

# Propano-1,2-diol – frakcja wdychalna i pary

## Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

## Propane-1,2-diol – inhalable fraction and vapours

## Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

---

*dr RENATA SOĆKO*  
*e-mail: socko@imp.lodz.pl*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

NDS	100 mg/m <sup>3</sup>
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 30.06.2015 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 28.06.2016 r.

**Słowa kluczowe:** propano-1,2-diol (glikol propylenowy), narażenie zawodowe.

**Keywords:** propane-1,2-diol (propylene glycol), occupational exposure.

---

<sup>1</sup> Wartość NDS propano-1,2-diolu – frakcja wdychalna i pary została w dniu 28.06.2016 r. przyjęta na 83. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i została przedłożona ministrowi rodziny, pracy i polityki społecznej (wniosek nr 99) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

## Streszczenie

Propano-1,2-diol (glikol propylenowy) jest bezbarwną, silnie higroskopijną cieczą, którą się stosuje: do produkcji płynów niezamarzających, żywic poliestrowych, środków czystości i detergentów, a także w przemyśle tworzyw sztucznych jako czynnik higroskopijny oraz w wyrobach tekstylnych i przy produkcji papierosów (do regulacji wilgotności tytoniu). Propano-1,2-diol jest także głównym składnikiem płynów stosowanych w elektronicznych papierosach. W przemyśle jest używany do produkcji: lakierów elektroizolacyjnych, płynów hamulcowych, materiałów pomocniczych dla odlewnictwa oraz żywic i klejów. W technologiach kosmicznych propano-1,2-diol jest wykorzystywany jako chłodziwo lub składnik chłodziwa, a ponadto jest stosowany w: przemyśle kosmetycznym (składnik kremów, dodatek do past do zębów i płynów do płukania jamy ustnej oraz główny składnik dezodorantu w sztyfcie). Jest także wykorzystywany w: medycynie, farmacji i przemyśle spożywczym.

W Polsce obecnie nie produkuje się propano-1,2-diolu, natomiast jest on produkowany przez kilkadziesiąt firm europejskich, m.in.: niemieckich, belgijskich, holenderskich, brytyjskich, irlandzkich, fińskich i hiszpańskich. Ze względu na wszechstronne zastosowanie propano-1,2-diolu w wielu gałęziach przemysłu i przy produkcji różnych produktów, również na terenie Polski, można przyjąć, że narażenie zawodowe na ten związek dotyczy licznej grupy pracowników.

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości normatywu higienicznego propano-1,2-diolu, stąd potrzeba jego ustalenia.

Propano-1,2-diol nie został zaklasyfikowany jako substancja stwarzająca zagrożenia zgodnie z kryteriami rozporządzenia WE nr 1272/2008.

W piśmiennictwie nie opisano przypadków ostrych zatruć ludzi propano-1,2-diolem w warunkach pracy zawodowej. Obserwacje kliniczne ludzi, którym podawano propano-1,2-diol jako rozpuszczalnik leków, wskazują na: słabe działanie narkotyczne związku, niewielkiego stopnia działanie drażniące na skórę i spojówki oczu, szczególnie w warunkach przedłużonego narażenia oraz działanie uczulające, głównie u osób nadwrażliwych.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach potwierdzono niewielkiego stopnia działanie propano-1,2-diolu w warunkach powtarzanego narażenia. Zastosowanie różnych technik uczulania propano-1,2-diolem świńek morskich nie spowodowało działania uczulającego.

Wyniki otrzymane z badań na zwierzętach, które dotyczyły toksyczności przewlekłej pokarmowej i inhalacyjnej propano-1,2-diolu, świadczą o małej toksyczności związku. Propano-1,2-diol nie powodował żadnych szkodliwych następstw w opisanych warunkach doświadczalnych, z wyjątkiem zmian w obrazie krwi obwodowej. Po podaniu związku w dużych dawkach/stężeniach u zwierząt obserwowano cechy uszkodzenia wątroby i zmiany w obrazie krwi obwodowej, ale bez cech uszkodzenia szpiku kostnego i śledziony.

