu po przyjęciu różnych wartości NOAEL**

Wartości NOAEL, mg/m ³	Wartość NDS, mg/m ³	Piśmiennictwo
0,035	0,006	<i>Belin i in.</i> 1983
0,0399	0,007	<i>Vandervort, Shame</i> 1973
0,016	0,003	<i>Roper, Cromer</i> 1975
0,025	0,004	<i>Wegnam</i> 1977
0,14	0,023	<i>Ehrlicher, Brochhagen</i> 1976; <i>Reinl</i> 1955
0,05	0,008	<i>Elkins i in.</i> 1963
0,007	0,001	<i>Musk i in.</i> 1982
0,007	0,001	<i>Omae</i> 1984

Do wyznaczenia wartości NDS toluilenodiizocyjanianu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- *A* = 3, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi (próg zapachowy, uczucie podrażnienia błon śluzowych dróg oddechowych, wystąpienie reakcji alergicznych są bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób)
- *B* = 1, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowych i drogą podania inną niż inhalacyjna
- *C* = 1, badania najczęściej wieloletnie
- *D* = 1, do obliczeń przyjęto wartość NOAEL
- *E* = 2, współczynnik modyfikacyjny wynikający z działania rakotwórczego i mutagennego zwierząt doświadczalnych.

Podstawiając zatem przyjęte wartości współczynników do wzoru, obliczamy wartość NDS toluilenodiizocyjanianu:

$$\text{NDS} = \text{NOAEL} / (3 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2) = \text{NOAEL} / 6.$$

Średnia wyliczona wartość NDS toluilenodiizocyjanianu wynosi 0,007 mg/m³. Ponieważ izocyjaniany są związkami działającymi drażniąco, dlatego należy ustalić wartość NDSCh toluilenodiizocyjanianu. Dotychczas obowiązująca w Polsce wartość NDSCh toluilenodiizocyjanianu powinna zostać zmniejszona, ponieważ wykazano, że u osób z nadreaktywnością oskrzeli wywołaną innymi czynnikami już krótkotrwałe narażenie na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,07 mg/m³ może wywołać nieżyty górnych i dolnych dróg oddechowych oraz napady astmatyczne, dlatego wartość NDSCh toluilenodiizocyjanianu nie powinna być większa od tego stężenia (*Elkins i in.* 1963). Znane są również przypadki wystąpienia napadów astmatycznych w następstwie krótkotrwałego narażenia zawodowego na toluilenodiizocyjanian o stężeniu 0,036 mg/m³ lub mniejszych u osób z nadwrażliwością oskrzeli (*Wegnam i in.* 1974; *Weill i in.* 1975; *Carroll i in.* 1976; *Pepys i in.* 1972).

Zaproponowano przyjęcie stężenia 0,007 mg/m³ za wartości NDS 2,4-toluilenodiizocyjanianu, 2,6-toluilenodiizocyjanianu i toluilenodiizocyjanianu (mieszaniny izomerów). Ze względu na działanie drażniące ustalono wartość NDSCh toluilenodiizocyjanianu równą 0,021 mg/m³. Zaproponowane wartości normatywów higienicznych toluilenodiizocyjanianu powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym związku na drogi oddechowe, oczy i skórę. Ze względu na działanie drażniące i uczulające toluilenodiizocyjanianu, głównie na układ oddechowy, nale-

ży oznakować izomery toluilenodiizocyjanianu i ich mieszaninę literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym.

ZAKRESY BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

*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 układ oddechowy, aparat ochronny oczu oraz skórę.

Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, aparat ochronny oczu oraz skórę, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, aparat ochronny oczu oraz skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań testy alergologiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy

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

Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

Ze względu na działanie uczulające, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych układu oddechowego i skóry .

Zgodnie z odrębnymi przepisami nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na dizocjanian tolueno-2,6-dyilu.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) Toluene-2,4 or 2,6-diisocyanate (OR AS A MIXTURE). [W:] Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices (TLVs and BEIs). Cincinnati.

ACGIH (2006) Guide to occupational exposure values.

Adams W.G.F. (1970). Lung function of men engaged on the manufacture of tolylene diisocyanate (TDI). *Proc. RSoc. Med.* 63, 378–379.

