

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr ANNA KILANOWICZ
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

Metylenodifenylo-diizocyjanian mieszanka izomerów

Diizocyjanian 4,4'-metylenodifenyłu
Diizocyjanian 2,4'-metylenodifenyłu
Diizocyjanian 2,2'-metylenodifenyłu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,03 mg/m³

NDSCh: 0,09 mg/m³

NDSP: -

A - substancja o działaniu uczulającym

I - substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.09.2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.03.2008

Słowa kluczowe: metylenodifenylo-diizocyjanian, MDI, diizocyjanian metylenodifenyłu, działanie toksyczne, narażenie zawodowe, NDS.

Key words: methylenediphenyl isocyanate, MDI, diisocyanatodiphenylmethane, toxicity, occupational exposure, MAC.

Metylenodifenylo-diizocyjanian (MDI) stosowany w przemyśle jest na ogół mieszaniną trzech izomerów: diizocyjanianu 4,4'-metylenodifenyłu (> 97%); diizocyjanianu 2,4'-metylenodifenyłu (1,5 ÷ 2,5%) oraz diizocyjanianu 2,2'-metylenodifenyłu (> 0,5%). Związki te występują w postaci białych lub jasnożółtych kryształów, lub płatków. Związek charakteryzuje się dużą aktywnością chemiczną, która przejawia się w samorzutnych reakcjach ze wszystkimi niemal związkami zawierającymi aktywne atomy wodoru, stwarzając zagrożenie pożarowe i wybuchowe.

MDI jest stosowany głównie jako monomer do produkcji polimerów poliuretanowych mających powszechne zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Szacuje się, że w Polsce narażonych na działanie MDI jest kilkaset osób. MDI w warunkach przemysłowych wchłania się do organizmu głównie w drogach oddechowych.

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

Z dostępnej literatury wynika, że większość opisanych skutków (zarówno ostrych, jak i przewlekłych) toksycznego działania MDI na ludzi narażonych zawodowo jest na ogół wynikiem narażenia mieszanego na różne diizocyjaniany (w tym diizocyjaniany toluenu – TDI).

Do głównych skutków toksycznego działania MDI u ludzi należy działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych, oczy i skórę. Związek ten wykazuje ponadto działanie uczulające w następstwie narażenia drogą oddechową.

U ludzi narządem krytycznym w przypadku narażenia przewlekłego na MDI, podobnie jak dla innych diizocyjanianów, jest układ oddechowy. Uważa się, że związek może być jedną z przyczyn zawodowej astmy oskrzelowej. Pomimo złożonego, mieszanego narażenia zawodowego na MDI należy podkreślić fakt, iż u ludzi narażonych na związek o stężeniach $0,005 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$ nie stwierdzano zmian czynnościowych w układzie oddechowym.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach przeprowadzonych zarówno w warunkach narażenia ostrego, jak i przewlekłego inhalacyjnego można stwierdzić również, że układ oddechowy jest narządem docelowym działania MDI.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności w warunkach *in vitro* i *in vivo* są niejednoznaczne i w rezultacie nie dostarczają przekonującego dowodu działania mutagennego i genotoksycznego MDI.

W Niemczech MDI zakwalifikowano do 4. grupy substancji rakotwórczych, czyli substancji o potencjalnym działaniu rakotwórczym, dla których główną rolę odgrywa niegenotoksyczny mechanizm tego działania. IARC zaliczył MDI do grupy 3., czyli substancji, które nie mogą być klasyfikowane pod względem działania rakotwórczego na ludzi.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat wpływu narażenia na MDI na płodność, natomiast z badań nad rozwojem prenatalnym i postnatalnym u samic szczurów narażonych inhalacyjnie wynika, że związek powodował nieznaczny, choć istotny statystycznie, wzrost występowania częstości opóźnień kostnienia mostka, co w przyszłości może prowadzić do opóźnień w rozwoju (potencjalne działanie fetotoksyczne).

Za podstawę ustalenia wartości NDS (najwyższego dopuszczalnego stężenia) MDI przyjęto wyniki dwuletnich badań inhalacyjnych na szczurach przeprowadzonych przez *Hoymanna* i in. (1995). Samice szczura Wistar narażano przez 2 lata na 4,4'-MDI (aerazol) o stężeniach: 0; 0,23; 0,7 lub $2,05 \text{ mg/m}^3$ przez 17 h/dzień/5 dni/tydzień/24 miesiące. Uzyskane wyniki badań potwierdziły upośledzenie funkcji płuc w postaci zaporowo-restrykcyjnych zaburzeń z upośledzeniem dyfuzji i zwiększeniem masy płuc zależnej od wielkości stężenia oraz istotne zmniejszenie niektórych parametrów spirometrycznych. Wyniki badań histopatologicznych wykazały w płucach obecność odczynów zapalnych ze zwiększeniem limfocytów, jak również zależne od wielkości dawki zmiany w płucach obejmujące śródmiąższowe i okołoskrzelowe włóknienie, bronchiolozację pęcherzyków płucnych i rozrost nabłonka pęcherzyków płucnych. Za podstawę obliczeń wartości NDS MDI przyjęto wyznaczoną na podstawie wyników badań histopatologicznych wartość LOAEL równą $0,23 \text{ mg/m}^3$.

Zaproponowano przyjęcie stężenia $0,03 \text{ mg/m}^3$ za wartość NDS 4,4'-MDI i pozostałych izomerów oraz mieszaniny izomerów MDI, a także wartość NDSC_h (najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego) równą $0,09 \text{ mg/m}^3$, ze względu na drażniące i uczulające działanie związku na układ oddechowy

Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym i uczulającym MDI na układ oddechowy. Ze względu na działanie drażniące i uczulające związku, głównie na układ oddechowy, należy oznakować izomery MDI i ich mieszaninę literami „I” oraz „A”.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

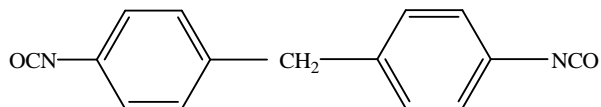
Ogólna charakterystyka substancji

Metylenodifenyldiizocyjanian (MDI) stosowany w przemyśle jest mieszaniną trzech izomerów: diizocyjanianu 4,4'-metylenodifenyłu (> 97%), diizocyjanianu 2,4'-metylenodifenyłu (1,5 ÷ 2,5%) oraz diizocyjanianu 2,2'-metylenodifenyłu (> 5%) o następującej ogólnej charakterystyce (ACGIH 2001; CaIEPA 1997a; CHEMFINDER 1999; CICAD 2000):

– nazwa chemiczna	metylenodifenyldiizocyjanian (MDI)
– wzór sumaryczny	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂
– nazwa CAS	diizocyjanian metylenodifenyłu
– numer CAS	26447-40-5
– numer WE	247-714-0
– synonimy:	diizocyjanian metylenu; diphenylmethane-4,4'-diisocyanate; diphenylmethane-2,4'-diisocyanate; diphenylmethane-2,2'-diisocyanate; 1,1-methylenebis(4-isocyanobenzene); diisocyanatodiphenylmethane; methylene bisphenyl isocyanate; crude MDI i non specific MDI.

Ogólna charakterystyka diizocyjanianu 4,4'-metylenodifenyłu:

– nazwa chemiczna	diizocyjanian 4,4'-metylenodifenyłu (4,4'-metylenobis(fenylizocyjanian))
– wzór sumaryczny	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂ /OCNC ₆ H ₄ CH ₂ C ₆ H ₄ NCO
– wzór strukturalny	



– nazwa CAS	4,4'-metylenobis(fenylizocyjanian)
– numer CAS	101-68-8
– numer RTECS	NQ9350000
– numer indeksowy (EC)	615-005-00-9
– numer WE	202-966-0
– synonimy:	diphenylmethane-4,4'-diisocyanate; MDI; 1,1-methylenebis(4-isocyanobenzene); 4,4'-diisocyanatodiphenylmethane; 4,4'-metylenodifenyldiizocyjanian; bis(1,4-isocyanatophenyl)methane; bis(4-isocyanatophenyl)methane; methylene-di-p-phenyle isocyanate; methylene bisphenyl isocyanate; 4,4'-metylenobis(fenylizocyjanian); bis(4-diizocyjanianfenylo)metan i diizocyjanian difenylometan
– nazwy handlowe:	Caradate 30; Desmodur 44; Hylene M 150; Isonate; Nacconate 300; NCI-C50668;

Rubinate 44; Rubinate 8001; Rubinate 1209; Rubinate 9009; Rubinate 9495; Suprasec 9537 i Den Braven Montagefix-RF.

Klasyfikacja diizocyanianu 4,4'-metylenodifenyłu (MDI), diizocyanianu 2,4'-metylenodifenyłu oraz diizocyanianu 2,2'-metylenodifenyłu 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, pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE, a także zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. – L 353) jest następująca: Xn – produkt szkodliwy; Xi – produkt drażniący; R20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe; R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę; R42/43 – może powodować uczulenie w przypadku narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne diizocyanianu 4,4'-metylenodifenyłu (ACGIH 2001; CalEPA 1997a; CHEMFINDER 1999; CICAD 2000):

- postać i wygląd kryształy lub płatki białe do jasnożółtych
- masa cząsteczkowa 250,26
- temperatura topnienia 37 ÷ 43 °C
- temperatura wrzenia (ciśn. 101,3 kPa) 314 °C
- temperatura zapłonu 196 °C (metoda tygła zamkniętego)
- temperatura samozapłonu 240 °C
- gęstość względna 1,2 (woda = 1)
- względna gęstość par 8,6 (powietrze = 1)
- prężność par w temp. 20 °C 6,13 kPa (monomer) i 3,07 kPa (polimer)
- rozpuszczalność w wodzie: praktycznie nierozpuszczalny 0,02 ÷ 1,39 mg/l w temp. 37 °C
- rozpuszczalny w: toluenie, dichlorometanie, lodowatym kwasie octowym i *N,N*-dimetyloformamidzie
- współczynnik podziału oktanol/woda Log Kow = 1,9
- reaktywność chemiczna: z wodą reaguje egzotermicznie, wydzielając ditlenek węgla, przy czym wytrącają się białe kryształy nierozpuszczalnych polimoczników. W wyniku spalania powstają ponadto żące dymy, w tym cyjanowodór. Związek charakteryzuje się dużą aktywnością chemiczną, która przejawia się w samorzutnych reakcjach ze wszystkimi niemal związkami zawierającymi aktywne atomy wodoru: wodą, aminami, kwasami karboksylowymi i in., stwarzając zagrożenie pożarowe i wybuchowe. Ogrzany do temperatury powyżej 204 °C może poli-

meryzować. Szybkość polimeryzacji maleje wraz z obniżeniem temperatury

– współczynniki przeliczeniowe
(w temp. 25 °C i ciśn. 101,3 kPa)

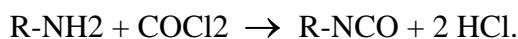
1 ppm = 10,2 mg/m³ oraz 1 mg/m³ = 0,098 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (CaIEPA 1997a; CICAD 2000; ACGIH 2001)

Diizocyjanian metylenodifenyłu (metylenodifenylo-diizocyjanian), (MDI) stosowany w przemyśle jest zawsze mieszaniną trzech izomerów: diizocyjanianu 4,4'-metylenodifenyłu (> 97%); diizocyjanianu 2,4'-metylenodifenyłu (1,5 ÷ 2,5%) oraz diizocyjanianu 2,2'-metylenodifenyłu (> 0,5%), stąd jego zwyczajowa nazwa to 4,4'-MDI. Diizocyjanian 4,4'-metylenodifenyłu (4,4'-MDI), tak jak i inne izocyjaniany zawierające co najmniej dwie reaktywne grupy – NCO, jest podstawowym surowcem do otrzymywania pianek, powłok, klejów i elastomerów poliuretanowych. Diizocyjaniany są reaktywnymi półproduktami, które w połączeniu z polieterami oraz polioliowymi poliesterami służą do wytwarzania produktów poliuretanowych. Związek jest składnikiem klejów, materiałów powlekających, elastomerów, pianek uszczelniających, termoplastycznych żywic poliuretanowych, a także jest stosowany do produkcji polimerów MDI (PMDI). MDI, tak jak pozostałe izocyjaniany, znalazł powszechne zastosowanie w przemyśle samochodowym (produkcja elementów z tworzyw sztucznych, lakiernictwo), budowlanym (materiały uszczelniające) i odlewniczym (głównie stali). Grupą szczególnego ryzyka zawodowego są zatem producenci i przetwórcy poliuretanów, lakiernicy samochodowi, pracownicy związani z produkcją elementów tworzyw sztucznych, lakierowni oraz odlewni stali. Istotnym pozazawodowym źródłem narażenia na te związki są także lakiery w aerozolach. W Polsce oszacowana liczba narażonych na tę substancję zawodowo wynosi kilkaset osób. Według danych stacji sanitarno-epidemiologicznych w 2007 r. nie zanotowano w przemyśle polskim narażenia pracowników na stężenia 4,4'-metylenobis(fenylizocyjanianu), które przekraczałyby obowiązującą obecnie wartość NDS równą 0,05 mg/m³ (dane niepublikowane, Główny Inspektor Sanitarny 2007).