Nie stwierdzono aktywności mutagennej propano-1,3-diolu u testowanych szczepów bakterii *Salmonella* Typhimurium oraz w badaniach na komórkach ssaków.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych wykazano, że propano-1,2-diol nie wykazuje działania fetotoksycznego oraz nie wpływa na rozrodczość, jeżeli jego stężenia są nietoksyczne dla matek. Na podstawie danych pochodzących z piśmiennictwa nie uzyskano przekonujących dowodów, że propano-1,2-diol może być przyczyną zmian teratogennych u potomstwa narażonych zwierząt.

U myszy, którym aplikowano na skórę propano-1,2-diol przez 120 tygodni, a także u szczurów otrzymujących związek z paszą w warunkach przewlekłych, nie stwierdzono wzrostu liczby przypadków nowotworów.

Przy ustaleniu wartości normatywu higienicznego propano-1,2-diolu uwzględniono jego działanie układowe. Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) propano-1,2-diolu wyliczono na podstawie danych pochodzących z wyników badań przeprowadzonych na małpach makak rebus (*Macaca mulatta*) i szczurach, które narażano drogą inhalacyjną na pary związku o stężeniach  $10 \div 348 \text{ mg/m}^3$  (małpy) i  $171 \div 348 \text{ mg/m}^3$  (szczury) przez  $13 \div 18$  miesięcy. Na podstawie doświadczalnej wartości NOAEC (*no observed adverse effect concentration*) dla obu gatunków zwierząt, zaproponowano wartość NDS propano-1,2-diolu dla frakcji wdychalnej i par na poziomie  $100 \text{ mg/m}^3$ . Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym propano-1,2-diolu oraz przed ewentualnym jego działaniem układowym. Nie ma przesłanek do oznakowania propano-1,2-diolu oznakowaniem „skóra” - wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

## Summary

Propane-1,2-diol (propylene glycol) is a colorless, strongly hygroscopic liquid used to produce antifreezes, polyester resins and detergents. It is used in the plastics industry as a hygroscopic agent, in textile products and in manufacturing cigarettes (for adjusting moistness of tobacco) and as the major component of the liquid used in electronic cigarettes. In the industry, it is used to produce electrical insulating varnishes, brake fluids, auxiliary materials for foundry, resins and adhesives. In the space technologies, propane-1,2-diol is used as a coolant or coolant component. Propylene glycol is also used in the cosmetic industry (as a component of creams, an additive to toothpastes and mouth rinses, the main ingredient in deodorant stick), medicine, pharmacy, food and in cleaning products.

Nowadays, propylene glycol is not produced in Poland, however, it is produced by dozens of European companies, including German, Belgian, Dutch, British, Irish, Finnish and Spanish. Due to the wide use of propylene glycol in many industries in the production of various products, including those manufactured in Poland, the number of people exposed to it in the workplace can be significant. In Poland, normative hygienic values for propylene glycol have not been established so far.

Propylene glycol is not classified as dangerous substance according to the criteria of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP).

In literature, there are no data on cases of acute poisoning with propylene glycol in working conditions. Clinical observations of people treated with propylene glycol as a solvent for drugs show a weak narcotic effect, mild irritation to the skin and conjunctiva of the eye especially during prolonged exposure and sensitization especially in sensitive individuals.

Animal studies have shown mild irritation under repeated exposure. The use of different techniques of sensitization with propylene glycol of guinea pigs did not cause sensitization.

The results obtained from animal studies on chronic toxicity of food and inhalation of propylene glycol show low-toxicity of this com-

pound. Propylene glycol did not cause any harmful consequences in the described experimental conditions with the exception of changes in the image of peripheral blood. After administration of high doses/concentrations of glycol in animals, signs of liver damage and changes in the image of the peripheral blood but without evidence of damage to the bone marrow and spleen were observed.