Adams W.G.F. (1975) Long-term effects on the health of men engaged in the manufacture of tolylene diisocyanate. *Br. J. Ind. Med.* 32, 72–78.

Alarie Y., Kane L., Barrow C. (1980) Sensory irritation: the use of an animal model to establish acceptable exposure to airborne chemical irritants. [W:] *Toxicology. Principles and practices.* New York, Wiley 48–92.

Amoore J.E., Hautala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3(6), 272–290.

Andersen M. i in. (1980) Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand. J. Work Environ. Health* 6, 221–226.

Annex I to directive 67/548/EEC with subsequent amendments (last: 29 ATP to Directive 67/548/EEC, 2004/73/EC of April 2004, OJ L 152).

Axford A.T. i in. (1976) Accidental exposure to isocyanate fumes in a group of firemen. *Br. J. ind. Med.* 33, 65–71.

Baur X., Fruhmann G. (1981) Specific IgE antibodies in patients with isocyanate asthma. *Chest* 80 73–76.

Baur X. (1983) Immunologic cross-reactivity between different albumin-bound isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71(2), 197–205.

- Belin L.* i in. (1983) Amines: possible causative agents in the development of bronchial hyperreactivity in workers manufacturing poly-urethanes from isocyanates. *Br. J. Ind. Med.* 40, 251–257.
- BHP Online. Baza wiedzy o zagrożeniach chemicznych i pyłowych. Warszawa, Centralny Instytut Ochrony Pracy–Państwowy Instytut Badawczy [<http://www.ciop.pl>].
- Brown W.E., Wold F.* (1971) Alkyl isocyanates as active-site specific inhibitors of chymotrypsin and elastase. *Science* 174, 608–610.
- Bruckner H.C.* i in. (1968) Clinical and immunologic appraisal of workers exposed to diisocyanates. *Arch. Environ. Health* 16, 619–625.
- Brugsch H.G., Elkins H.B.* (1963) Toluene diisocyanate (TDI) toxicity. *New Engl. J. Med.* 268(7), 353–357.
- Buckley L.A.* i in. (1984) Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD₅₀ concentration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 74, 417–429.
- Butcher B.T.* i in. (1977) Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116, 411–421.
- Butcher B.T.* i in. (1979) Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate (TDI)-sensitive workers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64(2), 146–152.
- Carroll K.B., Secombe C.J.P., Pepys J.* (1976) Asthma due to non-occupational exposure to toluene (toluene)di-isocyanate. *Clin. Allergy* 6, 99–104.
- Cizikov B.A.* (1963) Materiały obosnowaniu przedielno dopustinój koncentracji tolulendiizocyanata w atmosfjernom azduchje. *Gig. i Sanit.*, 6, 8–15.
- Dawydzik L.* i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym nadzorowanym przez Inspektora Sanitarnego w zakładach pracy. Ekspertyza wykonana na zlecenie Głównego Inspektora Sanitarnego. Łódź, Instytut Medycyny Pracy [praca niepublikowana].
- Diem J.E.* i in. (1982) Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126(3), 426–428.
- Dieter M.P.* i in. (1990) The carcinogenic activity of commercial grade toluene diisocyanate in rats and mice in relation to the metabolism of the 2,4- and 2,6-TDI isomers. *Toxicol. Ind. Health.* 6(6), 599–621.
- Duncan B.* i in. (1962) Toluene diisocyanate inhalation toxicity: Pathology and mortality. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 447–456.
- Duprat P., Gradiski B., Marignac B.* (1976) Pouvoir irritant et allergisant de deux isocyanates: toluène diisocyanate (TDI) and diphénylméthane diisocyanate (MDI). *Eur. J. Toxicol.* 9(1), 41–53.
- Elkins H.B.* i in. (1965) Massachusetts experience with toluene di-isocyanate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 265–272
- Erlicher H., Brochhagen F.K.* (1976) Health problems in the industrial use of isocyanates. [W:] Proceedings of the Plastic and Rubber Institute Conference on Urethane in the Environment. London, September 21–22.
- Friebel H., Lühtrath H.* (1955) The effect of toluene diisocyanate (Desmodur T) on the respiratory airways. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 277, 93–110 (in German).
- Fuchs S., Valade P.* (1951) Clinical and experimental study of several cases of intoxication by Desmodur T (toluene diisocyanate 1-2-4 and 1-2-6). *Arch. Mal. Prof.* 12, 191–96 (Fr).
- Grant W.A.* (1974) Toxicology of the eye. 2nd ed. Springfield, Charles C. Thomas 1028.
- Hama G.M.* (1947) Symptoms in workers exposed to isocyanates: suggested exposure concentrations. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health* 16, 232–233.
- Harton E.E., Jr, Rawl R.R.* (1976) Toxicological and skin corrosion testing of selected hazardous materials. Springfield, US Department of Commerce (Final report NTIS Publication 264 975).
- Henschler D., Assmann W., Meyer K.O.* (1962) Toxicology of toluene diisocyanate. *Arch. Toxikol.* 19, 364–387 (in German).
- Hobara T.* i in. (1984) Health hazard by exposure to toluene-diisocyanate in the shipyard. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 32, 134–139.