W USA liczba osób mających kontakt zawodowy z izocyjanianami szacowana jest na około 280 tys. (*Łata, Jutel* 2005). Światowa roczna produkcja tych związków przekracza 3 mln ton, przy czym produkcja MDI na przestrzeni ostatnich 10 lat stopniowo wzrastała i obecnie jest większa o około 20% od produkcji innych izocyjanianów, w tym diizocyjanianu toluenu (TDI), (*Łata, Jutel* 2005).

Podstawową reakcją syntezy diizocyjanianów jest reakcja aminy pierwszorzędowej (najczęściej aniliny) z fosgenem, przy zastosowaniu kwasu solnego jako katalizatora, zgodnie ze schematem:



Proces kondensacji z fosgenem jest prowadzony w temperaturze od 150 do 200 °C i prowadzi do powstania mieszaniny izomerów diizocyjanianów metylenodifenyłu (MDI): 4,4'-, 2,4'- i 2,2'-MDI, z której czysty izomer 4,4'-MDI jest pozyskiwany w procesie destylacji.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Do głównych skutków ostrego inhalacyjnego narażenia na metylenodifenylo-diizocyjanian (MDI) u ludzi należy działanie drażniące na błony śluzowe górnych i dolnych dróg oddechowych, a także działanie uczulające na układ oddechowy i skórę (Van Dusen 1996). Narażenie zawodowe na związek o stężeniu 1 mg/m^3 u ludzi powodowało: pieczenie i podrażnienie nosa oraz gardła, ostre napady kaszlu, pojedyncze przypadki zapalenia krtani, ból w klatce piersiowej, ucisk za mostkiem, bóle głowy i bezsenność oraz uczucie sztywności klatki piersiowej (CCOHS 1987; EPA 1998; Van Dusen 1996; CICAD 2000; Kaaria i in. 2001).

Według Van Dusen (1996) stężenie MDI poniżej $0,5 \text{ mg/m}^3$ nie powinno powodować ostrych skutków działania drażniącego na układ oddechowy, aczkolwiek Sitting (1991) sugeruje, iż dla osób ze skłonnością do alergii poziom ten powinien mieścić się w zakresie $0,014 \div 0,051 \text{ mg/m}^3$.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że większość opisanych skutków (zarówno ostrych, jak i przewlekłych) toksycznego działania metylenodifenylo-diizocyjanianu (MDI) na ludzi narażonych zawodowo jest najczęściej wynikiem narażenia mieszanego na różne diizocyjaniany, w tym przede wszystkim z formą polimeryczną MDI (PMDI) lub z TDI (toluenodiiizocyjaniany), (CICAD 2000).

U ludzi narządem krytycznym narażenia przewlekłego na MDI jest, tak jak i dla innych diizocyjanianów, układ oddechowy. Powtarzane narażenie, nawet na związek o małym stężeniu, może powodować, zwłaszcza u osób nadwrażliwych: napady suchego kaszlu, świszczący oddech, spływanie oddechu, napady duszności, a także reakcje uczuleniowe (CAIEPA 1997b).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika bezspornie, że narażenie zawodowe ludzi na diizocyjaniany (w tym MDI) było jedną z głównych przyczyn zawodowej astmy oskrzelowej w państwach rozwiniętych, zwłaszcza w Kanadzie i USA, a także w Polsce (CICAD 2000; Raport... cyt. za Lutz, Pałczyński 2002). Astma zaindukowana przez diizocyjaniany charakteryzuje się stanem zapalnym i nadreaktywnością oskrzeli, natomiast atopia nie stanowi tu czynnika ryzyka (Lutz, Pałczyński 2002). Oprócz astmy o podłożu immunologicznym diizocyjaniany mogą także wywoływać: zespół reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych (RADS, *reactive airways dysfunction syndrome*), chemiczne zapalenie oskrzeli, obrzęk płuc, przyspieszony spadek FEV1 związany z wiekiem oraz zapalenie płuc z nadwrażliwością (Lutz, Pałczyński 2002). Do innych mniej swoistych objawów przewlekłego narażenia ludzi na MDI należą: ból za mostkiem, bóle głowy, depresje, napady suchego męczącego kaszlu oraz silne podrażnienie nosa i gardła (NIOSH 1988; Mapp i in. 1988a; Sulotto i in. 1990; Lee i in. 1990; Marczyński i in. 1992). Autorzy tych badań sugerują, że toksyczny skutek działania MDI na płuca jest związany z czasem narażenia zawodowego (do 4 lat narażenia dominują zmiany o charakterze obturacyjnym w oskrzelach, natomiast do 8 lat – zmiany czynnościowe w płucach) oraz wrażliwością osobniczą (skłonność do alergii). Niewiele jest jednak danych dotyczących zależności stężeń MDI w środowisku

pracy a wystąpieniem poszczególnych skutków u ludzi (NIOSH 1988; *Mapp* i in. 1988a,b; *Sulotto* i in. 1990; *Lee* i in. 1990; *Marczyński* i in. 1992).

Vandenplas i in. (1993b) opisali skutki toksycznego działania MDI u pojedynczych pracowników w fabryce płyt wiórowych, którzy mieli kontakt z produktem Rubinate MF 184. Pomiary stężeń MDI w środowisku pracy na ogół nie przekraczały poziomu $0,051 \text{ mg/m}^3$, z wyjątkiem obszaru operatora linii produkcyjnej, gdzie oznaczone stężenie wynosiło $0,06 \text{ mg/m}^3$. U 5% narażonych pracowników obserwowano objawy nadwrażliwości płucnej. U ośmiu robotników wystąpiły bóle klatki piersiowej, napady męczącego kaszlu, spłycony oddech oraz silne bóle głowy, odczucie słabości, nudności i dreszcze. W badaniach spirometrycznych wykazano, że wartość FEV1 była znacząco zmniejszona. Autorzy badań zwrócili uwagę, że zmniejszenie wartości FEV1 nie jest skorelowane zarówno z czasem trwania narażenia, jak i z poziomem narażenia na MDI. Zmniejszenie FEV1 następuje w czasie każdej zmiany roboczej, nie tylko w czasie zmiany roboczej przypadającej po dniach wolnych od pracy (*Vandenplas* i in. 1993). Wymienione objawy wystąpiły trzy miesiące po wprowadzeniu MDI do cyklu produkcyjnego. Objawy występowały w trakcie całej zmiany roboczej i ustępowały po przerwaniu narażenia. Tylko dwaj z ośmiu robotników, u których stwierdzono wymienione objawy, pracowali w obszarze większego narażenia na MDI ($0,06 \text{ mg/m}^3$), (*Vandenplas* i in. (1993 a,b).

Saia i in. (1976) przeprowadzili badania pracowników narażonych na MDI przy produkcji lodówek. Autorzy przeprowadzili szczegółowe ankiety (przeznaczone do różnicowania przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy płuc), wykonali także fizyczne badania klatki piersiowej łącznie z badaniem spirometrycznym (określenie pojemności VC, FEV1). Wyniki kompletnych badań przeprowadzonych u 180 pracowników linii montażowej nie potwierdziły ostrej obturacyjnej choroby płuc. Autorzy odnotowali natomiast wzrost częstości przypadków przewlekłego zapalenia oskrzeli, który był skorelowany z wiekiem pracownika i czasem narażenia. Oznaki zawodowej astmy oskrzelowej zanotowano u 6,7% całej populacji poddanej badaniom (*Saia* i in. 1976). Skutki narażenia na MDI w badaniach spirometrycznych tej populacji pracowników były oszacowane przez *Fabbriego* i in. (1976) – VC uległo zmniejszeniu o $> 10\%$ u 51% osób badanych i o $> 20\%$ u 16% osób badanych, a wartości FEV1 wynosiły odpowiednio: 59 i 20%. Autorom udało się powiązać wyniki badania ankietowego ze zmianami parametrów spirometrycznych. Do oceny skutków narażenia na MDI wybrano jedynie pracowników (160 osób), którzy wcześniej nie byli narażeni na inne czynniki drażniące. U pracowników podzielonych na trzy grupy pod względem długości czasu pracy ($0 \div 4$; $4 \div 8$; $8 \div 12$ lat) wykazano, że największy spadek wartości parametrów spirometrycznych (VC i FEV1) stwierdzono u pracowników w pierwszych 4 latach narażenia. U pracowników z pozostałych grup (czas pracy dłuższy niż 4 lata), parametry badania spirometrycznego płuc były porównywalne. Nie stwierdzono zatem żadnego związku między wielkością narażenia a stopniem zmian w czynności płuc wyrażonych wskaźnikami spirometrycznymi (*Saia* i in. 1976).