There was no mutagenic activity in propylene glycol in tested strains of *Salmonella* Typhimurium and studies on mammalian cells.

The experimental results indicate that propylene glycol does not display fetotoxicity and does not affect the reproduction when concentrations are non-toxic for a mother. The literature did not provide convincing evidence that propylene glycol can cause teratogenic effects in the offspring of exposed animals.

There was no increase in the number of cancer in cases of mice which had propylene glycol applied to the skin for 120 weeks and rats which received propylene glycol in food in chronic conditions.

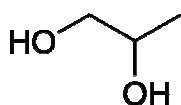
A systemic action was considered in determining the normative hygiene of propylene glycol. The value of the maximum permissible concentration of propylene glycol were calculated on the basis of data from tests on rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) and rats which were exposed by inhalation to the vapor of this compound in concentrations from 10 to 348 mg/m<sup>3</sup> (monkeys) and from 171 to 348 mg/m<sup>3</sup> (rat) for 13–18 months. Based on the experimental NOAEC value (no observed adverse effect concentration) of propylene glycol for both species, limit value for inhalable fraction and vapor of 100 mg / m<sup>3</sup> was proposed. The proposed value of the normative hygiene should protect workers from the irritation of propylene glycol and from possible systemic action. There is no reason to label normative as "skin" (the absorption of substances through the skin can be just as important as the inhalation).

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka propano-1,2-diolu (HSDB 2015; Toxicological... 1997):

- wzór sumaryczny  $C_3H_8O_2$
- wzór strukturalny  
 $CH_3CHOHCH_2OH$



- nazwa chemiczna propano-1,2-diol
- nazwa chemiczna CAS propano-1,2-diol
- nazwa IUPAC propano-1,2-diol
- numer CAS 57-55-6
- numer WE 200-338-0
- synonimy i nazwy handlowe: metyloetyloglikol; 1,2-dihydroksypropan; 1,2-propanediol; glikol 1,2-propylenowy; glikol  $\alpha$ -propylenowy; glikol mono-propylenowy; glikol metyloetylenowy; Dowfrost, Sirlene, Solar Winter BAN, Solargard P, Ucar 35, PG 12.

### Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne propano-1,2-diolu (HSDB 2015; Toxicological... 1997):

- postać: bezbarwna, silnie higroskopijna ciecz o niewielkiej lepkości i gorzkim smaku przypomi-

nającym smak gliceryny, bez zapachu i o małej lotności

- masa cząsteczkowa 76,09 g/mol
- temperatura wrzenia 188 °C
- temperatura topnienia  $-60 \div -59^\circ C$
- temperatura zapłonu 101 °C (metoda tygła zamkniętego)
- temperatura samozapłonu 420 °C
- granice wybuchowości: 2,6% obj. – dolna; 12,6 % obj. – górna
- prężność par 0,11 hPa w temp. 20 °C
- stężenie pary nasyconej 337,7 mg/m<sup>3</sup> (wartość oszacowana, warunki normalne)
- gęstość właściwa 1,04 g/cm<sup>3</sup> (w temp. 20 °C)
- gęstość względna (powietrze = 1) 2,62 g/cm<sup>3</sup> (w temp. 20 °C)
- lepkość dynamiczna 45 mPa·s (w temp. 20 °C)
- indeks refrakcji  $n \frac{20}{D} = 1,4324$
- współczynnik podziału oktanol-woda (Log K<sub>ow</sub>) -0,92
- rozpuszczalność w wodzie bez ograniczeń
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: rozpuszcza się w etanolu, benzynie bez ograniczeń oraz w acetonie i chloroformie

– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, ciśn. 1013 hPa):

1 ppm	≈ 3,11 mg/m <sup>3</sup> ;
1 mg/m <sup>3</sup>	≈ 0,3216 ppm.

Propano-1,2-diol nie jest zaklasyfikowany jako substancja stwarzająca zagrożenia zgodnie z kryteriami rozporządzenia (WE) nr 1272/2008 (CLP).

### Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Na skalę przemysłową propano-1,2-diol (glikol propylenowy) jest otrzymywany przez uwodnienie tlenu propylenu w procesie niekatalitycznym, wysokotemperaturowym, w temperaturze 200 ÷ 220 °C lub w procesie katalitycznym w temperaturze 150 ÷ 180 °C w obecności żywicy jonowymiennej lub niewielkiej ilości kwasu siarkowego czy zasady (Merck 1989). Gotowy produkt zawiera: 20% 1,2-propanodiolu, 1,5% glikolu dipropylenowego i niewielkie ilości innych glikoli poliropylenowych (CHEMINDUSTRY.RU 2016).

Propano-1,2-diol może być również otrzymywany z odpadów, jest wówczas nazywany bioglikolem. W Polsce, w Instytucie Ciężkiej Syntezy Organicznej "Blachownia" w Kędzierzynie-Koźle opracowano innowacyjną technologię, zarówno w skali krajowej, jak i światowej, produkcji, tzw. bioglikolu propylenowego na drodze procesu uwodornienia gliceryny powstającej ubocznie przy produkcji biodiesla z surowców tłuszczowych (ICSO 2015).

Propano-1,2-diol jest produkowany przez kilkadziesiąt firm europejskich w: Niemczech (ADEKA Europe GmbH, BASF SE, Dow Deutschland Anlagengesellschaft GmbH, GBT Europe GmbH, Huntsman Textile Effects, GmbH i inne), Belgii (Alcon-Couvreur, Anno Chemicals N.V., BASF Dow HPPO Produc-

tion BVBA i inne), Holandii, Wlk. Brytanii, Irlandii, Finlandii i Hiszpanii (ECHA 2015).

Bioglikol propylenowy jest produktem o wszechstronnym spektrum zastosowań jako produkt finalny i półprodukt do dalszych syntez chemicznych. Najwięcej się go zużywa do produkcji: płynów eksploatacyjnych w układach chłodzących, płynów niezamarzających, żywic poliestrowych i detergentów. Stosowany jest także jako składnik mieszanin, pełniąc funkcję rozpuszczalnika lub składnika zapobiegającego zamarzaniu (CHEMINDUSTRY.RU 2016).

Propano-1,2-diol jest stosowany w: przemyśle kosmetycznym (składnik kremów, dezodorantu w sztyfcie, dodatek do past do zębów oraz płynów do płukania jamy ustnej i w środkach czystości), medycynie, farmacji oraz przemyśle spożywczym. Używany jest także jako nośnik zapachów w olejkach zapachowych oraz w olejkach do masażu (*Browning* 1965; *Toxicological...* 1997).

Propano-1,2-diol w przemyśle jest stosowany do produkcji: lakierów elektroizolacyjnych, płynów hamulcowych, materiałów pomocniczych w odlewnictwie oraz żywic i klejów. W technologiach kosmicznych jest wykorzystywany jako chłodziwo lub składnik chłodziwa (HSDB 2015; *Toxicological...* 1997).

Propano-1,2-diol znajduje ponadto zastosowanie w przemyśle tworzyw sztucznych jako czynnik higroskopijny, w wyrobach tekstylnych i przy produkcji papierosów (do regulacji wilgotności tytoniu), (HSDB 2015).

W ostatnich latach propano-1,2-diol jest składnikiem płynów w elektronicznych papierosach – pełni rolę rozcieńczalnika nikotyny, a w trakcie czynności e-palenia zostaje zatamizowany, czyli rozpylony jako mgiełka, wraz z: nikotyną, gliceryną oraz dodatkami smakowymi, sugestywnie imitując dym papierosowy (*Riker* i in. 2012).

Propano-1,2-diol nie jest produkowany w Polsce, nie ma więc w piśmiennictwie danych o narażeniu zawodowym. Dotychczas w Polsce nie ustalono wartości normatywów higienicznych propano-1,2-diolu, dlatego w bazie Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy nie zamieszczono informacji o liczbie osób zawodowo narażonych na ten związek. Biorąc jednak pod uwagę wszechstronne zastosowanie propano-1,2-diolu, można przyjąć, że narażenie zawodowe na ten związek dotyczy licznej grupy pracowników.

### Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W piśmiennictwie toksykologicznym opisano wiele prac poświęconych badaniom i ocenie działania drażniącego i uczulającego propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) w związku z jego powszechnym stosowaniem do wyrobu: leków, maści i kosmetyków (Adams 1983; Goldsmith 1978). Najczęściej stosuje się 40 ÷ 70-procentowy roztwór propano-1,2-diolu w: lekach dermatologicznych, preparatach sterydowych i środkach zapobiegających poceniu (Goldsmith 1978).

Dotychczas uważano, że propano-1,2-diol może być dowolnie stosowany w kosmetykach. Związek ten jednak coraz częściej budzi kontrowersje wśród badaczy, analizujących jego działanie na skórę. Propano-1,2-diol przenika z łatwością przez skórę, narusza jej barierę ochronną i wywołuje często podrażnienia lub alergię kontaktowe, szczególnie u osób ze skórą wrażliwą oraz skłoną do alergii (Adams 1983; Browning 1965; Goldsmith 1978; Medansky i in. 1979; Rowe, Wolf 1982; Hamilton i in. 2011; Szybiak, Wiechula 2013; Lamb i in. 2003; Gonzalo i in. 1999; Lowther i in. 2008). Wykazano, że preparaty zawierające propano-1,2-diol łatwo podrażniają skórę małych dzieci (Ring i in. 2012). Badanym ochotnikom (40%), u których nie

wykazywano schorzeń skóry, naniesiono nierozcieńczony 100-procentowy propano-1,2-diol na skórę wewnętrznej części przedramienia w postaci opatrunku okluzyjnego na 48 h, a po tym czasie obserwowano: słaby, rozsiały rumień lub rumień bardziej nasilony, ale bez cech obrzęku skóry właściwej i tkanki podskórnej (Willis i in. 1988). Wodny 50-procentowy roztwór propano-1,2-diolu nie spowodował objawów podrażnienia skóry.

Podobne wyniki otrzymali także inni badacze (Hannuksela i in. 1975; Wahlberg, Nilsson 1984). Naniesienie na skórę ludzi nierozcieńczonego propano-1,2-diolu pod opatrunek otwarty (związek mógł swobodnie odparowywać z powierzchni skóry) na 36 dni nie spowodowało podrażnienia skóry (Wahlberg, Nilsson 1984).

Obrzęk skóry właściwej i tkanki podskórnej oraz pęcherze obserwowano u kobiety z nawracającym zapaleniem skóry powiek, której naniesiono na 48 h propano-1,2-diol na skórę pod opatrunek zamknięty. Zmiany skórne stwierdzano jeszcze w 7. dniu obserwacji (Jasser i in. 2011). Reakcja skórna była oceniana przy zastosowaniu systemu punktacji zalecanego przez International Contact Dermatitis Research Group. Najczęstszą przyczyną istotnych z klinicznego punktu widzenia alergii na propano-1,2-diol są kosmetyki do pielęgnacji ciała oraz miejscowo stosowane kortykosteroidy (Warszaw i in. 2009).

Wysypkę stwierdzano także u pacjentów po podaniu doustnym propano-1,2-diolu (u 15 osób, spośród 38 badanych), u których uprzednio za pomocą testów płatkowych stwierdzono działanie uczulające związku (Hannuksela, Forström 1978). Nadwrażliwość skórna na tę substancję ustąpiła samistnie w ciągu 36 ÷ 48 h. Autorzy sugerują, że jedną z przyczyn wysypki obserwowanej po podaniu niektórych leków może być zawarty w nich propano-1,2-diol.

