

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

Piperazyna

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,1 mg/m³
NDSCh: 0,3 mg/m³

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.09.2000
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 27.06.2001

Słowa kluczowe: piperazyna, działanie uczulające, piperazynowa dychawica oskrzelowa, nitrozowanie.

Key words: piperazine, allergic action, piperazine asthma, nitrosation.

Piperazyna jest ciałem stałym, krystalicznym, występującym w postaci wolnej zasady lub różnych soli z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Stosowana jest w medycynie i weterynarii jako lek przeciwoznaczający oraz w przemyśle jako inhibitor korozji, przyspieszacz procesu twardnienia polimerów i surowic w syntezie organicznej. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych, dotyczących narażenia na piperazynę.

Piperazyna cechuje się małą siłą działania toksycznego. U ludzi wywiera działanie uczulające na skórę i drogi oddechowe. Nie działa genotoksycznie i rakotwórczo. Natomiast w wyniku nitrozowania w kwaśnym soku żołądkowym tworzy *N*-nitrozopochodne, działające genotoksycznie i rakotwórczo u gryzoni.

Za podstawę wartości NDS przyjęto uczulające działanie piperazyny u ludzi zawodowo narażonych na ten związek. Stwierdzono, że narażenie na piperazynę o stężeniu 0,1 mg/m³ nie prowadzi do wystąpienia objawów dychawicy oskrzelowej. W związku z tym zaproponowano wartość NDS, wynoszącą 0,1 mg/m³, oraz wartość NDSCh, wynoszącą 0,3 mg/m³. Propozycja ta jest zgodna z dyrektywą Komisji Europejskiej 2000/39/CE.

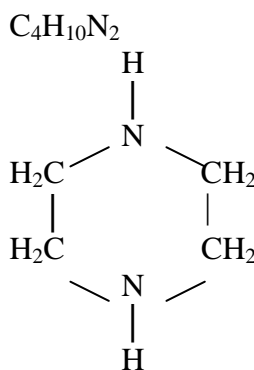
* Wartości normatywne piperazyny obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodą oznaczania stężenia piperazyny w powietrzu na stanowiskach pracy jest metoda zalecana przez jednostki badawczo-rozwojowe w dziedzinie medycyny pracy.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (The Merck... 1989; CHEMINFO 1999; IUCLID 1996):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna
- nazwa w rejestrze CAS
- numer w rejestrze CAS
- numer w rejestrze RTECS:
- synonimy:

piperazyna
piperazine
110-85-0
TK 7800000, TM 0850000
1,4-dietenodiamina, dispermina, hekso-
hydro-1,4-diazyna, heksahydropirazyna, lum-
bricol, piperazydyna, 1,4-diazacyklo-heksan,
1,4-piperazyna, dietylenoimina, pipersol, ubi-
lon, vermex, wurmirazin.

Właściwości fizykochemiczne (The Merck... 1989; CHEMINFO 1999; IUCLID 1996):

- postać i zapach: ciało stałe krystaliczne, barwy białej lub bezbarwne, higroskopijne o łagodnym zapachu amoniaku
- masa cząsteczkowa: 86,14
- temperatura topnienia: 107 ÷ 111 °C
- temperatura wrzenia: 146 ÷ 148 °C
- prężność pary: 15 hPa (w temp. 50 °C); 0,21 hPa (w temp. 20 °C)
- gęstość pary (powietrze = 1): 3,0
- gęstość (woda = 1): 1,1 (w temp. 20 °C)
- temperatura zapłonu: 65 °C (tygiel zamknięty); 81 °C (tygiel otwarty)
- temperatura samozapłonu: 320 °C
- granice stężeń wybuchowych: 4 ÷ 14% obj.
- rozpuszczalność: dobrze rozpuszczalna w wodzie (150 g/l, w temp. 20 °C), etanolu (500 g/l), glicerolu i glikolach
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm ≈ 3,52 mg/m³; 1 mg/m³ ≈ 0,28 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Piperazyna jest substancją syntetyczną, otrzymywaną przez kondensację oraz deaminację dietylenotriaminy, kondensację dietanoloaminy w obecności amoniaku lub kondensację i dehydratację monoetanolaminy (The Merck... 1989).