Sulotto i in. (1990) przebadali 27 pracowników narażonych na MDI podczas produkcji pianki poliuretanowej stosowanej w przemyśle samochodowym. Pracownicy byli narażeni na MDI o stężeniach, które wahały się w zakresie $0,005 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$. Dopasowaną pod względem wieku grupę kontrolną stanowiło 27 urzędników tej samej fabryki. Badania spirometryczne wykonywano w poniedziałki i piątki na początku i na końcu zmiany oraz w czwartej godzinie pracy. W analizie statystycznej parametrów spirometrycznych (FEV1 i FEF₂₅₋₇₅) uwzględniono zarówno narażenie zawodowe, jak i nałóg palenia papierosów. W przeprowadzonych badaniach spirometrycznych nie

stwierdzono znaczących różnic między grupami niezależnie od czasu wykonania badań (zarówno wykonanych w poniedziałek, jak i pod koniec tygodnia pracy). Autorzy tego badania nie stwierdzili zmian czynnościowych w układzie oddechowym u osób narażonych na MDI o małych stężeniach $0,005 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$ (Sulotto i in. 1990).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zawodowego narażenia na metylenodifenylo-diizocyjanian (MDI).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Wartości medialnych dawek i stężeń letalnych metylenodifenylo-diizocyjanianu (MDI) dla zwierząt doświadczalnych zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wartości CL_{50} i DL_{50} diizocyjanianu 4,4'-metylenodifenyłu lub mieszaniny izomerów u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania (czas narażenia)	Wartość CL_{50} lub DL_{50} ^a	Piśmiennictwo
Szczury	dożołądkowa, 25-procentowy olej kukurydziany	31 600 mg/kg m.c. (4,4'-MDI) 31 600 mg/kg m.c. (mieszanina izomerów MDI)	Mobay... 1961 [cyt. za UE Risk ... 2005] <i>Chadwick, Cleveland</i> 1981
Szczury	inhalacyjna (1 h)	$172 \div 187 \text{ mg/m}^3$ (4,4'-MDI)	<i>Wazeter</i> 1965 [cyt. za UE Risk ... 2005]
Szczury (samce)	inhalacyjna (4 h)	369 mg/m^3 (mieszanina izomerów MDI)	<i>Bunge</i> i in. 1977
Szczury (samice)	inhalacyjna (4 h)	380 mg/m^3 (mieszanina izomerów MDI)	<i>Bunge</i> i in. 1977
Szczury	inhalacyjna (1 h)	178 mg/m^3 (mieszanina izomerów MDI)	Dangerous... 1989
Króliki	dermalna (olej kukurydziany)	10 000 mg/kg (mieszanina izomerów MDI)	Mobay... 1961 [cyt. za UE Risk ... 2005]

^a Medialne stężenia lub dawki – CL_{50} (mg/m^3) i DL_{50} (mg/kg m.c.).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że o ile 4,4'-MDI charakteryzuje się małą toksycznością ostrą po podaniu dożołądkowym ($LD_{50} = 31\ 600 \text{ mg/kg m.c.}$), to na podstawie wartości medialnych stężeń letalnych (LC_{50}) dla szczurów po narażeniu drogą inhalacyjną, które mieściły się w zakresie stężeń $172 \div 380 \text{ mg/m}^3$, związek zaklasyfikowano jako produkt szkodliwy.

Skutkiem jednorazowego, 4-godzinnego narażenia myszy Swiss-Webster (samce) na 4,4'-MDI o stężeniach: 6,7; 10,2; 19,6; 25,8; 40,3 lub 58,6 mg/m³ było wyraźne działanie drażniące na płuca związku o wszystkich stężeniach. Na podstawie wyników badań z tego eksperymentu, wyznaczono wartość RD₅₀ = 32 mg/m³ (Weyel, Schaffer 1985).

U świnek morskich (samice) niezależnie od sposobu narażenia (aplikacja na skórę roztworów: 10-; 30- i 100-procentowych), podanie podskórne (0,1 ml 0,0003 ÷ 0,3-procentowy roztwór MDI) lub narażenie inhalacyjne 3 h/dzień/5 dni o stężeniach 19,4 ÷ 23,7 mg/m³) 4,4'-MDI wykazywał istotne działanie uczulające na układ oddechowy (nadwrażliwość płucna). Obserwowano reakcje astmatyczne już po pierwszych kilku inhalacjach, które przechodziły w utrzymujące się ataki duszności (Rattray i in. 1994).

W innym badaniu świnki morskie narażano inhalacyjnie na mieszaninę MDI o stężeniach od 2,5 do 17 mg/m³, 3 h/dzień, przez 5 dni (Thorne i in. 1986). Już po narażeniu na związek o stężeniu 2,5 mg/m³ między 5. a 9. h stwierdzono u świnek pierwsze objawy działania drażniącego na układ oddechowy manifestujące się nieznacznym wzrostem parametrów spirometrycznych płuc. Stężenie 17 mg/m³ MDI wpływało toksycznie na płuca i wywoływało reakcje nadwrażliwości płucnej (Thorne i in. 1986). Podobne rezultaty badań działania uczulającego na płuca opisali Griffiths-Johnson i in. (1990), którzy świnki morskie narażali inhalacyjnie na mieszaninę MDI o stężeniu 22 mg/m³, 3 h/dzień, przez 5 dni.

Działanie uczulające 4,4'-MDI na układ oddechowy po narażeniu inhalacyjnym potwierdzono także u szczurów Brown Norway – model zwierzęcy wywoływania astmy (Pauluhl 1993; Pauluhl, Mohr 1994). W badaniach immunodiagnostycznych wykazano istotny wzrost poziomu immunoglobulin Ig E i Ig G oraz przeciwciał MDI w surowicy, natomiast w badaniach histopatologicznych stwierdzono także znaczne nagromadzenie granulocytów kwasochłonnych w błonie śluzowej i podśluzówkowej tchawicy, oskrzeli i płuc (Pauluhl 1993; Pauluhl, Mohr 1994). W innym eksperymencie przeprowadzonym przez Pauluhla i Mohra (2006) na szczurach samcach Brown Norway (BN) potwierdzono działanie uczulające 4,4'-MDI na układ oddechowy po jednorazowym inhalacyjnym narażeniu na związek o stężeniach 15,2 lub 50,6 mg/m³ oraz po dwukrotnej aplikacji na skórę (dzień 0 i 7) w dawce około 410 mg/kg m.c. Uzyskane przez autorów tego badania wyniki analizy BAL (popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe) u narażanych zwierząt wskazują na istotny wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), poziomu białka całkowitego, fosfolipidów, neutrofilii, limfocytów oraz granulocytów kwasochłonnych. U narażonych zwierząt stwierdzono ponadto istotny wzrost masy płuc. Analiza BAL cells (komórki izolowane z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych) potwierdziła także znaczący wzrost czynników prozapalnych: cytokin (interferon γ ; interleukiny-1, interleukiny-4) oraz TNF (Pauluhl, Mohr 2006).

4,4'-MDI wykazywał ponadto działanie uczulające na skórę u świnek morskich w teście maksymalizacji (Duprat i in. 1976) oraz myszy (Thorne i in. 1987; Ishizu, Gots 1980).

4,4'-MDI wykazywał również słabe działanie drażniące na oko (test Draize) i skórę królika (Duprat i in. 1976). Podobne rezultaty łagodnego działania drażniącego na skórę i oczy MDI u królików New Zealand opisał Wooldrich (1982).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że przeprowadzono bardzo niewiele eksperymentów na zwierzętach laboratoryjnych po narażeniu wielokrotnym na monomer metylenodifenylo-diizocyanianu (4,4'-MDI).

Heinrich i in. (1991) przez 90 dni narażali inhalacyjnie samice szczurów Wistar na 4,4'-MDI (aerozol) o stężeniach: 0,3; 1 lub 3 mg/m³ 18 h/dzień w ciągu 5 dni. Najmniejsze stężenie, które wywoływało pierwsze oznaki działania toksycznego MDI, tj.: nieznaczny spadek przyrostu masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej oraz wzrost masy płuc, wynosiło 1 mg/m³. Wartość tę można przyjąć za wartość LOAEL. Zwiększenie stężenia do 3 mg/m³ pociągało za sobą wyraźne objawy stanu zapalnego w płucach. W popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych (BAL) wykazano wzrost odsetka granulocytów i limfocytów, którym towarzyszył obniżony poziom makrofagów. Stwierdzono ponadto istotny wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i β-glukuronidazy oraz znacznie podwyższony poziom białka całkowitego. U szczurów narażanych na związek o dwóch największych stężeniach (1 lub 3 mg/m³) w badaniach histopatologicznych stwierdzono w nabłonku oddechowym nosa i zatokach przynosowych podśluzówkowe nacieki z komórek jednojądrowych, rozrost komórek kubkowych oraz nadżerki. Ponadto po narażeniu na związek o największym stężeniu MDI (3 mg/m³) u szczurów stwierdzono także znaczny rozrost okołooskrzelowej tkanki limfatycznej i nacieki zapalne w płucach. U szczurów narażonych na MDI o największym stężeniu wykazano nieprawidłowości w mechanicznej funkcji płuc na podstawie wyników pomiaru oporu dróg oddechowych – wskaźnika drożności dróg oddechowych (pletyzmografia całego ciała), na podstawie których potwierdzono u szczurów narażonych na związek o tym stężeniu nieswoistą nadreaktywność oskrzeli w próbie hiperwentylacji z zimnym powietrzem.

Hoymann i in. (1995) w innych badaniach toksyczności przewlekłej 4,4'-MDI narażali inhalacyjnie przez 2 lata samice szczura Wistar (Crlt: [Wi]Br) na związek (aerozol) o stężeniach: 0, 23; 0,7 lub 2,05 mg/m³ 17 h/dzień/5 dni/tydzień/24 miesiące. Wyniki tego badania przedstawiono w tabeli 2. Uzyskane w tym eksperymencie wyniki wykazały zależne od wielkości dawki upośledzenie funkcji płuc w postaci zaporowo-restrykcyjnych zaburzeń z upośledzeniem dyfuzji i zwiększeniem masy płuc. W badaniach spirometrycznych stwierdzono istotne zmniejszenie następujących parametrów: FVC – nasilonej pojemności, FEV1 – nasilonej objętości 1-sekundowej oraz prędkości przepływu przy 25% FVC (natężona pojemność życiowa). Na podstawie wyników badań histopatologicznych potwierdzono w płucach obecność odczynów zapalnych ze zwiększeniem obecności limfocytów w płucach, jak również zależne od wielkości dawki zmiany w płucach obejmujące śródmiąższowe i okołooskrzelowe włóknienie, bronchiolozację pęcherzyków płucnych oraz rozrosty nabłonka pęcherzyków płucnych, które zostały zaklasyfikowane przez autorów jako zmiany przednowotworowe. Po narażeniu na związek o największym stężeniu stwierdzono u szczurów pojedyncze przypadki gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego (około 1,3% wszystkich przypadków).

Autorzy tego badania zaproponowali przyjęcie stężenia 0,23 mg/m³ za wartość LOAEL (*Hoymann* i in. 1995).

Tabela 2.

Skutki toksycznego działania metylenodifenyldiizocyanianu (4,4'-MDI) u samiec szczura ($n = 80$) po narażeniu inhalacyjnym (17 h/dzień/5 dni/tydzień/24 miesiące), (Hoymann i in. 1995)

Stężenie MDI, mg/m ³	Skutki działania toksycznego, % narażonej populacji								
	Gruczołak oskrzeliko-wo-pęcherzykowy	Rozrost nabłonka oskrzeliko-wo-pęcherzykowego	Zmiany typu pęcherzykowego	Zmiany przednowotworowe	Zmiany typu oskrzelikowego	Włóknie nie śródmiąższowe	Zwiększenie liczby złogów mineralnych (zwapnienia + metaplazja kostna)	Nacieki komórek jednojądrowych	Makrofagi obładowane płynem
0	0	18,6	11,9	0	0	0	10,2	45,8	0
0,23	0	20	13,8	0	10	78,8	13,8	45	66,3
0,7	0	33,8	16,3	2,6	15	96,3	10,1	62,5	87,5
2,05	1,3	66,3	36,3	8,8	52,5	100	35,1	87,5	100

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności metylenodifenyldiizocyanianu (MDI) przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności metylenodifenyldiizocyanianu (MDI)

Substancja badana	Gatunek	Metoda	Wyniki	Piśmiennictwo
4,4'-MDI	TA100 TA98	test Ames roz. w DMSO	-S9: negatywny +S9: słaby mutagen	<i>Herbold</i> 1980a
4,4'-MDI	TA100	test Ames roz. w EDGE	-S9: negatywny +S9: negatywny	<i>Herbold</i> 1990
4,4'-MDI	TA100	test Ames roz. w DMSO	+S9: mutagen 20 µg/płytkę	<i>Herbold</i> 1980b
4,4'-MDI	TA100 TA98	test Ames roz. w acetonie	+S9: mutagen 100 µg/płytkę	<i>Woolrich</i> 1982
4,4'-MDI	TA100 TA98	test Ames roz. w DMSO	-S9: negatywny +S9: mutagen	<i>Shimizu</i> i in. 1985
4,4'-MDI	TA100 TA98 TA1535 TA1537	test Ames roz. w DMSO	-S9: negatywny +S9: negatywny	<i>Zeiger</i> i in. 1987

cd. tab. 3.

