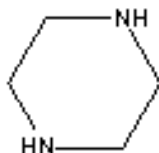


10.12.2001

PIPERATSIINI**Ehdotus HTP -arvoiksi****Yksilöinti ja ominaisuudet**

CAS No: 110-85-0
EEC No: 612-057-00-4
EINECS No: 203-808-3
C₄H₁₀N₂

Kaava:



Synonyymit: 1,4-Diatsosykloheksaani
Dietyleenidiamiini
Heksahydropyratsiini
Heksahydrodiatsiini
Piperatsidiini

Molekyylipaino: 86,1
Muuntokerroin: 1 ppm = 3,58 mg/m³
1 mg/m³ = 0,28 ppm
Tiheys: 1,07
Sulamispiste: 106 °C
Kiehumispiste: 146 °C
Höyrynpaine: 0,023 kPa (20 °C)

Piperatsiini on valkoinen tai läpikuultava kiteinen aine. Se on vahva emäs, joka liukenee veteen ja alkoholiin.

Varoitusmerkki: C
Luokitus: C;R34;R42/43;R52-53
R-lauseet: 34-42/43-52/53
S-lauseet: (1/2-)22-26-36/37/39-45-61

Esiintyminen ja käyttö

Piperatsiinia käytetään erilaisten orgaanisten kemikaalien, kuten lääkeaineiden ja torjunta-aineiden synteeseissä. Lääkkeenä sitä käytetään kihomatojen ja suolinkaisten häätöön. Muita käyttötapoja on vulkanointikiihdyttimenä kumiteollisuudessa, antioksi-danttina, korroosionestoaineena, tekstiiliväreissä ja kemian analyyseissä. Sen tuotanto-määrä EU-maissa ylittää 1000 tn/a.

Ruotsalaisten mittausten mukaan altistustaso tehdastyöntekijöiden hengitysvyöhykkeellä eri työvaiheissa on tavallisesti alle 0,03 ppm.

Aineenvaihdunta

Piperatsiini imeytyy elimistöön helposti ruuansulatuskanavan kautta. Tiedot imeytymisestä hengitysteitse tai ihon kautta ovat puutteelliset. Sen hygroskooppisten ominaisuuksien vuoksi uskotaan piperatsiinipölyn jäävän hengitysteihin ja sieltä kulkeutuvan joko suolistoon tai suoraan keuhkoista verenkiertoon.

Piperatsiinin aineenvaihdunta tunnetaan puutteellisesti. Sen on kuitenkin osoitettu muodostavan mahalaukussa *N*-nitrosopiperatsiinia (Bellander ja muut, 1988).

Suun kautta elimistöön joutunut piperatsiini erittyy pääasiassa virtsan mukana. Vuoro-kauden sisällä erittyy noin 30 % annoksesta.

Terveysvaikutukset

Eläinkokeiden havainnot

Eläinkokeissa piperatsiini ärsyttää ihoa ja voimakkaasti silmiä. Sen välitöntä myrkyllisyyskuvaava LD₅₀-arvo suun kautta rotilla on 1900 mg/kg ja ihon kautta kaniineilla 4000 mg/kg. Hengitysteitse hiiriä 2 tunnin ajan altistettaessa saatiin LC₅₀-arvoksi 5400 mg/m³.

Altistettaessa marsuja pitoisuudelle 100 ppm kolme tuntia päivässä seitsemästi 11 päivän aikana ei merkittäviä haitallisia vaikutuksia havaittu (Trochimowicz, 1994).

Pitkäaikaisessa altistuksessa on piperatsiini annostasoilla 750 ja 2250 mg/kg/d suun kautta annettuna aiheuttanut maksan ja munuaisten vaurioita (DEG, 1991). Tutkimuksen perusteella NOAEL-arvoksi saatiin 75 mg/kg/d.

Ihmisiä koskevat tiedot

Piperatsiini ärsyttää ja syövyttää silmiä, limakalvoja ja ihoa. Työperäinen ja työn ulko-puolella tapahtunut altistuminen on aiheuttanut allergista ihottumaa (Menezes Brandao ja Fousserieau, 1982; Lundberg, 1985; Rudzki ja Grzywa, 1977; Savini,

1990).