Hosein H.R., Farkas S. (1981) Risk associated with the spray application of polyurethane foam. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 42(9), 663–665.

HSDB (2006) [komputerowa baza danych] kwiecień.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1986) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 39. Lyon, IARC, Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers 287–323.

Innocenti A., Franzinelli A., Sartorelli E. (1981) Longitudinal study in isocyanates asthma. *Med. Lav.* 3, 231–237.

Johnstone R.T. (1957) Toluene-2,4-diisocyanate: clinical features. *Ind. Med. Surg.* 26, 33–34.

Karol M.H., Ioset H.H., Alarie Y.C. (1978) Toly-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39, 454–458.

Karol M.H. i in. (1980) Immunologic sensitization and pulmonary hypersensitivity by repeated inhalation of aromatic isocyanates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 260–270.

Karol M.H. (1983) Concentration-dependent immunologic response to toluene diisocyanate (TDI) following inhalation exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68, 229–241.

Kido T. (1983b) Studies on toluene diisocyanate asthma. I. Clinico-allergological tests. *Jpn. J. Allergol.* 32, 111–120 (in Japanese).

LE Quesne P.M. i in. (1976) Neurological complications after a single severe exposure to toluene diisocyanates. *Br. J. ind. Med.* 33, 72–78.

Loeser E. (1983) Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2,4/2,6-toluene-diisocyanate (80/20) in rats and mice. *Toxicol. Lett.* 15, 71–81.

Luckenbach M., Kieler R. (1980) Toxic corneal epithelial edema from exposure to high atmospheric concentration of toluene diisocyanates. *Am. J. Ophthalmol.* 90, 682–686.

Lutz W., Palczyński C. (2002) Molekularne i immunologiczne uwarunkowania astmy wywołanej przez izocyjaniany: obecny stan wiedzy. *Alergia Astma Immunologia* 7(3), 131–139.

Maki-Paakkanen J., Norppa H. (1987) Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange induced by technical grade toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate in cultured human lymphocytes. *Toxicology Letters* 36, 37–43.

Maxon F.C. (1964) *Arch. Environ. Health* 8, 755.

Mortillaro P.T., Schiavon M. (1982) One case of lung cancer that developed in the course of a bronchopulmonary disease due to isocyanates. *Med. Lav.* 3, 207–209 (in Italian).

Munn A. (1960) Experiences with diisocyanates. *Trans. Assoc. Ind. Med. Off.* 9, 134–138.

Munn A. (1968) Health hazards from isocyanates. *Adv. Polyurethane Technol.* 16, 299–306.

Musk A.W. i in. (1978) Acute and long-term pulmonary function changes in subjects exposed to low concentrations of toluene diisocyanate and diphenyl methane di-isocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 117, 252.

Musk A.W. i in. (1982) Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI. *J. Occup. Med.* 24(10), 746–749.

Musk A.W., Peters J.M., Bernstein L. (1985) Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI. *J. Occup. Med.* 27(12), 917–920.

Nava C. i in. *J. Occup. Med.* (1982) 24, 746.

Niewanhuys A.W. i in. (1982) *J. Occup. Med.* 24, 746.