Związek ten jest dostępny na rynku w postaci sześciowodnego hydratu, zawierającego około 44% wolnej zasady, oraz różnych soli, m.in. cytrynianu, fosforanu, jabłczanu, glukonianu i dichlorowodoru.

Piperazyna znalazła zastosowanie w medycynie i weterynarii (w leczeniu inwentarza i drobiu) jako lek przeciwbaczy, inhibitor korozji, insektycyd, przyspieszacz procesu twardnienia polichloroprenu, a także do otrzymywania substancji powierzchniowo czynnych i w syntezie organicznej (Hawley's 1987).

Narażenie na pary i pyły tego związku występuje głównie w przemyśle chemicznym i farmaceutycznym (Pepys i in. 1972). Nie ma danych, dotyczących liczby osób narażonych i wielkości narażenia na ten związek w Polsce i na świecie.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

Piperazyna stosowana leczniczo w dawkach terapeutycznych może być przyczyną takich objawów działania niepożądanego, jak np.: nudności, wymioty, biegunka czy reakcje uczuleniowe. W wyniku przedawkowania tego leku lub jego nadmiernej kumulacji u osób z niewydolnością nerek obserwowano osłabienie mięśni, upośledzenie koordynacji ruchowej, zmęczenie, zaburzenia mowy, dezorientację oraz skurcze mięśniowe. Zwrócono również uwagę na możliwość wystąpienia bólów głowy, senności, drżeń mięśniowych i zaburzeń widzenia (Pepys i in. 1972; Patty's 1982).

Ostre narażenie inhalacyjne na piperazynę może prowadzić do łagodnych lub umiarkowanych odczynów zapalnych skóry albo jej uczulenia. Wodne roztwory piperazyny o stężeniu do 5% w/v nie działały drażniąco na skórę człowieka (McCullagh 1968).

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

Narażenie na pyły piperazyny powodowało wystąpienie dychawicy oskrzelowej od objawów łagodnych do umiarkowanych (Pepys i in. 1972). U 60-letniego mężczyzny z dychawicą oskrzelową indukowaną lekami, zawierającymi piperazynę, 6-miesięczne odstawienie tych leków nie doprowadziło do ustąpienia choroby, a test prowokacyjny z zastosowaniem tego związku wykonany po tym czasie spowodował silniej zaznaczone objawy chorobowe (McCullagh 1968).

U dwóch osób z objawami dychawicy oskrzelowej stwierdzono obecność specyficznych przeciwciał IgE w surowicy krwi, skierowanych przeciwko konjugatom albuminy ludzkiej z piperazyną lub jej *N*-metylopo pochodną. Tego rodzaju przeciwciał nie wykazano u 20 osób z grupy kontrolnej nie narażonych na piperazynę (Welinder i in. 1986).

U 15 osób, spośród 131 zatrudnionych w fabryce chemicznej, produkującej aminy i inne chemikalia, oraz u 18, spośród 400 byłych pracowników tej fabryki, stwierdzono ataki

dychawicy oskrzelowej. Narażenie na piperazynę, mierzone średnią arytmetyczną stężeniem tego związku w powietrzu, wynosiło $1,2 \text{ mg/m}^3$ (Hagmar i in. 1982). W innym badaniu u 72 pracowników zawodowo narażonych na piperazynę i u 124 osób z grupy kontrolnej wykonano oznaczenia specyficznych przeciwciał IgE w surowicy krwi. U 67 osób z grupy badanej i u żadnej osoby w grupie kontrolnej nie wykryto przeciwciał (Welinder i In. 1986).

Z drugiej strony, u 22 robotników narażonych na piperazynę o stężeniu krótkoterminowym (15 min), nieprzekraczającym $0,1 \text{ mg/m}^3$, nie stwierdzono zaburzeń czynnościowych układu oddechowego wyrażonych zmianami pojemności życiowej płuc (VC) oraz maksymalnej pojemności wydechowej jednosekundowej ($\text{FEV}_{1,0}$) w warunkach bez prowokacji i po prowokacji metacholiną (Hagmar i in. 1987).

