



Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Grunnlagsdokument for
piperazin ($C_4H_{10}N_2$)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi.
Grunnlagsdokument for piperazin (C₄H₁₀N₂).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet
Statens hus, 7468 Trondheim
Tlf: 73 19 97 00
Utgivelse: Desember 2014
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

Dette dokumentet omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av grenseverdi for piperazin (C₄H₁₀N₂).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	4
1. Stoffets identitet	5
2. Grenseverdier	5
2.1. Nåværende grenseverdi	5
2.2. Grenseverdi fra EU	6
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	6
2.4. Stoffets klassifisering	7
2.4.1. Merkeforskriften	7
2.4.2. CLP	7
3. Fysikalske og kjemiske data	7
4. Toksikologiske data og helseeffekter	8
4.1. Anbefaling fra SCOEL	8
4.2. Kommentarer fra TEAN	8
5. Bruk og eksponering	9
5.1 Forekomst og bruk	9
5.2. Opplysning fra Produktregistret	9
5.3. Eksponering og måledokumentasjon	9
5.3.1. EXPO- data	9
5.3.2. Prøvetakings- og analysemetode	9
6. Vurdering	10
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi	11
8. Ny grenseverdi	11
9. Referanser	12
Vedlegg 1: Anbefalinger fra SCOEL	13



Forord

EU-rådets direktiv 98/24/EC (Vern av helse og sikkerhet til arbeidstakere mot risiko i forbindelse med kjemiske agenser på arbeidsplassen) av 7. april 1998 stiller krav om at EU-kommisjonen skal legge frem forslag til indikative grenseverdier for eksponering av visse kjemikalier som medlemslandene må innføre på nasjonalt nivå. De nasjonale verdiene kan være høyere enn de som står oppført i direktivet, dersom et medlemsland mener at det er nødvendig av tekniske og/eller økonomiske hensyn, men landene bør nærme seg den indikative verdien. Direktivet stiller krav om at indikative grenseverdier vedtas gjennom kommisjonsdirektiv. I Norge ble de indikative grenseverdiene innført som veiledende administrative normer.

Nye Arbeidsmiljøforskrifter trådte i kraft 1.1.2013. Blant disse var forskrift om tiltaksverdier og grenseverdier for fysiske og kjemiske faktorer i arbeidsmiljøet samt smitterisikogrupper for biologiske faktorer (forskrift om tiltaks- og grenseverdier). De veiledende administrative normene ble forskriftsfestet og fikk betegnelsen tiltaksverdier.

I 2015 ble begrepet «grenseverdi» for kjemikalier presisert og begrepet «tiltaksverdi» for kjemikalier ble opphevet i forskrift om tiltaks- og grenseverdier. I vedlegg 1 til forskriften ble det innført en tydeliggjøring av anmerkningene.

I hovedsak er grunnlaget for fastsetting av grenseverdi av stoffene i denne revisjonen utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2000/39/EC. Direktivet ble implementert uten at grunnlaget for at Norge hadde en høyere verdi ble begrunnet. For flere av disse har EU også foreslått en korttidsverdi som Norge manglet regelverk for å kunne innføre på det tidspunktet.

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Det toksikologiske grunnlaget for stoffene i denne revisjonen baserer seg på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier, og disse legges fram for kommisjonen.

Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) bidrar med faglige vurderinger i dette arbeidet. TEAN vurderer og evaluerer de aktuelle SCOEL dokumentene, presiserer kritiske effekter og vurderer behov for korttidsverdier ut i fra den foreliggende dokumentasjonen. Videre søker og evaluerer TEAN nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet. TEAN bruker kriteriene gitt i SCOEL's metododokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metododokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for denne revisjonen.

Informasjon om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Beslutningsprosessen skjer gjennom drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar, orienteringsmøter og høring. Konklusjonene fra høringen med forskriftsendringer og nye grenseverdier forelegges Arbeids- og sosialdepartementet som tar den endelige beslutningen.