Substancja badana	Gatunek	Metoda	Wyniki	Piśmiennictwo
4,4'-MDI	TA100	test Ames roz. w DMSO	+ S9: mutagen 100 µg/płytkę	<i>Andersen i in.</i> 1980
2,4'-MDI	TA1 535 TA1537 TA100 TA98	test Ames roz. w DMSO	-S9: negatywny +S9: negatywny	<i>Herbold</i> 1996a
2,4'-MDI	TA1538 TA100 TA98	test Ames roz. w DMSO	TA98 +S9: słaby mutagen 15 µg/płytkę TA100 + S9: słaby mutagen 30 µg/płytkę	<i>Herbold</i> 1996c
Mieszanina MDI	TA1535 TA1537 TA100 TA98	test Ames roz. w DMSO	-S9: negatywny TA98 + S9: mutagen TA100 + S9: mutagen	<i>Herbold</i> 1996b
4,4'-MDI, 2,4'-MDI, mieszanina izomerów MDI	TA 1535 TA1537 TA1538 TA100 TA98	test Ames roz. w DMSO i EDGE	EDGE ±S9: negatywny DMSO -S9: negatywny DMSO +S9: negatywny dla TA1535 TA1537 DMSO + S9: mutagen dla TA98 TA100 (2,4'- -MDI mutagen dla TA1538)	<i>Herbold i in.</i> 1998
4,4'-MDI mieszanina MDI	TA 1535 TA1537 TA100 TA98	test Ames roz. w DMSO i EDGE badanie trwałości	EDGE ±S9: negatywny DMSO -S9: negatywny DMSO + S9: negatywny dla TA1535 TA1537 DMSO +S9: mutagen dla TA98 TA100	<i>Seel i in.</i> 1999
4,4'-MDI	mysz L5178Y	test mutacji specyficznych (<i>Clive i in.</i> 1972/1977) roz. w DMSO	≥ 1,000 µg/ml: cytotoksyczny ≥ 100 µg/ml: wytrącania + S9: ≥ 200 µg mutagen (90% toksyczności)	<i>McGregor i in.</i> 1981 a,b
MDI-techni- czny	limfocyty krwi ludzkiej	wymiana chromatyd siostrzanych	aberracje chromos.: pozytywny + S9: 4,30 µg/ml -S9: 0,54 – 4,30 µg/ml wymiana chromatyd sios.: wątpliwy ± S9: 4,30 µg/ml	<i>Maki-Paakkanen, Norppa</i> 1987
4,4'-MDI	BHK21C13 kom. chomika	test transformacji	± S9: zwiększona częstość transformacji	<i>Poole, Harris</i> 1980a,b; <i>Styles</i> 1977

cd. tab. 3.

Substancja badana	Gatunek	Metoda	Wyniki	Piśmiennictwo
4,4'-MDI	mysz	zmodyfikowany test mikrojądrowy (<i>Heddle, Schmid 1971/1973</i>) DMSO/olej kukurydziany	brak aberacji chromosomowych in vivo	JETOC 1992
4,4'-MDI	szczur (Brown Norway)	test mikrojądrowy szpiku kostnego	wzrost mikrojąder	<i>Siegel i in. 1999</i> <i>Zhong, Siegel 2000</i>
4,4'-MDI	szczur (Brown Norway)	test mikrojądrowy szpiku kostnego	brak skutków cytogenetycznych in vivo	<i>Pauluhn, Gollapudi 2001</i> ; <i>Pauluhn i in. 2001</i>
MDI (brak danych)	człowiek	krew: test mikrojądrowy test aber. chrom. test wym. chromatyd siostrzanych. mocz: - test Ames	wyniki wątpliwe, nierozstrzygające co do działania genotoksycznego przy narażeniu zawodowym	<i>Holmen i in. 1988</i>
MDI (brak danych)	człowiek	opis przypadku: addukty DNA	działanie apoptotyczne i genotoksyczne	<i>Marczynski i in. 1992</i> ; 1994a; 1994b; <i>Gahlmann 1993</i>
4,4'-MDI	szczur	32P-post-labeling analiza adduktów DNA	tworzenie adduktów u szczurów po aplikacji dermalnej: bardzo słaba genotoksyczność, po narażeniu inhalacyjnym addukty MDA tylko w nabłonku węchowym	<i>Vock, Lutz 1995</i> ; <i>Vock i in. 1995</i> ; 1996
4,4'-MDI	szczur	tworzenie adduktów DNA z [14C]-4,4' MDI po miejscowym podaniu	bardzo słaba genotoksyczność	<i>Vock, Lutz 1997</i>
4,4'-MDI	kom. ludzkie A549	indukcja pęknięcia nici DNA	brak działania genotoksycznego; działanie cytotoksyczne (nekrotyczne)	<i>Vock i in. 1998</i>
MDI (brak danych)	człowiek	wymiana chromatyd siostrzanych test mikrojądrowy	niewielki wzrost wymiany chromatyd siostrzanych; wzrost mikrojąder w komórkach nabłonka policzkowego	<i>Norppa 1999</i> ; <i>Bolognesi 1999</i> ; <i>Norppa i in. 2000</i>

W badaniach, w których jako rozpuszczalnik MDI zastosowano DMSO, uzyskano wyniki wskazujące na działanie mutagenne związku. Aczkolwiek autorzy tych badań poddali w wątpliwość czy mutagenem jest MDI, czy też MDA powstający w wyniku szybkiej degradacji MDI rozpuszczonego w DMSO. Wiadomo, że MDA jest silnym mutagenem, a zatem mógł fałszować wyniki badań (w warunkach narażenia przemysłowego ta sama sytuacja wydaje się zachodzić w sytuacji, gdy jednocześnie jest stosowany aceton jako rozpuszczalnik, ale dane dokumentujące ten fakt nie są dostępne). W przypadku kiedy jako rozpuszczalnika użyto EGDE, MDI nie wykazywał działania mutagennego na wszystkich badanych szczepach bakteryjnych zarówno z aktywacją metaboliczną S9, jak i bez aktywacji metabolicznej S9.

W badaniach w warunkach *in vivo* przeprowadzonych na myszach i szczurach narażanych inhalacyjnie na MDI nie stwierdzono działania genotoksycznego związku lub działanie to było słabe.

W badaniach w warunkach *in vitro* przeprowadzonych na limfocytach z krwi ludzkiej MDI powodował niewielki wzrost wymiany chromatyd siostrzanych, zarówno w obecności egzogenego układu aktywującego, jak i bez niego (*Maki-Paakkanen, Norppa 1987*).

Na podstawie wyników przedstawionych badań, wyniki potencjalnego działania mutagennego i genotoksycznego zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* są niejednoznaczne i w rezultacie nie dostarczają przekonującego dowodu działania mutagennego i genotoksycznego MDI.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnej literaturze nie ma jednoznacznych wyników badań epidemiologicznych wskazujących na choroby nowotworowe u ludzi będące skutkiem narażenia zawodowego na MDI, ponieważ większość opisanych w piśmiennictwie badań dotyczyła łącznego narażenia na diizocyjaniany (głównie z TDI – toluenodiizocyjanianami), (*CICAD 2000*).

Retrospektywną analizę śmiertelności i zachorowalności na nowotwory w wyniku narażenia na diizocyjaniany, w tym MDI, przeprowadziło kilku autorów. Badania dotyczyły pracowników 11 fabryk pracowników Anglii i Walii (około 8300 pracowników) oraz kilku fabryk w Szwecji (około 4150 pracowników). Pracownicy zatrudnieni przy produkcji pianki poliuretanowej byli głównie narażeni na TDI (MDI stanowił jedynie 5% zużywanej ilości TDI). Brak jest ponadto danych na temat innych związków, na które byli narażeni pracownicy (*Hagmar i in. 1993 a,b,c; CICAD 2000; Sorahan, Pope 1993; Sorahan, Nichols 2001; 2002*). Podsumowując wyniki tych badań, można za ich autorami stwierdzić, że narażenie na diizocyjaniany w szwedzkim i brytyjskim przemyśle nie spowodowało zwiększonego ryzyka raka. Ponadto autorzy tych badań nie wykazali też zwiększonej śmiertelności spowodowanej oskrzelową zaporową chorobą płuc w narażonej populacji (*CICAD 2000*).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że dla monomeru metylenodifenylodiizocyjanianu (4,4'-MDI) przeprowadzono tylko jedno badanie na zwierzętach laboratoryjnych dotyczące oceny działania rakotwórczego związku.

Hoymann i in. (1995) narażali przez 2 lata inhalacyjnie samice szczura Wistar (Crlt: [Wi]Br), ($n = 80$) na 4,4'-MDI (aerazol) o stężeniach: 0,23; 0,7 lub 2,05 mg/m³ 17 h/dzień/5 dni/tydzień/24 miesiące. Wyniki tego badania przedstawiono w tabeli 2.

Na podstawie wyników badań histopatologicznych potwierdzono w płucach obecność odczynów zapalnych ze zwiększeniem limfocytów jako wyraz pobudzenia systemu immunologicznego, jak również po narażeniu na MDI o największym stężeniu: zależne od wielkości dawki śródmiąższowe i okołoskrzelowe włóknienie, bronchiolozacje pęcherzyków płucnych oraz rozrosty nabłonka pęcherzyków płucnych, które zostały zaklasyfikowane przez autorów badania jako zmiany przednowotworowe. Związek o największym stężeniu (3 mg/m^3) powodował u narażonych szczurów pojedyncze przypadki gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego (około 1,3% wszystkich przypadków).

IARC zaliczył MDI do grupy 3., czyli do substancji, które nie mogą być klasyfikowane pod względem działania rakotwórczego na ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących wpływu metylenodifenylo-diizocyanianu (4,4'-MDI) na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych.

Buschmann (1994) i in. (1996) narażali inhalacyjnie ciężarne samice szczura Wistar na 4,4'-MDI o stężeniach 1; 3 lub 9 mg/m^3 6 h/dzień od 6. do 15. dnia ciąży. W badaniu tym stwierdzono zależne od wielkości dawki mniejsze spożycie paszy w okresie narażenia, które powróciło do normy po zakończonym narażeniu. W grupie samic narażanych na związek o największym stężeniu 4,4'-MDI (9 mg/m^3) stwierdzono znamienne większe masy płuc w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych. Niezależnie od zastosowanego w eksperymencie stężenia nie stwierdzono istotnych różnic w: liczbie ciałek żółtych, padnięć zwierząt przed- i poimplantacyjnych, liczbie płodów, implantacji, resorpcji wczesnych i późnych oraz liczbie płodów żywych i martwo urodzonych. U matek nie wykazano statystycznie istotnych różnic przy ocenie masy łożysk i płodów (w tym także ich długości). W badanych grupach płody z wadami zewnętrznymi i wewnętrznymi występowały sporadycznie, z wyjątkiem grupy narażonej na związek o największym stężeniu 4,4'-MDI (9 mg/m^3), gdzie obserwowano nieznaczny, choć istotny statystycznie wzrost występowania częstości opóźnień kostnienia mostka (asymetryczne ośrodki kostnienia), co może spowodować ewentualne opóźnienia w rozwoju (potencjalne działanie fetotoksyczne).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących dróg wchłaniania metylenodifenylo-diizocyanianu (MDI) u ludzi.

W badaniach na szczurach poddanych 6-godzinnemu narażeniu inhalacyjnemu na [14C]-MDI o stężeniu 2 mg/m^3 wykazano, że $25 \div 32\%$ związku uległo wchłonięciu do organizmu, głównie w drogach oddechowych i pokarmowych (*Gledhill* i in. 2005).