Przyjmuje się, że piperazyna jest nie tylko alergenem skórny, lecz także alergenem układu oddechowego (Piperazine 1996).

Badania epidemiologiczne

Przeprowadzono retrospektywne badanie epidemiologiczne kohorty, liczącej 664 robotników (mężczyzn), zatrudnionych przez co najmniej miesiąc w fabryce chemicznej w latach 1942-1979. Trzydzieści osiem procent badanych było narażonych na piperazynę, a 31% na uretan. Pozostałe osoby miały na ogół narażenie mieszane. W kohorcie tej zaobserwowano istotnie podwyższoną umieralność z powodu gwałtownej śmierci i zatruc, a także chorób sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono wzrostu wskaźników umieralności (SMR) na dychawicę oskrzelową, nieżyt oskrzeli lub rozedmę płuc. Ponadto zaobserwowano statystycznie znamienne wzrost umieralności z powodu chłoniaka złośliwego i szpiczaka mnogiego (Hagmar i in. 1988).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialne dawek śmiertelnych piperazyny podano w tabeli 1. Zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności (DzU 1997 nr 105, poz. 671) związek ten można umieścić poza klasyfikacją, ponieważ wartość LD_{50} *per os* dla substancji szkodliwych u szczura mieści się w zakresie $200 \div 2000 \text{ mg/kg}$.

Piperazyna w roztworze wodnym o stężeniu 65% w/v działa drażniąco na skórę królika (IUCLID 1996).

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na ten temat.

Tabela 1.**Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych piperazyiny (IUCLID 1996)**

Gatunek Zwierząt	Forma chemiczna	Sposób podania	Wartość LD ₅₀ , mg/kg	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³
Myszy	zasada	dożołądkowo	2400÷4200	5400 (2 h)
	zasada	podskórnice	1100	
	zasada	dożylnie	1100	
	zasada	dootrzewnowo	1900	
	cytrynian	inhalacyjnie		
Szczury	zasada	dożołądkowo	2500 ÷ 4500	
	cytrynian	dożołądkowo	11200	
	adypinian	dożołądkowo	7900	
	zasada	dożylnie	1340	
Króliki	zasada	naskórnice	4000	

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie zwraca się uwagę na genotoksyczne skutki narażenia na piperazyinę, będące wynikiem jej aktywacji metabolicznej do mono- i dinitrozopochodnej (*Bellander* i in. 1985; 1988; *Hecht* i in. 1984).

U siedemdziesięciu sześciu pracowników fabryki chemicznej, narażonych m.in. na: piperazyinę, tlenek etylenu, formaldehyd i inne substancje genotoksyczne, stwierdzono statystycznie znamienne (w stosunku do 48 osób z grupy kontrolnej) wzrost nieplanowanej syntezy DNA, wiązań kowalencyjnych indukowanych przez *N*-acetoksy-*N*-acetylo-2-aminofluoren i aktywności transferazy adenozyndifosforybozylowej (ADPRT) w limfocytach krwi obwodowej (*Pero* i in. 1988). W moczu tych pracowników (85 mężczyzn) wykazano obecność substancji mutagennych w stosunku do *Escherichia coli* Wp2uvrA, ale nie względem *Salmonella typhimurium* TA98, po aktywacji metabolicznej (*Hagmar* i in. 1988).

W limfocytach krwi obwodowej 30 pracowników narażonych zawodowo na piperazyinę obserwowano częstsze występowanie oraz większe rozmiary mikrojąder niż u osób w grupie kontrolnej w warunkach stymulacji mitogenem szkarłatnika in vitro (*Högstedt* i in. 1988).

U szczurów Wistar, otrzymujących *N*-nitrozopiperazyinę w dawkach jednorazowych: 10; 20 lub 50 mg/kg, stwierdzono pęknięcia jednoniciowego DNA w hepatocytach, których naprawa wymagała 6 dni. Tego rodzaju zmian nie obserwowano pod wpływem samej piperazyiny (*Stewart, Farber* 1973).