Innledning

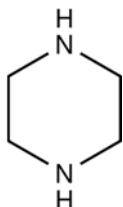
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for piperazin. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for piperazin (vedlegg 1), samt vurderinger og kommentarer fra Toksikologisk Ekspertgruppe for Administrative Normer (TEAN).

1. Stoffets identitet

Piperazin, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1. Strukturformel av piperazin er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	piperazin (C₄H₁₀N₂)
Synonymer	Hexahydropyrazin; piperazidin; dietylendiamin
CAS-nr.	110-85-0
EC-nr.	203-808-3
Indeks-nr.	612-057-00-4



Figur 1. Strukturformel av piperazin.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende grenseverdi

Grenseverdi (Forskrift om Tiltaks- og grenseverdi, best. nr. 704) for piperazin er: 0,1 ppm, 0,3 mg/m³, og med anmerkningen A (allergifremkallende).

2.2. Grenseverdi fra EU

Direktiv 2000/39/EC foreslår en IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 0,1 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit, 15 min): 0,3 mg/m³

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår for 3-heptanon i sitt kriteriedokument fra 1991:

8-timers TWA: 0,1 mg/m³

STEL (15 min): 0,3 mg/m³.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for piperazin fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdier for piperazin fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning
Sverige	Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden, AFS 2011:18 ¹	Nivågrenseverdi: 0,1 ppm, 0,3 mg/m ³ Korttidsverdi: 0,3 ppm, 1 mg/m ³	S (sensibiliserende)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 ²	8-timers verdi: 0,003 ppm, 0,1mg/m ³	E (EF-grenseverdi)
Finland	HTP-värden 2012 ³	8-timers verdi: 0,028 ppm, 0,1 mg/m ³ Korttidsverdi: 0,084 ppm, 0,3 mg/m ³	
Storbritannia	EH40/2005 Workplace exposure limits ⁴	8-timers verdi: 0,1 mg/m ³ Korttidsverdi: 0,3 mg/m ³	Sen (kan forårsake yrkesmessig astma)
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	8-timers verdi: 0,1 mg/m ³ Korttidsverdi: 0,3 mg/m ³	
ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2013 ⁶	8-timers verdi: 0,03 ppm, 0,1 mg/m ³	Sensibiliserende IFV (målt som inhalerbar fraksjon og damp)
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2013 ⁷		Sah (fare for sensibilisering av luftveiene og hud)
Tyskland, Myndighetene	BauA ⁸	8-timers verdi: 0,1 mg/m ³	1(I) Overskridelsesfaktor

¹ http://www.av.se/dokument/afs/afs2011_18.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>



³ Social og h lsov rdsministeriet, HTP-v rden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2012:06, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=5197397&name=DLFE-19906.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/ch40.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2013.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2013, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 49, 2013, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?sessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

Forskrift om klassifisering, merking m.v. av farlige kjemikalier (merkeforskriften) blir erstattet av CLP (*Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures*) som er de nye reglene for klassifisering, merking og emballering av stoffer og stoffblandinger i EU. CLP vil gradvis fase ut merkeforskriften, og CLP og merkeforskriften vil gjelde parallelt fram til 1. juni 2015.

2.4.1. Merkeforskriften

Piperazin har følgende klassifisering i henhold til merkeforskriften med risikosetninger:

Reproduksjonsskadelig kategori 3: R62-63 «Mulig fare for skade på forplantningsevnen - Mulig fare for fosterskade»; C: R34 «Etsende», R42/43 «Kan gi allergi ved innånding og hudkontakt».

2.4.2. CLP

Piperazin er i henhold til CLP Annex VI, tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier) klassifisert og merket i ulike fareklasser, med faresetninger og koder, som gitt i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3. Fareklasse, farekategorier, merkekoder og faresetning angitt for piperazin¹.