W badaniach *in vitro* wykazano, że wchłanianie [14C]-MDI przez skórę świnki morskiej, szczura i człowieka jest minimalne (*Cloves* 1997).

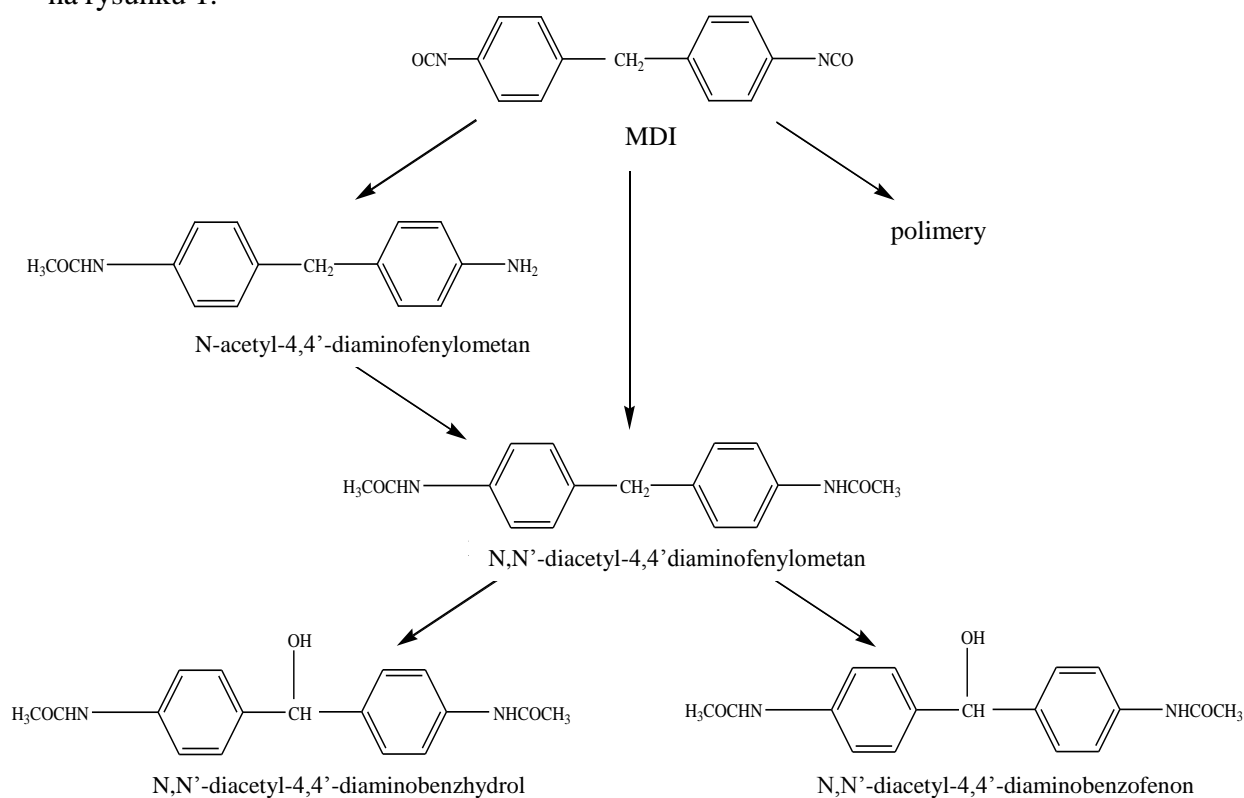
Na podstawie wyników badań w warunkach *in vivo* przeprowadzonych na szczurach wykazano (*Leibold* i in. 1998), że wchłanianie [14C]-MDI podanego na skórę w dawkach 4 lub $0,4 \text{ mg/m}^3$ przez 8 h było niewielkie i wynosiło około 0,9% zaaplikowanej dawki. Natomiast po podaniu śródskórnym [14C]-MDI w dawce $0,4 \text{ mg/szczura}$ wchłanianie badanego związku wynosiło około 26%. *Vock* i *Lutz* (1997) stwierdzili, na

podstawie wyników swoich badań, że wchłanianie [^{14}C]-MDI u samic szczurów po aplikacji na skórę wynosiło około 21%.

Badanie rozmieszczenia [^{14}C]-MDI w ustroju szczura po 6 h inhalacji wykazało największe stężenia radioaktywności w: płucach, przewodzie pokarmowym i jego treści, wątrobie i nabłonku oddechowym nosa. W przeliczeniu na gram tkanki największe stężenie ^{14}C wykazano w tkance oddechowej nosa. W ósmej godzinie po zakończeniu narażenia największy procent radioaktywności stwierdzono w treści żołądka (48% dawki), całym ciele (34%) i w płucach (10%).

Metabolizm i wydalanie

Głównym metabolitem metylenodifenyldiizocyjanianu (MDI) zidentyfikowanym w moczu (około 50% zawartości) jest *N,N'*-diacetylo-4,4'-diaminobenzhydrol. W kale wykazano głównie obecność spolimeryzowanych cząsteczek MDI o różnych masach cząsteczkowych, ale nie wykazano obecności niezmienionego MDI. Zaproponowany przez *Gledhille* i in. (2005) schemat przemiany MDI w organizmie szczura przedstawiono na rysunku 1.



Rys. 1. Schemat metabolizmu metylenodifenyldiizocyjanianu (MDI) w ustroju szczura (*Gledhille* i in. 2005)

Główną drogą wydalania ^{14}C był kał i mocz. Po 168 h od chwili zakończenia 6-godzinnego narażenia około 79% wchłoniętej dawki wydalono się z kałem i około 5% z moczem. U czterech szczurów, u których śledzono wydalanie ^{14}C z żółcią po 48 h od chwili zakończenia 6 h inhalacji, około 34% węgla ^{14}C wydalono się z kałem, około 12% z moczem i około 14% z żółcią (łącznie około 61% podanej dawki). Ponadto około 24% dawki stwierdzono w treści przewodu pokarmowego (*Gledhille* i in. 2005).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Narażenie zawodowe na diizocyjaniiny, w tym także metylenodifenylodiiizocyjaniin (MDI) jest jedną z najczęstszych przyczyn zawodowej astmy oskrzelowej oraz alergicznego zapalenia skóry (Lutz, Palczyński 2002; Lata, Jutel 2005). W dostępnym piśmiennictwie nie opisano mechanizmu działania toksycznego MDI, przy czym uważa się, że jest on zbliżony u wszystkich diizocyjaniinów. Diizocyjaniiny mają charakter haptenu, co powoduje, że ujawniają swoje działanie alergizujące na skutek kowalencyjnego wiązania z wysokocząsteczkowym nośnikiem, którym mogą być odpowiednie białka komórkowe oraz te występujące w płynach biologicznych (Lutz, Palczyński 2002). O tak dużej reaktywności diizocyjaniinów do centrów nukleofilnych odpowiednich białek (najczęściej grupa aminowa lizyny oraz grupa tiolowa cysteiny) decyduje obecność dwóch silnie elektrofilnych ugrupowań $N = C = O$.

Reaktywność diizocyjaniinów jest na tyle duża, że nie jest nawet wymagana ich aktywacja metaboliczna przed związaniem z białkiem (Lutz, Palczyński 2002). Uważa się, że w immunologicznym mechanizmie ujawnienia się potencjału alergizującego diizocyjaniinów szczególną rolę odgrywa także ich zdolność do wywoływania stresu oksydacyjnego przez tworzenie trwałych adduktów z glutationem i stymulację generowania reaktywnych form tlenu (RFT). Bardzo istotnym elementem układu odpornościowego, początkującym odpowiedź immunologiczną na diizocyjaniiny, są komórki dendrytyczne (Lutz, Palczyński 2002).

W płucach nieobjętych procesem chorobowym komórki te występują w stanie spoczynkowym, natomiast po kontakcie z diizocyjaniinami oraz z modyfikowanymi białkami ulegają przekształceniu w formy aktywne (dojrzałe), które następnie migrują do regionalnych węzłów limfatycznych, gdzie prezentują kompleks MHC-peptyd-DIC dziewiczym limfocytom T (Lutz, Palczyński 2002). Aktywacja limfocytów T przez komórki dendrytyczne wymaga następnie interakcji między receptorem limfocytów T (TCR) i kompleksem MHC-peptyd-DIC oraz dodatkowego oddziaływania między cząsteczkami CD28/CTLA-4 limfocytów i cząsteczkami B7.1 lub B7.2 obecnych na komórkach dendrytycznych. W zależności od sposobu prezentacji przez komórki dendrytyczne zmodyfikowanego peptydu mogą się rozwinąć odmienne typy odpowiedzi immunologicznej (Lutz, Palczyński 2002).

Obok astmy o podłożu immunologicznym diizocyjaniiny mogą także wywoływać: zespół reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych (RADS, *reactive airways dysfunction syndrome*), chemiczne zapalenie oskrzeli, obrzęk płuc, przyspieszony Spadek FEV1 związany z wiekiem oraz zapalenie płuc z nadwrażliwości (Lutz, Palczyński 2002). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych u osób narażonych zawodowo na diizocyjaniiny (TDI oraz MDI) stwierdzono, że odczynowi zapalnemu w drogach oddechowych na skutek astmy towarzyszy zwiększona aktywacja komórek Th2 oraz znacznie podwyższony poziom cytokin IL-4 i IL-5, które są odpowiedzialne za klasyczne reakcje nadwrażliwości typu późnego (komórkowego), (Lutz, Palczyński 2002).

Istnieją również dane wskazujące na nieimmunologiczny mechanizm działania MDI, w którego wyniku rozwijają się objawy astmatyczne. Wykazano, że MDI o stężeniach niewywołujących ostrych zmian zapalnych w błonie śluzowej nosa powoduje zmniejszenie częstości oddechu u myszy (Weyel, Schaffer 1985). Według Sangha i Alarie (1979) wiązanie się diizocyjaniinów z receptorami układu cholinergicznego unerwiającego dolne drogi oddechowe może być przyczyną nadreaktywności oskrzeli oraz zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego w wyniku ostrego lub przewlekłego narażenia. Udział receptorów układu cholinergicznego w

nadreaktywności oskrzeli na diizocyjaniany potwierdzają wyniki uzyskane z badania osób z nadreaktywnością oskrzeli. U badanych osób stwierdzono dodatni wynik w teście prowokacyjnym acetylo- β -metylocholiną (*Butcher i in. 1977; Baur, Fruhmann 1981*).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

U osób zawodowo narażonych na metylenodifenylodiiizocyjaniany (MDI) może dochodzić do krzyżowej nadreaktywności na inne izocyjaniany, w tym głównie TDI (*Baur 1983; Baur i in. 1984*).

Z badań opisanych przez *Lozewicza i in. (1987)* wynika, że u 82% osób, czyli 41osób z 50 narażonych zawodowo na diizocyjaniany MDI/TDI z rozpoznaną i potwierdzoną badaniami (spirometrycznymi i testami immunodiagnostycznymi) astmą zawodową, nie minęły symptomy nadwrażliwości płucnej, pomimo przerwania narażenia (przerwa trwająca przynajmniej 4 lub więcej lat).

Wpływ przewlekłego narażenia na diizocyjaniany na układ oddechowy był badany u 318 pracowników zatrudnionych w dwóch fabrykach stosujących MDI i TDI do produkcji pianki poliuretanowej (*Pham i in. 1978; 1988*). Pracownicy byli narażeni również na takie inne związki, jak np.: alkohole, aminy, silikony i pigmenty. Badania zostały przeprowadzone na podstawie kwestionariuszy, badań klinicznych oraz badań spirometrycznych.