Na podstawie cytowanych prac można wykazać, że piperazyina nie wywiera działania genotoksycznego, podczas gdy produkty jej nitrozowania są genotoksyczne.

Działanie rakotwórcze

W cytowanych wcześniej badaniach epidemiologicznych (*Hagmar* i in. 1986) wykazano statystycznie znamienne wzrost umieralności i zachorowań z powodu chłoniaka złośliwego (nie

typu Hodgkina; nowotwory B-limfocytowe) i szpiczaka mnogiego przy przyjęciu co najmniej 10-letniego okresu latencji. Ponadto odnotowano wzrost zachorowań na raka oskrzela dla 15-letniego okresu latencji. W badaniu kliniczno-kontrolnym tej samej kohorty nie wykazano istotnego związku między narażeniem na określone substancje chemiczne a zachorowaniem z powodu nowotworów.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat doświadczalnych badań nad rakotwórczym działaniem piperazyny.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na ten temat.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Piperazyna wchłania się do organizmu z przewodu pokarmowego oraz z dróg oddechowych w postaci par i aerozoli, jednakże nie ma ilościowych danych na ten temat.

Rozmieszczenie w organizmie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na ten temat.

Metabolizm

Piperazyna jako amina drugorzędowa, w warunkach pobrania doustnego (*Bellander* i in. 1985), a także podczas zawodowego narażenia inhalacyjnego (*Bellander* i in. 1988) ulega przemianie do *N*-mononitrozopiperazyny w kwaśnym środowisku soku żołądkowego. U ochotników, po 30 min od pobrania *per os* 480 mg piperazyny, stwierdzono obecność $140 \div 230 \mu\text{g/l}$ jej mononitrozopochodnej w soku żołądkowym. Podczas narażenia inhalacyjnego ochotników na piperazynę o stężeniu $0,3 \text{ mg/m}^3$ około 5% wchłoniętej dawki tego związku ulegało przemianie do *N*-mononitrozopiperazyny.

Wydajność procesu nitrozacji piperazyny do mononitrozopochodnej wyraźnie wzrosła w przypadku diety bogatej w azotyny, natomiast malała w obecności askorbinianu (*Bellander* i in. 1985; 1988).

U człowieka nie stwierdzono powstawania *N,N'*-dinitrozopiperazyny w podanych wcześniej warunkach. Związek ten uważany za silny kancerogen u gryzoni, indukujący nowotwory przełyku, zatok nosowych, wątroby i płuc, powstaje w reakcji piperazyny lub *N*-mononitrozopiperazyny z azotynem w środowisku kwaśnym *in vitro* i *in vivo* (*Hecht* i in. 1984). U szczurów *N,N'*-dinitrozopiperazyna ulega przemianom metabolicznym do *N*-nitrozo-(2-hydroksyetylo)-glicyny (22% dawki), 3-hydroksy-*N*-nitrozopiperolidyny (3% dawki) i *N*-nitrozodietanoloaminy (3% dawki), (*Hecht* i in. 1984).

Wydalenie

W moczu ludzi i zwierząt narażonych na piperazynę wykazano obecność *N*-mononitrozopiperazyny (Bellander i in. 1985; 1988; Hecht i in. 1984). Czas biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) tego związku u człowieka wynosi 3 h (Bellander i in. 1985). Metabolitu tego nie wykazano we krwi (Bellander i in. 1985; 1988).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat wydalania niezmiennionej piperazyny.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Piperazynę uznano za alergen oddechowy w warunkach narażenia zawodowego. Obecność specyficznych przeciwciał IgE w surowicy krwi, reagujących z piperazyną, u osób z dychawicą oskrzelową narażonych na ten związek, wskazuje na istnienie alergii typu I (Hagmar i in. 1987).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania piperazyny z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Piperazyna może wywołać nie tylko zapalenie skóry, lecz także alergię oddechową (Piperasine 1996; McCullagh 1968). Inhalacja pyłu piperazyny (dichlorowodoru) prowadziła do wystąpienia ataku dychawicy oskrzelowej u osób uczulonych po upływie 3 h (Pepys i in. 1972). Dychawica oskrzelowa zależna od piperazyny jest stosunkowo słabo udokumentowana w kategoriach dawka-odpowieź.