Fareklasse og farekategori	Merkekode	Faresetning
Reproduksjonstoksisitet, farekategori 2	H361fd	Mistenkes for � kunne skade forplantningsevnen. Mistenkes for � kunne gi fosterskader.
Etsende/irriterende for huden, farekategori 1B	H314	Gir alvorlige etseskader på hud og øyne.
Sensibiliserende ved innånding eller hudkontakt, farekategori 1	H334	Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding.
	H317	Kan utløse en allergisk hudreaksjon.

¹<http://esis.jrc.ec.europa.eu/clp/ghs/search.php>

3. Fysikalske og kjemiske data

Piperazin er en organisk forbindelse som består av en 6-verdig ring som inneholder to nitrogenatomer plassert på motsatt side av hverandre i ringen og 4 karbonatomer. Piperazin er et fast krystallinsk stoff som er hygroskopisk og lettøselig i vann og løselig i etanol.

Piperaziner tilhører en gruppe kjemiske forbindelser som har mange viktige farmakologiske egenskaper.



Det vises til tabell 4 for fysikalske og kjemiske data for piperazin.

Tabell 4. Fysikalske og kjemiske data for piperazin

Kjemisk formel	(C ₄ H ₁₀ N ₂)
Molekylvekt	86,135 ¹
Fysisk tilstand	Hvit krystallinsk forbindelse
Smeltepunkt (°C)	111 ¹
Kokepunkt (°C)	148,63 ¹
Tetthet (20 °C)	1,1 ²
Løselighet i vann (20 °C)	Lett løselig i vann
Damptrykk ved 20 °C (kPa)	0,023 ²
Omregningsfaktor (20 °C, 101 kPa)	1 ppm = 3,58 mg/m ³ ²

¹ W.M. Haynes (sjefseditor), *Handbook of Chemistry and Physics*, 94. ed., 2013-2014.

² SCOEL, 1997

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Vurdering av toksikologiske data og helseeffekter av piperazin er angitt i SCOEL dokumentet på engelsk i vedlegg 1, og kommentarer fra TEAN er gitt i kapittel 4.2.

4.1. Anbefaling fra SCOEL

Anbefaling fra SCOEL er vedlagt (vedlegg 1).

4.2. Kommentarer fra TEAN

Kriteriedokumentet fra SCOEL er fra 1997 med siste referanse fra 1991. Det er utarbeidet nyere kriteriedokumenter fra MAK (1993-2001), fra ACGHI (2012) og EURAR (2005). Det er også søkt i referansedatabaser etter toksikologisk informasjon om piperazin.

Irritasjon i øyne, hud og slimhinner samt kontaktallergi ansees som kritiske effekter ved direkte kontakt, mens sensibilisering og utvikling av astma betraktes som kritisk effekt ved innånding av piperazin. I den harmoniserte CLP-basen til ECHA er piperazin klassifisert som sensibiliserende (kategori 1) både ved innånding og hudkontakt. Disse egenskapene er godt dokumentert i studier publisert også etter at SCOEL laget sitt dokument. Kryssreaksjoner mot visse andre diaminer kan forekomme.

Både SCOEL, EURAR, MAK og ACGIH benytter studiene av Hagmar et.al (1982, 1984, 1986, 1987) samt Welinder et. al. (1986) som nøkkelstudier for sine forslag. Stoffer som har evnen til å fremkalle immunreaksjoner har i prinsippet ingen nedre sikker grense. SCOEL sitt forslag til 8-timers norm og korttidsnorm (STEL) er således et avvik fra denne regelen. I nøkkelstudiene som SCOEL baserer seg



på kunne forfatterne ikke påvise nye tilfeller av astma hos arbeidere eksponert for lavere enn 0,3 mg/m³ piperazin. Dette er ikke i konflikt med generelle kunnskaper om allergene stoffer, hvor man vet at akkumulert eksponeringsdose i stor grad kan påvirke risikoen for å utvikle immunreaksjoner. For piperazin vil det trolig ikke være datagrunnlag for å gjøre en kvantitativ estimering av denne risikoen.