Lääkkeellisestä käytöstä on kuvattu sivuvaikutuksina keskushermostovaikutuksia, kuten päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua sekä vapinaa ja koordinaatiohäiriöitä (DEG, 1991; Gilman ja muut, 1990). Muina sivuvaikutuksina on mainittu maksatulehdus, ripuli ja verihiutaleniukkuus (DEG, 1991; Cork ja muut, 1990).

Piperatsiinin on kuvattu aiheuttavan hengitysteiden allergiaa (Pepys ja muut, 1972; Fregert, 1976; Hagmar ja muut, 1982).

Ruotsalaisessa tehtaassa sai eniten piperatsiinille altistuneista työntekijöistä 35% astman ja 25 % kroonisen keuhkoputkentulehduksen (Hagmar ja muut, 1984). Herkistyneet työntekijät saivat astmaoireita altistustasolla 0,11 ppm. Herkistymistä ei tapahtunut, kun altistustaso oli keskimäärin 0,08 ppm (Hagmar, 1986).

Keskimäärin alle 0,1 mg/m³ pitoisuudelle altistuneessa pienessä työntekijöiden ryhmässä ei havaittu pienten hengitysteiden toiminnan vajausta (Hagmar ja muut, 1987).

Tiedot piperatsiinin teratogeenisuudesta ovat ristiriitaiset. Farmakologian oppikirjan mukaan sitä on haitatta käytetty raskauden aikana (Koulu ja Tuomisto, 2001). Toisaalta nitrosoituvien lääkkeiden raskauden aikaisen käytön on katsottu olevan yhteydessä jäl-keläisten epämuodostumiin ja kasvaimiin (Olshan ja Faustman, 1989).

Yli 0,3 mg/m³:n pitoisuudelle piperatsiinia altistuneilla työntekijöillä havaittiin virtsassa pieniä määriä *N*-mononitrosopiperatsiinia (Bellander ja muut, 1988). Tehtaassa, jossa työntekijä altistuivat piperatsiinin höyrylle ja/tai pölylle, havaittiin työntekijöillä solujen mikrotumien määrän ja koon kasvua (Högstedt ja muut, 1988).

Piperatsiinin tuotantolaitoksella vv. 1942-1979 työskennelleillä 664 miestyöntekijällä havaittiin kohonnut imusolmukeisyöpä- ja myeloomariski, kun tarkastelujakso oli vähintään 10 vuotta, ja kohonnut keuhkosisyöpäriski, kun tarkastelujakso oli vähintään 15 vuotta. Syöpäsairastuvuuden kohoamista ei voitu liittää piperatsiiniin, koska tehtaalla altistuttiin lukuisille muillekin kemikaaleille, ja koska syöpätapausten määrä oli vähäinen (Hagmar ja muut, 1986).

Useat genotoksisuustutkimukset piperatsiinilla ovat antaneet negatiivisen tuloksen (Haworth ja muut, 1983; Arriaga-Alba ja muut, 1989).

Ehdotus HTP-arvoiksi

Piperatsiinin HTP-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen hengitysteitä herkistävät vaikutukset. Uusia tapauksia ei teollisuudessa ole esiintynyt työilmapitoisuuden ollessa alle 0,3 mg/m³. Euroopan Unionin komission raja-arvodirektiivin (2000/39/EY) on pitkäaikaisen altistuksen viiteraja-arvoksi vahvistettu piperatsiinille 0,1 mg/m³ ja lyhytaikaisen altistuksen viiteraja-arvoksi 0,3 mg/m³.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta ehdottaa, että piperatsiinin pitkäaikaisen altistuksen HTP-arvoksi vahvistettaisiin 0,1 mg/m³ 8 tunnin vertailuajalla ja lyhytaikaisen altistuksen HTP-arvoksi 0,3 mg/m³ 15 minuutin vertailuajalla.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman epäpuhtauden pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika						Huomautus
		8 h		15 min		Hetkellinen		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2000	0,1	0,36	-	-	-	-	-
Ruotsi	2000	0,1	0,3	0,3	1	-	-	S ⁸⁾
Norja	2001	0,1	0,3	0,3	0,9	-	-	A
Tanska	2000	0,1	0,35	0,2	0,7	-	-	-
Hollanti	2000	-	-	-	-	-	-	-
Saksa, MAK	2000	-	-	-	-	-	-	-
Englanti, OES*	2001	-	5	-	-	-	-	-
ACGIH*	2001	-	5	-	-	-	-	-
EU	2000	-	0,1	-	0,3	-	-	-
Ehdotus, Suomi	2002	-	0,1	-	0,3	-	-	-