U osób, które miały bezpośredni kontakt z diizocyjanianami, stwierdzono znacznie więcej symptomów toksycznego działania MDI na układ oddechowy (przewlekłe zapalenie płuc i zaburzenia wentylacji płuc typu obturacyjnego ujawnione badaniem spirometrycznym). Na podstawie wyników badań stwierdzono, że chroniczne narażenie na diizocyjaniany powoduje ograniczenie funkcji płuc, co może doprowadzić do zwłóknienia płuc po długim czasie narażenia.

W innych badaniach poddano retrospektywnej analizie (1964-1979) grupę 109 pracowników narażonych przy produkcji monomerów i polimerów MDI (PMDI). Do badań wybrano 15 osób stanowiących grupę kontrolną i 88 osób narażonych na MDI. Analiza badań spirometrycznych jednoznacznie wykazała, że u pracowników narażonych na MDI wartość FVC była około dwukrotnie zmniejszona w porównaniu do grup sporadycznie narażanych lub do grupy niemającej zawodowego kontaktu z MDI, aczkolwiek analiza funkcji płuc między pracownikami narażonymi i nienarażonymi nie wykazała znaczących różnic. U ośmiu ze 109 pracowników narażonych na MDI stwierdzono chroniczną obstrukcyjną chorobę oskrzeli, a u trzech osób stwierdzono kontaktowe zapalenie skóry. Stężenia diizocyjanianów w powietrzu były mniejsze od wartości MAK (0,2 mg/m³), ale od czasu do czasu osiągały lub przewyższały tę wartość (dane nie są dostępne), (*CaIEPA 1997b*).

Jang i in. (2000) badali reakcję nadwrażliwości układu oddechowego wywołaną przez MDI i TDI w przemyśle petrochemicznym w Korei. Badania objęły 64 pracowników w wieku od 28 do 48 lat, w tym 44 pracowników narażonych na TDI i 20 pracowników narażonych na MDI. Grupę kontrolną stanowiło 27 zdrowych osób (23 mężczyzn, 4 kobiety), o średniej wieku 35 ÷ 39 lat. Stężenia TDI i MDI w powietrzu na stanowiskach pracy wynosiły odpowiednio – dla MDI średnie stężenie w powietrzu wynosiło od 0,0013 mg/m³ z wartościami maksymalnymi do 0,0064 mg/m³, a dla TDI średnie stężenie wynosiło 0,0174 mg/m³ z maksimum 0,0429 mg/m³. Autorzy przeprowadzili badania na podstawie kwestionariuszy, uczuleniowych prób skórnych i immunologicznych prób na nieswoistą nadwrażliwość układu oddechowego (AHR).

Kwestionariusze objęły pytania dotyczące występowania następujących objawów: kaszel, charczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, katar, kichanie, świąd skóry, pokrzywka i zapalenie gardła. Objawy skorelowano z czasem ich wystąpienia. Uzyskane w tym eksperymencie wyniki badań wskazują, że u osób narażonych na MDI znacznie częściej (36% zbadanej populacji pracowników) wystąpiły objawy nadreaktywności oskrzelowej (oceniane badaniem spirometrycznym i testami immunologicznymi) w porównaniu z grupą narażoną na TDI (20% narażonej populacji). Na podstawie analizy wyników badań można stwierdzić, że pomimo iż narażenie na oba diizocyjaniany występuje zwykle łącznie, to związek, który może częściej wywołać zawodową astmę oskrzelową o podłożu alergicznym jest MDI (Jang i in. 2000).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Ze względu na bardzo powszechny zakres stosowania diizocyjanianów w różnych dziedzinach przemysłu istnieje cały szereg prac przedstawiających skutki narażenia zawodowego na te związki u ludzi. Najczęściej jednak są one wynikiem narażenia mieszanego z innymi izocyjanianami, a nie tylko narażenia na MDI. Najwięcej danych dotyczy szkodliwych skutków obserwowanych w układzie oddechowym (CICAD 2000).

Sulotto i in. (1990) przebadali 27 pracowników narażonych na MDI podczas produkcji pianki poliuretanowej stosowanej w przemyśle samochodowym (brak jest danych dotyczących okresu narażenia). Stężenia, na które byli narażeni pracownicy, wahały się w zakresie $0,005 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$. Grupę kontrolną stanowiło 27 urzędników tej samej fabryki o podobnym przekroju wiekowym. W analizie statystycznej parametrów spirometrycznych (mierzone FEV1 i FEF25-75) uwzględniono zarówno narażenie zawodowe, jak i nałóg palenia papierosów. W przeprowadzonych badaniach spirometrycznych nie stwierdzono znaczących różnic między grupami niezależnie od czasu wykonania badań (wykonanych zarówno w poniedziałek, jak i pod koniec tygodnia pracy). Autorzy badań nie stwierdzili jakichkolwiek zmian czynnościowych w układzie oddechowym u osób narażonych na MDI o stężeniach w zakresie $0,005 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$ (*Sulotto* i in. 1990).

Skutki dawka-odpowieź opisano jedynie w badaniach toksyczności przewlekłej na zwierzętach doświadczalnych.

Heinrich i in. (1991) narażali inhalacyjnie samice szczurów Wistar na 4,4'-MDI (aerazol) o stężeniach: 0,3; 1 lub 3 mg/m^3 18 h/dzień/5 dni/ przez 90 dni. Najmniejsze stężenie, jakie wywoływało pierwsze oznaki działania toksycznego MDI, tj. nieznaczne spowolnienie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną oraz wzrost masy płuc, wynosiło 1 mg/m^3 . Wartość tę można przyjąć za wartość LOAEL. Zwiększenie stężenia do 3 mg/m^3 pociągało za sobą wyraźne objawy stanu zapalnego w płucach. W popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych (BAL) wykazano wzrost odsetka granulocytów i limfocytów, którym towarzyszył obniżony poziom makrofagów. Stwierdzono ponadto istotny wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i β -glukuronidazy oraz znacznie podwyższony poziom białka całkowitego. U szczurów narażanych na MDI o dwu największych stężeniach (1 lub 3 mg/m^3) w badaniach histopatologicznych stwierdzono w nabłonku oddechowym nosa i zatokach przynosowych podśluzówkowe nacieki z komórek jednojądrowych, rozrost komórek kubkowych oraz nadżerki. Ponadto po narażeniu na MDI o stężeniu 3 mg/m^3 u szczurów stwierdzono także znaczny rozrost okołoskrzelowej tkanki limfatycznej i nacieki zapalne w płucach. U szczurów narażonych na MDI o największym stężeniu

wykazano nieprawidłowości w mechanicznej funkcji płuc na podstawie pomiaru oporu dróg oddechowych – wskaźnik drożności dróg oddechowych (pletyzmozografia całego ciała), które potwierdziły u szczurów narażonych nieswoistą nadreaktywność oskrzeli w próbie hyperwentylacji z zimnym powietrzem. Autorzy tego eksperymentu wyznaczyli wartość NOAEL dla 4,4'-MDI równą $0,3 \text{ mg/m}^3$ oraz wartość LOAEL równą 1 mg/m^3 .

Hoymann i in. (1995) w innych badaniach toksyczności przewlekłej narażali inhalacyjnie przez 2 lata samice szczura Wistar (Crl: [Wi]Br) na 4,4'-MDI (aerazol) o stężeniach: 0, 23; 0,7 i $2,05 \text{ mg/m}^3$ 17 h/dzień/5 dni/tydzień/24 miesiące. Uzyskane w tym eksperymencie wyniki badań potwierdziły upośledzenie funkcji płuc w postaci zaporowo-restrykcyjnych zaburzeń z upośledzeniem dyfuzji oraz zwiększeniem masy płuc zależnej od dawki. W badaniach spirometrycznych stwierdzono istotne zmniejszenie następujących parametrów: FVC – nasilonej pojemności; FEV1 – nasilonej objętości 1-sekundowej i prędkości przepływu przy 25% FVC – natężonej pojemności życiowej. Na podstawie wyników badań histopatologicznych potwierdzono w płucach obecność odczynów zapalnych ze zwiększeniem limfocytów (wyraz pobudzenia systemu immunologicznego), jak również zależne od wielkości dawki zmiany w płucach obejmujące: śródmiąższowe i okołoskrzelowe włóknienie (ponad 70% narażanych zwierząt), bronchiolozację pęcherzyków płucnych oraz rozrosty nabłonka pęcherzyków płucnych, które zostały zaklasyfikowane przez autorów badania jako zmiany przednowotworowe. Po narażeniu na MDI o największym stężeniu stwierdzono u narażonych szczurów pojedyncze przypadki gruczolaka oskrzelikowo-pęcherzykowego (około 1,3% wszystkich przypadków). Autorzy tego badania wyznaczyli dla 4,4'-MDI wartość LOAEL równą $0,23 \text{ mg/m}^3$ (*Hoymann* i in. 1995).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W tabeli 4. przedstawiono wartości normatywów higienicznych metylenodifenylo-diizocyanianu (MDI) pochodzących z państw Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych. Unia Europejska nie wyznaczyła jeszcze wartości normatywów dla MDI. W większości państw europejskich wartości NDS wynoszą $0,05 \text{ mg/m}^3$, a wartość NDSC $0,2 \text{ mg/m}^3$, z wyjątkiem Wielkiej Brytanii, gdzie TWA wynosi $0,02 \text{ mg/m}^3$, a NDSC $0,07 \text{ mg/m}^3$ oraz Francji, gdzie TWA wynosi $0,1 \text{ mg/m}^3$, a STEL $0,2 \text{ mg/m}^3$. W Niemczech MDI zakwalifikowano do grupy 4. substancji rakotwórczych, czyli substancji o potencjalnym działaniu rakotwórczym, dla których główną rolę odgrywa niegenotoksyczny mechanizm tego działania (DFG 2007). W Polsce dotychczas wartość NDS wynosi $0,05 \text{ mg/m}^3$, a wartość NDSP $0,2 \text{ mg/m}^3$ (Rozporządzenie... 2002 ze zm.).

Według ACGIH wartość TLV-TWA MDI wynosi $0,051 \text{ mg/m}^3$ (ACGIH 2007). Zaproponowana przez ACGIH wartość TLV-TWA powinna zdaniem autorów przez analogię do diizocyanianu toluenu (TDI) zminimalizować potencjalne działanie astmatyczne i negatywny wpływ związku na funkcje płuc. Brak było wystarczających danych do wprowadzenia wartości TLV-STEL, a także danych wskazujących na działanie uczulające, drażniące oraz kancerogenne MDI (ACGIH 2001).

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych dla diizocyjanianu 4,4-metylenodifenyłu (4,4'-MDI) przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2007; DFG 2006; DzU 2002 ze zm.; RTECS 2007; Guide... ACGIH 2007)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSh, mg/m ³	Wartość NDSP, mg/m ³	Uwagi
Australia	0,02	0,07	–	Sen
Austria (2006)	0,05	0,1	–	Sen
Belgia (2002)	0,052	–	–	
Dania (2002)	0,05	–	–	
Francja (2006)	0,1	0,2	–	
Holandia	0,05	0,2	–	
Irlandia (2002)	0,02	0,07	–	Sen
Niemcy (2007)	0,05	0,05 I(1)	0,1	Sen; rakotwórczy kat. 4
Polska	0,05	–	0,2	A, I
Szwecja (2005)	0,03	–	0,05	Sen
Wielka Brytania	0,02	0,07	–	Sen
Węgry	0,05	0,1	–	
USA:				
– ACGIH (1988)	0,051	–		
– OSHA	–	–	0,2	
– NIOSH	0,05	–	0,2 (10 min)	

Sen – działanie uczulające.