Effekter på reproduksjon og utvikling:

I en 2-generasjonsstudie i rotte med eksponering for piperazin gjennom foster, ble det funnet redusert kullstørrelse, forsinket kjønnsmodning samt redusert antall implantasjoner (Wood og Brooks, 1994), med NOAEL på 125 mg/kg/dag. Det er også utført fosterutviklingsstudier av piperazin i forsøksdyr, og disse viser ingen fosterskader av piperazin uten samtidig å gi maternal toksisitet (Ridgway (1987a og b)). Disse studiene omhandles både i EURAR (2005) og i ACGIH (2012). På bakgrunn av disse studiene, er piperazin klassifisert med mistanke for mulig skade på forplantningsevnen og fosterutviklingen.

Konklusjon:

TEAN er av den oppfatning at det vitenskapelige grunnlaget for å fastsette grenseverdier/tidligere tiltaksverdier er svakt, men vil ikke foreslå endringer i de anbefalingene SCOEL gir for grenseverdier/tidligere tiltaksverdier både for 8-timers TWA og 15-minutters korttidsverdi.

På bakgrunn av den sensibiliserende effekten av piperazin, anbefaler TEAN at anmerkningen for ”allergifremkallende stoffer” opprettholdes.

5. Bruk og eksponering

I EU produseres piperazin over 1000 tonn per år.

5.1 Forekomst og bruk

Piperazin er blant annet brukt i produksjon av plast, resiner, plantevernmidler, insektmidler, tensider og fargestoff til tekstiler. Piperazin forbindelser er brukt i produksjon av flere farmasøytiske legemidler.

5.2. Opplysning fra Produktregistret

Produktregisterets årsoppdatering for 2011 inneholder opplysninger om mengde og bruk av piperazin i kun 5 deklareringspliktige produkter. Netto maksimal mengde av piperazin er 6687 tonn som hovedsakelig anvendes i produksjon av kjemikalier.

5.3. Eksponering og måledokumentasjon

5.3.1. EXPO- data

Det foreligger ingen eksponeringsmålinger for piperazin i STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

5.3.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 5 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av piperazin presentert.



Tabell 5. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av piperazin.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Impinger m/sur vandig løsning Filter + rør m/XAD-2 belagt med NITC	Derivatisering, gasskromatografi m/NPD eller MSD Væskeskromatografi m/UVdetektor	Skarping et al 1986 OSHA IMIS-metode P250*

6. Vurdering

Toksikologiske data for piperazin er beskrevet i SCOEL-dokumentet i vedlegg 1, og kommentert av STAMI (TEAN) i kapittel 4.

Foruten SCOEL (1997) har ACGIH (2012), MAK (1993 – 2001) og EURAR (European Union Risk Assessment Report, ECHA 2005) utarbeidet nyere kriteriedokumenter for piperazin. Disse kriteriedokument har alle basert sine vurderinger og forslag på studiene av Hagmar et.al (1982, 1984, 1986, 1987) samt studiet til Welinder et. al. (1986). De toksikologiske studiene for piperazin viser at stoffet er allergifremkallende.

Kritisk effekt ved direkte kontakt er irritasjon i øyne, hud og slimhinner og yrkesmessig eksponering kan medføre allergisk eksem. Ved inhalasjonen er kritisk effekt av piperazin eksponering definert som sensibilisering og utvikling av astma. Piperazin er klassifisert som sensibiliserende både ved innånding og ved hudkontakt.

For stoffer som har evnen til å fremkalle immunreaksjoner er det i prinsippet ingen sikker nedre grense for eksponering og SCOEL har omgått denne regelen ved sitt forslag til 8-timers grenseverdi og korttidsverdi (STEL). De opplyser også i sitt kriteriedokument at sensitive arbeidstakere som har eksisterende astmatiske symptomer ikke vil være beskyttet ved verdiene i deres forslag.

Ingen karsinogenitoksiske effekter er rapportert. Ingen vitenskapelige data tilsier anmerkning for hudopptak.