NIOSH (1978) Criteria for a recommended standard occupational exposure to diisocyanates. Rockville, Maryland, US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH 78-215, PB 81-226615).

NTP, National Toxicology Program (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of commercial grade 2,4(80%)- and 2,6(20%)-toluene diisocyanate (CAS No. 26471-62-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). North Carolina, Research Triangle Park, US. [Technical Report No. 251, NIH Publication No. 86-2507].

- Omae K.* (1984) Two-year observation of pulmonary function in workers exposed to low concentrations of toluene diisocyanate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 55, 1–12.
- Patterson R., Zeiss, C.R. Harris K.E.* (1983) Immunologic and respiratory responses to airway challenges of dogs with toluene diisocyanate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 604–611.
- Peters J.M., Wegman D.H.* (1975) Epidemiology of toluene diisocyanate (TDI)-induced respiratory disease. *Environ. Health Perspect.* 11, 97–100.
- Peters J.M.* i in. (1968) Acute respiratory effects in workers exposed to low levels of toluene diisocyanate (TDI). *Arch. Environ. Health* 16, 642–647.
- Pham Q.T.* i in. (1978) Isocyanates at levels higher than MAC and their effect on respiratory function. *Ann. Occup. Hyg.* 21, 271–275.
- Porter C., Higgins R.L., Scheel L.D.* (1975) A retrospective study of clinical, physiologic and immunologic changes in workers exposed to toluene diisocyanate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36, 159–163.
- Reinl W.* (1955) Occupational asthma and similar illnesses, and their insurance coverage. *Zentralbl Arbeitsmed* 5, 33–37.
- Roper Jr C.P., Cromer Jr J.W.* (1975) Health hazard evaluation/toxicity determination report. General Tire and Rubber Co., Marion, IN. HHE-74-118-218; NTIS Pub. No. PB-249-398. Springfield, National Technical Information Service, VA.
- Rosenberg C.* (1984) Direct determination of isocyanates and amines as degradation products in the industrial production of polyurethane-coated wire. *Analyst* 109, 859–866.
- Rosenberg C., Savolainen H.* (1985) Detection of urinary amine metabolites in toluene diisocyanate exposed rats. *J. Chromatogr.* 323, 429–433.
- Rosenberg C., Savolainen H.* (1986) Determination of occupational exposure to toluene diisocyanate by biological monitoring. *J. Chromatogr.* 367, 385–392.
- Rothe A.* (1976) *Derm. Beruf. Umwelt.* 24, 7.
- RTI, Research Triangle Institute (1985) Disposition of 2,6-toluene diisocyanate in Fischer 344 rats. Report No. RTI/ 2227/00-06P. North Carolina, Research Triangle Park [cyt. za NTP 1986].
- Ruth J.H.* (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J* 47, 142–151.
- Sangha G.K., Alarie Y.* (1979) Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 533–547.
- Scheel L.D., Killens R., Josephson A.* (1964) Immuno-chemical aspects of toluene diisocyanate (TDI) toxicity. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 25, 179–184.
- Sharonova Z.V., Kryzhanovskaya N.A.* (1976) [Tolylene diisocyanate induced occupational liver pathology.] *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 11, 27–31 (in Russian).
- Sharonova Z.V.* i in. (1982) Changes in the cardiovascular system of workers engaged in the manufacture of toluene diisocyanate. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 1, 16–19 (in Russian).
- Siracusa A.* i in. (1978) *Clin. Allergy* 8, 195.
- Sittig M.* (1981) Handbook of toxic and hazardous chemicals. New Jersey, Park Ridge, Noyes Publications 664–665.
- Steinmetz P.R., Al-awqati Q., Lawton W.J.* (1976) Specialty rounds. Nephrology rounds. University of Iowa Hospitals: renal tubular acidosis. *Am. J. Med. Sci.* 271(1), 40–54.
- Styles J.A.* (1978) Appendix III. Mammalian cell transformation in vitro. *Br. J. Cancer* 37, 931–936.
- U.S. National Institute for Occupational Safety and Health (1997) Toluene diisocyanate (TDI) and toluenediamine (TDA), evidence of carcinogenicity. Current Intelligence Bulletin 53. DHHS (NIOSH) Pub. No. Pub. No. 90-101 (1989) [W:] NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM. DHHS (NIOSH) Pub. No. 97-106; NTIS Pub. No. PB-502-082. Springfield, National Technical Information Service, VA.
- Vandervort R., Shama S.K.* (1973) Health hazard evaluation/toxicity determination report. King Steely Thermos Co., Macomb, IL. HHE-73-30-90. NTIS Pub. No. PB-232-565. Springfield, National Technical Information Service, VA 28.
- Varma S.K.* i in. (1988) Reproductive toxicity of 2,4-toluenediamine in the rat. 3. Effects on androgen-binding protein levels, selected seminiferous tubule characteristics, and spermatogenesis. *J. Toxicol. Environ. Health.* 25, 435–451.