* Piperatsiinihydrokloridi (merkitsee 2,4 mg/m³ raja-arvoa piperatsiinille)

Viitteet

Arriaga- Alba, M., Espinosa- Aguirre, J., Ramirez, J., ja muut (1989): Mutagenicity of Urine from Mice Exposed Orally to Nitrite and Various Aminated Antiparasitic Drugs, *Environ Molec Mutag* **14**, 13-19.

Bellander, T., Österdahl, B.-G., Hagmar, L., ja muut (1988): Excretion of *N*-mononitrosopiperazine in Urine of Workers Manufacturing Piperazine, *Int Arch Occup Environ Health* **60**, 25-29.

Cork, M. J., Cooke, N. J. ja Mellor, E. (1990): Pruritus Ani, Piperazine and Thrombocytopenia, *BMJ* **301**, 1398.

DEG (1991): Health-Based Recommended Occupational Exposure Limit for Piperazine, RA 7/91, Ministry of Social Affairs and Employment (Holland).

Fregert, S. (1976): Respiratory Symptoms with Piperazine Patch Testing, *Contact Dermatitis* **2**, 61-662.

Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., ja muut (1990): Goodman and Gilman's The

Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 8th ed, Pergamon Press, New York.

Hagmar, L., Bellander, T., Bergöö, B., ja muut (1982): Piperazine-Induced Occupational Asthma, *JOM* **24**, 193-197.

Hagmar, L., Bellander, T., Ranstam, J., ja muut (1984): Piperazine-Induced Airway Symptoms: Exposure-Response Relationships and Selection in an Occupational Setting, *Am J Ind Med* **6**, 347-357.

Hagmar, L., Bellander, T., Englander, V., ja muut (1986): Mortality and Cancer Morbidity among Workers in a Chemical Factory, *Scand J Work Environ Health* **12**, 545-551.

Hagmar, L., Arborelius, M. Jr, Bellander, T., ja muut (1987): Small Airway Function in Workers Exposed to Piperazine, *Int Arch Occup Environ Health* **59**, 521-528.

Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., ja muut (1983): *Salmonella* Mutagenicity Test Results for 250 Chemicals, *Environ Mutag, Suppl* **1**, 3-142.

Högstedt, B., Bratt, I., Holmen, A., ja muut (1988): Frequency and Size Distribution of Micronuclei in Lymphocytes Stimulated with Phytohemagglutinin and Pokeweed Mitogen in Workers Exposed to Piperazine, *Hereditas* **109**, 19-142.

Koulu, M. ja Tuomisto, J. (toim.) (2001): Farmakologia ja Toksikologia, Medicina, Kuopio, 925-927.

Lundberg, P. (1985): Consensus Report for Piperazine, *Arbete och Hälsa* **32**, 22-41.

Menezes Brandao, F. M. ja Fousseureau, J. (1982): Contact Dermatitis to Phenylbutazone-Piperazine Suppositories (Carudol) and Piperazine Gel (Carudol) *Contact Dermatitis* **8**, 264-265.

Olshan, A. F. ja Faustman, E. M. (1989): Nitrosable Drug Exposure during Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcome, *Int J Epidemiol* **18**, 891-899.

Pepys, J. ja Pickering, C. A. C. (1972): Asthma due to Inhaled Chemical Agents-Piperazine Dihydrochloride, *Clin Allergy* **2**, 189-196.

Rudzki, E. Ja Gryzwa, Z. (1977): Occupational Piperazine Dermatitis, *Contact Dermatitis* **3**, 216.

Savini, C., Morelli, R., ja Peluso, A. M. (1990): Contact Dermatitis due to Piperazine in a Plastic Watch Strap, *Contact Dermatitis* **22**, 119-120.

Trochimowicz, H. J. (1994): Heterocyclic and Miscellaneous Nitrogen Compounds, in Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th ed, John Wiley and Sons, New York, 3317-3319.