Rakotwórczy kat. 4. (Niemcy) – substancje o potencjalnym działaniu rakotwórczym, dla których główną rolę odgrywa niegenotoksyczny mechanizm tego działania.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że większość skutków (zarówno ostrych, jak i przewlekłych) toksycznego działania metylenodifenyldiizocyjanianu (MDI) na ludzi narażonych zawodowo jest na ogół wynikiem narażenia mieszanego na różne diizocyjaniany, w tym TDI. Z tego względu wyniki badań pochodzące z narażenia zawodowego ludzi nie mogą być podstawą do wyprowadzenia wartości NDS.

Za podstawę ustalenia wartości NDS MDI zaproponowano przyjęcie wyników dwuletnich badań inhalacyjnych na szczurach przeprowadzonych przez *Hoymanna* i in. (1995). Samice szczura Wistar (Crlt: [Wi]Br) narażano przez 2 lata na 4,4'-MDI (aerozol) o stężeniach: 0; 0,23; 0,7 lub 2,05 mg/m³ 17 h/dzień/5 dni/tydzień/24 miesiące. Uzyskane wyniki badań wykazały upośledzenie funkcji płuc w postaci zaporowo-restrykcyjnych zaburzeń z upośledzeniem dyfuzji i zwiększeniem masy płuc zależnej od wielkości stężenia oraz istotne zmniejszenie niektórych parametrów spirometrycznych. Na podstawie wyników badań histopatologicznych wykazano w płucach obecność odczynów zapalnych ze zwiększeniem limfocytów, jak również zależne od wielkości dawki zmiany w płucach obejmujące śródmiąższowe i około-

oskrzelowe włóknienie, bronchiolozację pęcherzyków płucnych i rozrost nabłonka pęcherzyków płucnych.

Do obliczeń wartości NDS MDI przyjęto za wartość LOAEL stężenie $0,23 \text{ mg/m}^3$.

Przyjęto także następujące wartości współczynników niepewności:

– $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi

– $B = 2$, współczynnik dotyczący różnic międzygatunkowych i drogi podania

– $C = 1$, współczynnik dotyczący przejścia z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badania 2-letnie)

– $D = 2$, zastosowanie do obliczeń wartości LOAEL

– $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Podstawiając wartości współczynników niepewności do wzoru, obliczamy wartość NDS:

$$\text{NDS} = \text{LOAEL}/2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 = 0,23/8 = 0,029 \text{ mg/m}^3.$$

Przyjmując stężenie $0,03 \text{ mg/m}^3$ za wartości NDS MDI, przyjęto do wyliczenia wartości NDSCh następującą zależność:

$$\begin{aligned} \log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P_1) \cdot \log S_{g1} = \\ &= \log 0,03 + 1,53 \cdot 0,30 = -1,523 + 0,46 = -1,063 \\ \text{NDSCh} &= 0,086 \text{ mg/m}^3 \approx 0,09 \text{ mg/m}^3, \end{aligned}$$

w której:

– $u(P_1)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej = 1,53

$\log S_{g1}$ – logarytm standardowego geometrycznego odchylenia ($0,18 \div 0,3$).

Za wartość NDS 4,4'-MDI i pozostałych izomerów oraz mieszaniny izomerów MDI przyjęto stężenie $0,03 \text{ mg/m}^3$.

Ze względu na działanie drażniące i uczulające na układ oddechowy przyjęto wartość NDSCh równą $0,09 \text{ mg/m}^3$.

Zaproponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym i uczulającym związków, głównie na układ oddechowy.

Ze względu na działanie drażniące i uczulające, głównie na układ oddechowy, należy oznakować izomery MDI i ich mieszaninę literami „I” oraz „A”.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Institut 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 i skórę.

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

Zakres badań okresowych

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.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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, a 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 podczas trwania 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 diizocyjanian 4,4'-metylenodifenyłu, diizocyjanian 2,4'-metylenodifenyłu i diizocyjanian 2,2'-metylenodifenyłu.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Sixth ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Inc. Cincinnati.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2007) Documentation of the threshold limit values.

Andersen M. i in. (1980) Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 6, 221–226.

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

Baur X., Dewair M., Rommelt H. (1984) Acute airway obstruction followed by hypersensitivity pneumonitis in an isocyanate (MDI) worker. *J. Occup. Med.* 26(4), 285–287.

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

Bolognesi C. (1999) International workshop on biomarkers for isocyanates. *Scand. J. Work Environ. Health* 25 (2), 157–159.

Bunge W., Ehrlicher H., Kimmerle G. (1977) Medical aspects of work with surface coating systems using the spraying technique. *Z Arbeitsmed Arbeitschutz Prophylaxe* 4 (spec. ed.), 1–46.

Buschmann J. (1994) Teratogenicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. Poster presented at the 22nd Annual Conference of the European Teratology Society. Prague.

Buschmann J. i in. (1996) Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32, 96–101.

Butcher B.T. i in. (1977) Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 116, 411–421.

CalEPA (1997a) Toxic air contaminant identification list compound summaries. Final Report. State of California, California Environmental Protection Agency (CalEPA), Air Resources Board, Stationary Sources Division. September 1997, 691–693.

CalEPA (1997b) Chronic toxicity summary: methylene diphenyl diisocyanate polymer [W:] Determination of chronic toxicity reference levels. Draft for public review. A521–A525.

CCOHS (1987) Chemical Hazard Summary. Methylene biphenyl isocyanate (MDI) and polymethylene polyphenyl isocyanate (PMPPi). Canadian Centre for Occupational Health and Safety 30.

Chadwick D.H., Cleveland T.H. (1981) Organic isocyanates. [W:] *Encyclopaedia of chemical technology.* [Red.] Kirk-Othmer. Third ed., vol. 13. New York, Wiley, 789–818.

CHEMFINDER (1999) Chemfinder searching on-line. Cambridge Soft Corporation, Cambridge, MA. URL [<http://www.chemfinder.com>].

CICAD, Concise International Chemical Assessment Document 27 (2000) Diphenylmethane diisocyanate (MDI). Geneva, World Health Organization.

Clowes H.M. (1997) In vitro absorption from various doses of MDI through guinea pig, rat and human skin. Alderley Park Macclesfield, Cheshire UK, Central toxicology laboratory. Report No. CTL/P/5348, III Project 125, 3.

Dangerous properties of industrial materials (1989) [Red.] N.I. Sax. 7th ed. New York, Van Dusen, Van Nostrand Reinhold.

DFG (2006) Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH, 8, 65–95.

Duprat P., Gradiski D., Marignac B. (1976) Irritating and allergising power of two isocyanates. Toluene diisocyanate (TDI) and diphenylmethane diisocyanate (MDI). Eur. J. Tox. 9, 41–53.

EPA (1998) Toxicological Review of methylene diphenyl diisocyanate (MDI). In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). Washington, US Environmental Protection Agency, DC. February.

EU Risk Assessment Report (2005) Methylendiphenyl diisocyanate (MDI). Belgium, Final Report, 3rd Priority List, vol. 59.

Fabbri L. i in. (1976) Epidemiology of chronic non-specific lung disease in a population exposed to isocyanate. II. Analysis of respiratory impairment. Med. Lavoro 67 (4), 305–314.

Gahlmann R. (1993) A critical review for the International Isocyanate Institute. Wuppertal, Bayer AG, Institute for Toxicology.

Gledhill A. i in. (2005) Absorption, distribution, metabolism and excretion of an inhalation dose of [¹⁴C] 4,4'-methylendiphenyl diisocyanate in the male rat. Xenobiotica 35(3), 273–292.

Griffiths-Johnson D. i in. (1990) Late-onset pulmonary responses in guinea pigs sensitized by inhalation of diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI). The Toxicologist 10, 222.

Hagmar L. i in. (1993b) Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. British Journal of Industrial Medicine 50, 1003–1007.

Hagmar L. i in. (1993a) Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. Brit. J. Ind. Med. 50, 1003–1007.

Hagmar L., Welinder H., Mikoczy Z. (1993c) Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. Brit. J. Ind. Med. 50, 537–543.

Heinrich U. i in. (1991) Inhalation exposure of rats to 4,4'-methylendiphenyl-diisocyanate (MDI). Abstract of paper P6. 8, Seventh International Symposium on Inhaled Particles, The British Occupational Hygiene Society, Edinburgh [cyt. za EU Risk Assessment 2005].

Herbold B. (1980a) Desmodur 44M (MDI), *Salmonella*/Microsomen Test zur Untersuchung auf punkmutagene Wirkung, Bayer Institute für Toxikologie, Report 9130.

Herbold B. (1980b) Desmodur 44M (MDI), Ergänzung zum Bericht 9130 vom 9 May 1980, *Salmonella*/Microsomen Test zur Untersuchung auf punkmutagene Wirkung, Bayer Institute für Toxikologie, Report nr 9303.

Herbold B.A. (1990) Special study, *Salmonella*/Microsome Test with Desmodur 44V20 using TA100. Bayer AG, Fachbereich Toxicology, Report nr 19561.

- Herbold B.A.* (1996a) 2,4'-MDI (in DMSO) Salmonella/Microsome test. Bayer AG, Fachbereich Toxicology, Report No. 25574, 25 October 1996.
- Herbold B.A.* (1996b) VP PU 1806 (in DMSO) Salmonella/Microsome test. Bayer AG, Fachbereich Toxicology, Report nr 25625.
- Herbold B.A.* (1996c) 2,4'-MDI, First Addendum to the final report, Salmonella/Microsome test. Bayer AG, Fachbereich Toxicology, Report nr 25574A.
- Herbold B.* i in. (1998) Studies on the effect of the solvents dimethylsulfoxide and ethyleneglycoldimethylether on the mutagenicity of four types of diisocyanates in the Salmonella/microsome test. Mut. Res. 412, 167–175.
- Holmén A.* i in. (1988) Comparison among five mutagenicity assays in workers producing polyurethane foams. Int. Arch. Occup. Environ. Health 60, 175–179.
- Hoymann H.G., Buschmann J., Heinrich U.* (1995) Examinations about the chronic toxicity/carcinogenicity of 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate (MDI). Hannover, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research (Report nr 116-06-084) [cyt. za EU Risk Assessment 2005].
- Ishizu S., Goto T.* (1980) Preliminary study on skin sensitisation caused by MDI solution. Report to the International Isocyanate Institute.
- Jang A.* i in. (2000) Increase in airway hyperresponsiveness among workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate compared to workers exposed to toluene diisocyanate at a petrochemical plant in Korea. Am. J. Ind. Med. 37, 663–667.
- JETOC (1992) Micronucleus test. Report of the Japan Chemical Industry Ecology, Toxicology and Information Centre, August (1982).
- Kaaria K.* i in. (2001) Exposure to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) during moulding of rigid polyurethane foam: determination of airborne MDI and urinary 4,4'-methylenedianiline (MDA). Analyst. Apr, 126(4), 476–9.
- Lata A., Jutel M.* (2005) Występowanie alergii kontaktowej wśród osób zatrudnionych w przemyśle elektrotechnicznym. Postępy Dermatologii i Alergologii 22, 278–282.
- Lee H.S.* i in. (1990) Occupational asthma due to isocyanates in Singapore. Singapore Med. J. 31(5), 434–438.
- Lozewicz S.* i in. (1987) Outcome of asthma induced by isocyanates. Br. J. Dis. Chest 81(1), 14–22.
- 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 exchanges induced by technical grade toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate in cultured human lymphocytes. Toxicol. Lett. 36(1), 37–43.
- Mapp C.E.* i in. (1988a) Occupational asthma due to isocyanates. Eur. Respir. J. 1(3), 273–279.
- Mapp C.E.* i in. (1988b) Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). Am. Rev. Respir. Dis. 137, 1326–1329.
- Marczynski B.* i in. (1992) DNA damage in human white blood cells after inhalative exposure to methylenediphenyl diisocyanate (MDI) – case report. Toxicology Letters 60(2), 131–138.
- Marczynski B.* i in. (1994a) Untersuchungen zur gentoxizität und apoptose im blut von diisocyanat-exponierten arbeitern. Atemw. Lungen Kr. 20, 456–457.