W grupie 131 pracowników fabryki chemicznej i 400 byłych pracowników stwierdzono odpowiednio 15 i 18 osób z dychawicą oskrzelową powodowaną przez piperazynę. Średnie narażenie na ten związek wynosiło $1,2 \text{ mg/m}^3$ (Hagmar i in. 1987). Z drugiej strony u 22 mężczyzn narażonych zawodowo na piperazynę o stężeniu krótkoterminowym (15 min) poniżej $0,1 \text{ mg/m}^3$ nie wykazano zmian w układzie oddechowym wyrażonych wartościami spirometrycznymi (FEV_1) i dodatnią odpowiedzią w próbie prowokacyjnej z metacholiną. Autorzy dokumentacji wnioskują, że narażenie średnie ważone poniżej $0,1 \text{ mg/m}^3$ nie prowadzi do dychawicy oskrzelowej (Hagmar 1987).

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

Istniejące wartości NDS

Podobnie jak w większości państw, również i w Polsce nie określono wartości dopuszczalnych stężeń piperazyny w powietrzu. W Finlandii wartość 8-godzinna wynosi 1 mg/m^3 ,

podczas gdy wartość chwilowa stężenia (15 min) – 5 mg/m³. W Unii Europejskiej i Szwecji wartości te wynoszą odpowiednio 0,1 i 0,3 mg/m³ (Documentation... 1999; dyrektywa 2000/39/CE). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono uzasadnienia tych wartości.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Nieliczne dane w dostępnym piśmiennictwie na temat toksyczności piperazyny utrudniają uzasadnienie proponowanej wartości NDS.

Przyjmując, że piperazyna jest alergenem oddechowym, należy oczekiwać objawów dychawicy oskrzelowej jako efektów krytycznych w warunkach narażenia zawodowego, co zostało dobrze udokumentowane. Hagmar i in. (1987) przyjmują, że narażenie w przemyśle na piperazynę o stężeniach poniżej 0,1 mg/m³ nie prowadzi do objawów dychawicy oskrzelowej. Sama piperazyna nie wywiera działania genotoksycznego i kancerogennego. W związku z tym proponuje się przyjęcie wartości NDS piperazyny równej 0,1 mg/m³ oraz wartości NDSCh równej 0,3 mg/m³.

Propozycja ta znajduje również uzasadnienie w wartościach normatywów zalecanych przez Komisję Europejską, zgodnie z dyrektywą 2000/39/CE z dnia 8 czerwca 2000 r.

Obecnie nie ma podstaw do zaproponowania wartości DSB piperazyny.

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

*dr med. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, układ oddechowy oraz układ krwiotwórczy. Morfologia krwi z rozmazem, spirometria w zależności od wskazań oraz testy śródskórne w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, układ oddechowy i układ krwiotwórczy. Morfologia krwi z rozmazem, testy śródskórne w zależności od wskazań oraz spirometria w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie i badanie dermatologiczne. Morfologia krwi z rozmazem oraz spirometria w zależności od wskazań.

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.

Narządy (układy) krytyczne

Skóra, układ oddechowy oraz układ krwionośny.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby układu krwiotwórcze, przewlekłe stany zapalne skóry pochodzenia alergicznego, astma oskrzelowa oraz przewlekły spastyczny nieżyt oskrzeli.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach podczas trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz, sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

American Medical Association, Council on Drugs (1994) AMA Drug Evaluations Annual, Chicago, IL: American Medical Association 1754.

Bellander T., Österdahl B.G., Hagmar L. (1985) Formation of *N*-mononitrosopiperazine in the stomach and its excretion in the urine after oral intake of piperazine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80, 193-198.