- Walworth, H.T., Virchow W.E. (1959) Industrial hygiene experiences with toluene diisocyanate. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 20; 205–210.
- Weyel D.A., Rodney B.S., Alarie Y. (1982) Sensory irritation, pulmonary irritation, and acute lethality of a polymeric isocyanate and sensory irritation of 2,6-toluene diisocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64, 423–430.
- Wegman D.H. i in. (1974) A dose-response relationship in TDI workers. *J. Occup. Med.* 16, 258–260.
- Wegman D.H. i in. (1977) Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate. *Br. J. Ind. Med.* 34, 195–200.
- Wegman D.H. i in. (1982) Accelerated loss of FEV1 in polyurethane production workers: a four-year prospective study. *Am. J. Ind. Med.* 3, 209–215.
- Weill H. i in. (1975) Respiratory effects in toluene diisocyanate manufacture: a multidisciplinary approach. *Environ. Health Perspect.* 11, 101–108.
- White W.G. i in. (1980) Isocyanate-induced asthma in a car factory. *Lancet* 1(8171), 756–760.
- Williamson K.S. (1964) Studies of diisocyanate workers (1). *Trans. Assoc. Ind. Med. Off.* 14, 81–88.
- Williamson K.S. (1965) Studies of diisocyanate workers (2). *Trans. Assoc. Ind. Med. Off.* 15, 29–35.
- Woodbury J.W. (1956) Asthmatic syndrome following exposure to toluene diisocyanate. *Ind. Me. Surg.* 25, 540–543.
- Woolrich P.F. (1982) Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPPI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 43(1), 89–97.
- Zapp J.A., Jr (1957) Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastic production. *Arch. Ind. Health* 15(4), 324–330.

RENATA SOĆKO, SŁAWOMIR CZERCZAK

Toluene-2,4 or 2,6-diisocyanate and the mixture of TDI isomers

Abstract

Toluene-2,4 and 2,6-diisocyanate (2,4-TDI; 2,6-TDI) are colorless to pale yellow liquids with a sharp acrid odor. 2,4-TDI and 2,6-TDI are two commonly used isomers of toluenediisocyanate (TDI). A commercial mixture of TDI isomers (80% 2,4-TDI, 20% 2,6-TDI) is one of the isocyanates most often employed in the manufacture of "foamed in place" polyurethane plastics, coatings, and elastomers. The finished products range from soft and sponge-like to hard and porous. The finished polymeric foams are biologically inert and widely used in furniture, packaging, insulation, and boat building and have many other applications. Polyurethane coatings have many desirable properties for use on leather, wire, tank linings and masonry.

Industrial experience has demonstrated that acute exposure to TDI vapors can produce severe irritant effects on mucous membranes, the respiratory tract, and the eyes, and an acute attack of an asthma-like syndrome may occur. Exposure to high concentrations may lead to chemical pneumonitis, pulmonary edema, headache, and insomnia.

The Export Group recommended, on the basis of the results of a human chronic and epidemiological study, a TLV value for toluene-2,4 or 2,6-diisocyanate and the mixture of TDI isomers 0,007 mg/m³ and the value of 0,021 mg/m³ as the Short-Term Exposure Limit (STEL). The proposed values of hygiene standards should protect workers against irritating and sensitizing effects of TDI mainly on the respiratory tract and skin. For the same reason, TDI isomers and their mixtures should be denoted with "I" and "A" respectively.