- Marczynski B.* i in. (1994b) Analysis of DNA fragmentation in white blood cell debris of workers exposed to diisocyanates. Book of Abstracts-Eurotox'94. Toxicol. Letters 74 (1), 53.
- McGregor D.B., Harris W.J., Ross C.A.* (1981a) Testing the mutagenic potential of HE1002 in the mouse lymphoma test. Inveresk Research International Report 1906, January 1981, to Bayer AG Institut für Toxikologie.
- McGregor D.B., Harris W.J., Ross C.A.* (1981b) Testing the mutagenic potential of HE1003 in the mouse lymphoma assay. Inveresk Research International Report 1883, January 1981, to Bayer AG Institut für Toxikologie.
- Mobay Chemical Co. (1961) Toxicity and safe handling of isocyanates [cyt. za EU Risk Assessment 2005].
- NIOSH (1988) Health hazard evaluation. Report Heta-87-099-1938. Louisiana-Pacific Corporation, Olathe, Colorado, National Institute for Occupational.
- Norppa H.* (1999) International workshop on biomarkers for isocyanates. Scand. J. Work Environ. Health 25 (2), 157–159.
- Norppa H.* i in. (2000) Cytogenetic biomarkers in occupational exposure to diisocyanates: influence of genetic polymorphisms of metabolic enzymes. Environmental Mutagen Society Annual Meeting, New Orleans, April 8-12, abstract 146. Environ. Molec. Mutag. 35 (31), 45.
- Pauluhn J.* (1993) Test methods for respiratory sensitization. Presentation EUROTOX 1993, Arch. Toxicol., supp. 16.
- Pauluhn J., Gollapudi B.* (2001) MDI. Bone marrow micronucleus assay following inhalation exposure to the rat. III Project 179, III report 11418, 177.
- Pauluhn J., Mohr U.* (1994) Assessment of respiratory hypersensitivity in guinea-pigs sensitized to diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI) and challenged with MDI, acetylcholine or MDI-albumin conjugate. Toxicol. 92, 53–74.
- Pauluhn J.* i in. (2001) Bone marrow micronucleus assay in Brown-Norway rats exposed to diphenyl-methane-4,4'-diisocyanate. Arch. Toxicol. 75, 234–242.
- Pauluhn J., Vohr H.W.* (2006) Partial C-fiber ablation modulates diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI)-induced respiratory allergy in Brown Norway rats. Toxicology. Dec 7, 228(2-3), 188–99.
- Pham Q.T.* i in. (1978) Isocyanates and respiratory function. A study of workers producing polyurethane foam moulding. Ann. Occup. Hyg. 21, 121–129.
- Pham Q.T.* i in. (1988) Effects of chronic exposure to diisocyanates. Bull. Eur. Physiopathol Respir 23(6), 561–564 [cyt. za EPA 1999a].
- Poole A., Harris W.J.* (1980a) Testing of the cell transformation activity of HE1002. Inveresk Research International, Report 1862, November 1980, Bayer AG Institut für Toxikologie.
- Poole A., Harris W.J.* (1980b) Testing of the cell transformation activity of HE1003. Inveresk Research International, Report 1863, November 1980, Bayer AG Institut für Toxikologie.
- Rattray N.* i in. (1994) Induction of respiratory hypersensitivity to diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI) in guinea pigs. Influence of route of exposure. Toxicology 88, 15–30.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.; DzU 2005, nr 212, poz. 1769, DzU 2007, nr 161, poz. 1142.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 199, poz. 1948.

- Saia B.* i in. (1976) Epidemiology of chronic non-specific lung disease in a population exposed to isocyanate. I. Analysis of symptoms. *Med. Lavoro* 67 (3), 278–284 [cyt. za CICAD 2000].
- Sangha G.K., Alarie Y.* (1979) Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50, 533–547.
- Seel K.* i in. (1999) Chemical behaviour of seven aromatic diisocyanates (toluenediisocyanates and diphenylmethanediisocyanates) under in vitro conditions in relationship to their results in the Salmonella/microsome test. *Mutat Res.* 438(2): 109–23.
- Shimizu H.* (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health* 27, 400–419.
- Siegel P.D.* i in. (1999) Genotoxicity and immunological changes in isocyanate exposed brown Norway rats. *The Toxicol.* 48 (1S), abstract 609, 130.
- Sittig M.* (1991) Handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens. 3rd ed. NJ, Noyes Publications, Park Ridge.
- Styles J.A.* (1977) A method for detecting carcinogenic organic chemicals using mammalian cells in culture. *Br J Cancer.* 36(5): 558–63.
- Sorahan T., Nichols L.* (2001) Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry: updated findings, 1958-98. III draft report 3 May.
- Sorahan T., Nichols L.* (2002) Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry: updated findings 1958-98. *Occup. Environ. Med.* 59, 751–758.
- Sorahan T., Pope D.* (1993) Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *British Journal of Industrial Medicine* 50, 528–536.
- Sulotto F.* i in. (1990) Short-term respiratory changes in polyurethane foam workers exposed to low MDI concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 62(7), 521–524.
- Thorne P.S., Hillebrand J.A., Karol M.H.* (1986) Pulmonary irritation and hypersensitivity in guinea pigs exposed to 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) aerosol. *Toxicologist* 6, 15.
- Van Dusen J.* (1996) Ambient air quality guidelines for methylene diphenyl diisocyanate (MDI). Report nr 96-08. Winnipeg, Air Quality Management Section, Manitoba Environment, MB.
- Vandenplas O.* i in. (1993a) Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: current status and perspectives. *Brit. J. Indust. Med.* 50, 213–228.
- Vandenplas O.* i in. (1993b) Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *Am. Rev. Respir. Dis.* 147, 338–346.
- Vock E.H., Lutz W.K.* (1995) Investigation of adduct formation of 4,4'-methylenediphenyldiisocyanate (MDI) or 4,4'-methylenedianiline (MDA) with DNA or chromatin protein in dermally-exposed rats. International Isocyanate Institute, III-Project number 123-EU-MTX, 28 November 1995.
- Vock E.H.* i in. (1995) ³²P-Postlabeling analysis of DNA adducts formed in vitro and in rat skin by methylenediphenyl-4,4'-diisocyanate (MDI). *Toxicol. Letters* 76, 17–26.
- Vock E.H.* i in. (1996) ³²P-postlabeling of a DNA adduct derived from 4,4'-methylenedianiline in the olfactory epithelium of rats exposed by inhalation to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Carcinogenesis* 17(5), 1069–1073.
- Vock E.H., Lutz W.K.* (1997) Distribution and DNA adduct formation of radiolabeled methylenediphenyl-4,4'-diisocyanate (MDI) in the rat after topical treatment. *Toxicology Letters* 92, 93–100.

Vock E.H. i in. (1998) Investigation of the induction of DNA double-strand breaks by methylenediphenyl-4,4'-diisocyanate (MDI) in cultured human lung epithelial cells. *Toxicol. Sci.* 46, 83–89.

Wazeter F.X. (1964) Acute inhalation toxicity (LC50) in male albino rats 12.3.64. International Research and Development Corporation (unpublished report) [cyt. za EU Risk Assessment 2005].

Weyel D., Schaffer R. (1985) Pulmonary and sensory irritation of diphenylmethane-4,4'- and dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77, 427–433.

Woolrich P.F. (1982) Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPPI. *American Industrial Hygiene Association Journal* 43, 89–97.

Zeiger E. (1987) *Salmonella* mutagenicity test: III. Result from testing of 225 chemicals. *Environmental Mutagenesis* 9(9), 1–110.

Zhong B.Z., Siegel P.D. (2000) Induction of micronuclei following exposure to methylene Di-phenyl diisocyanate. Potential genotoxic metabolites. *Toxicol. Sci.* 58, 102–108.

ANDRZEJ SAPOTA, ANNA KILANOWICZ

Methylenediphenyl diisocyanate

A b s t r a c t

Methylenediphenyl diisocyanate (MDI) is a mixture of three isomers (4,4-methylenediphenyl diisocyanate, > 97%, 2,4-methylenediphenyl diisocyanate, $1.5 \pm 2.5\%$ and 2,2-methylenediphenyl diisocyanate, > 0.5%) that occurs in the form of white or light yellow crystals or flakes. MDI is characterized by a high chemical activity, manifested by spontaneous reactions with almost all compounds containing one or more active hydrogen atoms; it generates fire and explosion hazards.

MDI is mostly used as a monomer in the production of polyurethane polymers, which have many important uses in different branches of industry. It is estimated that several hundred persons are exposed to MDI in Poland. In industrial conditions, MDI enters the human body mainly via inhalation. Toxic effects (both acute and chronic) in persons occupationally exposed to MDI usually result from a mixed exposure to varied diisocyanates.

Irritation of airways, eyes, skin and mucous membranes is the major effect of MDI. In addition, this compound has been observed to induce sensitization after inhalation exposure.

In chronic human exposure to MDI and other diisocyanates, the airways are the target organ. It is thought that this compound may be one of the causes of occupational bronchial asthma. Despite the fact that MDI occupational exposure is complex and mixed, no functional changes in the respiratory tract have been found in people exposed to this compound at a concentration of $0.005 \div 0.01 \text{ mg/m}^3$.

The results of animal studies on inhalation exposure (both acute and chronic) show that MDI exposure is also targeted at the airways.

The results of *in vitro* and *in vivo* studies of mutagenicity and genotoxicity are inconsistent, thus they do not provide irrefutable evidence that MDI exerts mutagenic and genotoxic effects.

In Germany, MDI has been categorized as group 4 – substances potentially carcinogenic, in which the non-genotoxic mechanism of carcinogenic effect plays a major role. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has categorized MDI as group 3 – not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

There are no data concerning the effect of MDI on fertility; however, studies of prenatal and postnatal development of female rats after inhalation exposure to MDI have shown slight, albeit

statistically significant, increase in the incidence of delayed sternal ossification, which may lead to possible developmental retardation (potential fetotoxic effect).

The results of a two-year inhalation study performed on female Wistar rats have been adopted as a basis for setting the value of MDI maximum allowable concentration (MAC). Rats were exposed to 4,4'-MDI (aerosol) at concentrations of 0; 0.23; 0.7 or 2.05 mg/m³ for 17h/day/5days/week/24 months. The obtained results confirmed the impaired lung functions manifested by obstructive and restrictive lung disorders with the concentration-dependent impairment of diffusion, increased mass of lungs, and significantly decreased values of spirometry parameters. The results of histopathologic examinations showed the presence of inflammatory reactions with the increased number of lung lymphocytes along with dose-dependent lung lesions, embracing interstitial and peribronchial fibrosis, bronchiolization of the alveoli and alveolar epithelium cell proliferation. The calculation of MDI MAC was based on the lowest observed adverse effect level (LOAEL) of 0.23 mg/m³ set following histopathologic results.

In view of the irritating and sensitizing effects of the compound on the respiratory system, the concentration of 0.03 mg/m³ has been suggested as the MAC value for 4,4'-MDI, the remaining isomers and the mixture of MDI isomers, and the value of 0.09 mg/m³ as the Short-Term Exposure Limit (STEL).

The proposed values of hygiene standards should protect workers against irritating and sensitizing effects of MDI mainly on the respiratory system. For the same reason, MDI isomers and their mixture should be denoted with "I" and "A", respectively.