Bellander T., Österdahl B.G., Hagmar L. (1988) Excretion of *N*-mononitrosopiperazine after low level exposure to piperazine in air: effects of dietary nitrate and ascorbate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 93, 281-287.

CHEMINFO (1999) Canadian Centre for Occupational Health and Safety Issue, 99-3, August.

Documentation (1999). Ed. 6th. Cincinnati, ACGIH OH.

Dyrektywa 2000/39/CE Komisji Europejskiej z dnia 8 czerwca 2000 r.

Hagmar L. i in. (1982) Piperazine – induced occupational asthma. *J. Occup. Med.* 24, 193-197.

Hagmar L., Welinder H. (1986) Prevalence of specific IgE antibodies against piperazine in employees of a chemical plant. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 81, 12-16.

Hagmar L. i in. (1986) Mortality and cancer morbidity among workers in a chemical factory. *Scand. J. Work Environ Health* 12, 545-551.

Hagmar L. i in. (1987) Small airways function in workers exposed to piperazine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 521-528.

Hagmar L. i in. (1988) Biological effects in a chemical factory with mutagenic exposure. III. Urinary mutagenicity and thioether excretion. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60, 453-456.

Hawley's Condensed chemical dictionary (1987). (Red.) N.I. Sax, R.J. Lewis. 11th ed. New York, Van Nostrand Reinhold Co., 921.

Hecht S.S., Morrison J.B., Young R. (1984) *N*-Nitroso-(2-hydroxyethyl)-glycine, a urinary metabolite of *N-N*-dinitrosopiperazine with potential utility as a monitor for its formation in vivo from piperazine. *Carcinogenesis* 5, 979-981.

Högstedt B. i in. (1988) Frequency and size distribution of micronuclei in lymphocytes stimulated with phytohemagglutinin and pokeweed mitogen in workers exposed to piperazine. *Hereditas* 109, 139-142.

IUCLID (1996) Data Sheet, 07-Feb.

McCullagh S.F. (1968) Allergenicity of piperazine: a study in environmental aetiology. *Br. J. Ind. Med.* 25, 319-322.

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1981-1982), (Red.) G.D. Clayton, F.E. Clayton. Vol. 2A, 2B, 2C. Toxicology, 3rd ed. New York, Wiley, 2692.

Pepys J., Pickering C.A.C., Loudon H.W.G. (1972) Asthma due to inhaled chemical agents – piperazine dihydrochloride. *Clin. Allergy* 2, 189-196.

Pero R. i in. (1988) Biological effects in a chemical factory with mutagenic exposure. II. Analysis of unscheduled DNA synthesis and adenosine diphosphate ribosyl transferase, epoxide hydrolase, and glutathione transferase in resting mononuclear leukocytes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60, 445-451.

Piperazine (1996) DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. Wiley-VCH, Weinheim, vol. 12.

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. w sprawie substancji chemicznych stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia. *DzU* nr 105, poz. 671.

Stewart B.W., Farber E. (1973) Strand breakage in rat liver DNA and its repair following administration of cyclic nitrosamines. *Cancer Res.* 33, 3209-3215.

The Merck Index – Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals (1989). (Red.) S. Budavari, Rahway, NJ, Merck and Co., Inc., 1185.

Welinder H., Hagmar L., Gustavsson C. (1986) IgE antibodies against piperazine and *N*-methylpiperazine in two asthmatic subjects. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 79, 259-262.

ANDRZEJ STAREK

Piperazine

A b s t r a c t

Piperazine (CAS Registry No. 110-85-0) is a solid, crystalline substance used mainly as an antihelminthic drug in medicine and veterinary medicine, and also as corrosion inhibitor and polymerization accelerant in industry.

Piperazine is a low-toxic chemical. In humans, exposure to piperazine led to both skin sensitization and allergic asthma. No mutagenic and carcinogenic effects have been found in the relevant epidemiologic and experimental studies.

On the of human observations in industry, values of 0.1 mg/m³ and 0.3 mg/m³, have been proposed as MAC (TWA) and MAC (STEL) respectively.