Nyere studier har vist at piperazin mulig kan ha en reprotoksisk effekt samt å være fosterskadelig og er på bakgrunn av disse studiene også klassifisert i henhold til disse funn, med mistanke for mulig skade på forplantningsevnen og fosterutviklingen.

Det finnes ikke EXPO måledata av piperazin og den foreslåtte grenseverdien/tidligere tiltaksverdien for piperazin gir ingen måletekniske utfordringer.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi

Kommisjonens forslag til indikativ grenseverdi (IOELV) for piperazin er gitt i direktiv 2000/39/EEC. Verdiene er for 8-timer 0,1 mg/m³ og korttidsverdi på 0,3 mg/m³. Denne var basert på vurderinger fra 1997. Direktivet forpliktet medlemslandene til å fastsette en nasjonal verdi for stoffene gitt i direktivet.

Det vitenskapelige grunnlaget for å fastsette grenseverdi basert på SCOELs kriteriedokument er svakt men studiet til ACGIH av nyere dato kommer frem til samme forslag til en 8-timers eksponeringsverdi.

For piperazin har vi ingen opplysninger om eksponering som kan brukes til vurdering av tekniske og økonomiske forhold. Forslaget til grenseverdi baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene.

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon forslås at gjeldende grenseverdi endres og at den eksisterende anmerkning A (allergifremkallende) opprettholdes. I tillegg foreslås en korttidsverdi for stoffet.

Forslag til ny grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning:

Grenseverdi (8-timer): 0,1 mg/m³

Korttidsverdi (15 min): 0,3 mg/m³

Anmerkning: A (allergifremkallende)

8. Ny grenseverdi

På grunnlag av drøftinger med partene og høringsuttalelser ble ny grenseverdi for piperazin fastsatt til:

Grenseverdi (8-timer): 0,1 mg/m³

Korttidsverdi (15 min): 0,3 mg/m³

Anmerkning: A (allergifremkallende)

9. Referanser

Wood E and Brooks PN (1994). Piperazine hydrochloride: Dietary two generation Reproduction study in the rat. Report to Akzo Nobel from Safepharm Laboratories Ltd., Derby (unpublished).

Ridgway P (1987a). Piperazine phosphate. Rabbit teratology study. Report to Reckitt and Coleman from Toxicol Laboratories Ltd., Ledbury, Herefordshire (unpublished).

Ridgway P (1987b). Piperazine phosphate. Rat teratology study. Report to Reckitt and Coleman from Toxicol Laboratories Ltd., Ledbury, Herefordshire (unpublished).

Welinder H, Hagmar L and Gustavsson C (1986). IgE antibodies against piperazine and Nmethyl-piperazine in two asthmatic subjects. *Int. Archives of Allergy and Applied Immunol.* 79, 259-262.

Hagmar L, Bellander T, Bergöö B and Simonsson BG (1982). Piperazine-induced occupational asthma. *J. of Occup. Med.* 24, 193-197.

I tillegg, referanser fra SCOEL (1997) finnes i kriteriedokument vedlagt.

Vedlegg 1: Anbefalinger fra SCOEL



**Recommendation from the Scientific Expert
Group on Occupational Exposure Limits for
piperazine**

SEG/SUM/78
July 1997



European Commission



Table of Contents

1. Occurrence/use	4
2. Health Significance	4
Recommendation	5
Key Bibliography	6



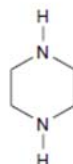


Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Piperazine

8 hour TWA	:	0.1 mg/m ³
STEL (15 mins)	:	0.3 mg/m ³
Additional classification	:	-

Substance:

Piperazine



Synonyms : 1,4-diazacyclohexane; 1,4-diethylenediamine;
hexahydropyrazine; hexahydro-1,4-diazine

EINECS N° : 203-808-3

EEC N° : 612-057-00-4 Classification : C; R34-42/43-52/53

CAS N° : 110-85-0

MWt : 86.14

Conversion factor (20°C, 101 kPa) : 3.58 mg/m³ = 1 ppm



1. Occurrence/use

Piperazine is a white or transparent crystalline compound. It has a MPt of 106 °C, a BPt of 146 °C and a vapour pressure of 0.023 kPa at 20°C. It is very hygroscopic and alkaline. Its physical state in the atmosphere cannot be assumed to be confined to vapour, and it is therefore appropriate to express exposure levels in mg/m³ rather than ppm

Piperazine (as hexahydrate or salts like adipate, phosphate, citrate) is mainly used as an anthelmintic drug in animals, and in some countries also in humans. Piperazine ring containing compounds are also used as a basis for several other pharmaceuticals. Other uses are as accelerators in the rubber industry, in antioxidants, corrosion inhibitors, surfactants, fibres, resins, insecticides, textile dyes and in analytical chemistry. The production rate in the EU is in excess of 1000 tonnes per annum.

2. Health Significance

Piperazine is readily absorbed from the gastrointestinal tract, and to a lesser extent via the lungs (Bellander *et al.*, 1988).

Piperazine (anhydrate/hexahydrate) is irritating to the skin and mucous membranes. Piperazine solutions and salts are less and not irritating, respectively. Occupational skin contact can result in allergic eczema.

On inhalation or oral administration, the acute toxicity is low. Data on the toxicity in experimental animals are limited. No data are available on reproductive toxicology or carcinogenicity.

Few mutagenicity studies are available for piperazine. Negative results were reported with the Ames test, two host-mediated assays and the detection of DNA strand-breaks in liver cells after i.p. application to rats (Haworth *et al.*, 1983; Braun *et al.*, 1977; Arriaga Alba *et al.*, 1989; Stewart and Farber, 1973). A meeting summary, without any details given, reports a positive result in the mouse lymphoma thymidine kinase assay and a negative result in the BALB/3T3 transformation assay (Conaway *et al.*, 1982).

In man, an investigation of workers handling amines in the period 1942-1979 demonstrated an association between piperazine exposure and development of symptoms of asthma and chronic bronchitis (Hagmar *et al.*, 1984). No new cases of asthma were noted when exposure levels were ≤ 0.3 mg/m³, but exposure to 0.4 mg/m³ provoked attacks of dyspnea in sensitised subjects and exposure to 0.7 mg/m³ resulted in a case of asthma (Hagmar, 1986). Examination in a small group of workers exposed to average levels below 0.1 mg/m³ showed no difference in small airway function when compared with unexposed controls (Hagmar *et al.*, 1987). Data from a study using the radioallergen sorbent test (RAST) and RAST inhibition techniques suggested that piperazine may cause asthmatic symptoms by either type I allergy or by nonspecific bronchial irritation (Hagmar and Welinder, 1986).

An investigation on the effects of nitrosable drug exposure during pregnancy showed an increased relative risk of major malformations and of tumours in offspring (Olshan and Faustman, 1989). Transient neurological disorders have been noted after oral therapeutic treatment with piperazine, primarily in patients with renal insufficiency or a history of CNS disease.



It is possible for piperazine to undergo nitrosation to generate a nitrosamine that is potentially carcinogenic. In workers occupationally exposed to 0.3 mg/m³ piperazine, small amounts of N-mononitrosopiperazine were found in the urine (Bellander *et al.*, 1988). No significant difference in chromosomal aberrations or micronuclei was found in workers in a chemical factory exposed to a number of chemicals including piperazine (Hagmar *et al.*, 1988), whereas Hogstedt *et al.*, (1988) reported an increase in size and frequency of micronuclei in exposed workers at a chemical plant where exposure to piperazine vapour and/or dust occurred. No association was found between exposure to piperazine and increased cancer morbidity among workers in a chemical factory (Hagmar *et al.*, 1986).

Recommendation

The studies of Hagmar *et al.* (1984, 1986, 1987), demonstrating that no new cases of asthma were reported in workers exposed at levels below 0.3 mg/m³, were considered to be the best available basis for proposing occupational exposure limits. Since the number of workers investigated in these studies is too small to generalise this observation, the recommended 8-hour TWA is 0.1 mg/m³. The recommended 8-hour TWA is 0.1 mg/m³. A STEL (15 mins) of 0.3 mg/m³ was proposed to limit peaks in exposure which could result in respiratory sensitisation.

Workers sensitised to piperazine with existing asthmatic symptoms may not be protected by the proposed limits.

No "skin" notation was considered to be necessary.

The methods of Skarping *et al.* (1986), using an aqueous impinger and selective nitrogen detector, are appropriate at both the TWA and STEL levels, though for the STEL further validation will be required. Other equivalent methods (suitably validated) may be used, but both vapour and particulate should be included.



Key Bibliography

- Arriaga Alba, M., Espinosa Aguirre, J., Ramirez, J. and Cortinas de Nava, C. (1989) Mutagenicity of urine from mice exposed orally to nitrite and various aminated antiparasitic drugs. *Environm. Molec. Mutag.* **14**, 13-19.
- Bellander, T., Österdahl, B.-G., Hagmar, L. and Skerving, S. (1988). Excretion of N-monomitrosopiperazine in urine in workers manufacturing piperazine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **60**, 25-29.
- Braun, R., Schöneich, J. and Ziebarth, D. (1977) In vivo formation of N-nitroso compounds and detection of their mutagenic activity in the host-mediated assay. *Cancer Res.* **37**, 4572-4579.
- Conaway, C.C., Myhr, B.C., Rundell, J.O. and Brusick, D.J. (1982) Evaluation of morpholine, piperazine and analogues in the L5178Y mouse lymphoma assay and BALB/3T3 transformation assay. *Environm. Mutag.* **4**, 390.
- DECOS (1991). Health-based recommended occupational exposure limit for piperazine. RA 7/91. The Hague, The Netherlands: Directorate-General of Labour, Ministry of Social Affairs and Employment.
- Hagmar, L. (1986). Occupational respiratory disease caused by piperazine. Thesis. University of Lund, Sweden (Dept of Occupational Medicine).
- Hagmar, L. and Welinder, H. (1986). Prevalence of specific IgE antibodies against piperazine in employees of a chemical plant. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.* **81**, 12-16.
- Hagmar, L., Arborelius Jr., M., Bellander, T., and Skerfving, S. (1987). Small airway function in workers exposed to piperazine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* **59**, 521-528.
- Hagmar, L., Bellander, T., Englander, V., Ranstam, J. Attewell, R. and Skerfving, S. (1986). Mortality and cancer morbidity among workers in a chemical factory. *J. Work Environ. Health.* **12**, 545-551.
- Hagmar, L., Bellander, T., Hogstedt, B., Hallberg, T., Attewell, R. Raihle, G., Au, W. W., Legator, M. S., Mitelman, F. and Skerfving, S. (1988). Biological effects in a chemical factory with mutagenic exposure. I. Cytogenetic and haematological parameters. *Int Arch. Occ. Environ. Health.* **60**, 437-444.
- Hagmar, L., Bellander, T., Ranstam, J. and Skerfving, S. (1984). Piperazine-induced airway symptoms: exposure-response relationships and selection in an occupational setting. *Am. J. Ind. Med.* **6**, 347-357.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environm. Mutag., Suppl.* **1**, 3-142.
- Hogstedt, B., Bratt, I., Holmen, A., Hagmar, L. and Skerfving, S. (1988). Frequency and size distribution of micronuclei in lymphocytes stimulated with phytohemagglutinin and pokeweed mitogen in workers exposed to piperazine. *Hereditas* **109**, 139-142.
- Olshan, A. F. and Faustman, E. M. (1989). Nitrosable drug exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Int. J. Epidemiol.* **18**, 8991-899.





Skarping, G., Bellander T. and Mathiasson, L. (1986) Determination of piperazine in working atmosphere and in human urine using derivitization and capillary gas chromatography with nitrogen and mass selective detection. *J. Chromatogr.* 370, 245-258.

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