W piśmiennictwie opisano przypadek 51-letniej kobiety z objawami ostrego kontaktowego zapalenia skóry. U kobiety stwierdzono: zmiany pęcherzykowe skóry, rumień skóry oraz swędzenie górnej wargi, nosa i policzków, po zastosowaniu kremu zawierającego w swoim składzie 10% propano-1,2-diolu (Corrazza i in. 1993). Za pomocą płatkowego testu skórniego stwierdzono u niej wrażliwość na propano-1,2-diol. Podobne objawy zanotowano u 208 z 1226 badanych pacjentów, którym na skórę zaaplikowano 5-procentowy propano-1,2-diol w wazelinie lub w 10-, 30-, 50-procentowym roztworze wodnym (Aberer i in. 1993). Wśród 208 pacjentów 195 osób wykazywało objawy podrażnienia, podczas gdy tylko u 13 wystąpiły reakcje alergiczne (Aberer i in. 1993).

U niektórych osób propano-1,2-diol może spowodować przejściowe: „szczypanie”, kurcz powiek i łzawienie bez objawów działania uszkodzającego oczy (Rowe, Wolf 1982).

Aplikacja 823 pacjentom propano-1,2-diolu na skórę o stężeniu 0,2 lub 22,8 mg/cm<sup>2</sup> spowodowała u 3,8% pacjentów obrzęk skóry i niewielkiego stopnia rumień (Kinnunen, Hannuksela 1989). W opinii autorów badania propano-1,2-diol spowodował niewielkie objawy działania drażniącego.

Propano-1,2-diol przenika również przez błonę śluzową, wywołując objawy podrażnienia dróg oddechowych, które się przejawiają kaszlem (Wieslander i in. 2001).

Na podstawie przedstawionych danych piśmiennictwa wynika, że nierozcieńczony propano-1,2-diol lub o dużych stężeniach może wywołać podrażnienie skóry – od słabego do umiarkowanego, szczególnie w warunkach przedłużonego kontaktu (Adams 1983; Browning 1965; Goldsmith 1978; Medansky i in. 1979; Rowe, Wolf 1982). Na podstawie wyników badań można również wskazać, że stwierdzone kliniczne objawy uznane za skutek działania drażniącego związku, w wielu

przypadkach mogły być następstwem działania uczulającego (Adams 1983; Goldsmith 1978).

Na podstawie wyników badań histopatologicznych pobranych wycinków skóry, stwierdzono działanie uczulające substancji u 5% pacjentów z wypryskiem, którym naniesiono na skórę nierozcieńczony propano-1,2-diol (Goldsmith 1978). Wśród 1556 pacjentów z wypryskiem, którym naniesiono na skórę pleców nierozcieńczony propano-1,2-diol (20 ÷ 24 h, odczyt po: 1., 2., 4. i 5. dniu po aplikacji), obserwowano u 12,5% reakcję, którą w przypadku 70% osób reagujących uznano za skutek działania drażniącego, natomiast u 30% podejrzewano reakcję alergiczną na propano-1,2-diol. U 42 badanych osób, którym naniesiono na skórę roztwory wodne propano-1,2-diolu o stężeniu 10- lub 3,2-procentowym, stwierdzono reakcję alergiczną, odpowiednio u 12 i 9 osób. U 20 z 42 badanych osób, którym naniesiono na skórę 32-procentowy roztwór propano-1,2-diolu, wystąpiła reakcja alergiczna (Hannuksela i in. 1975). Wyniki uzyskane z badań Fishera przeprowadzonych u ludzi, którym na skórę nanoszono roztwory wodne propano-1,2-diolu lub: kremy, maści i żele zawierające glikol, wskazują również na działanie uczulające związku, szczególnie u osób nadwrażliwych (Fisher 1977; 1978; 1980; Fisher, Brancaccio 1979).

U zdrowych mężczyzn z Kaukazu przeprowadzono test badający skumulowane działanie drażniące propano-1,2-diolu (Trancik, Maibach 1982). Mężczyznom aplikowano na skórę pleców propano-1,2-diol w dawce 207 mg, pod opatrunkiem okluzyjnym, 3 razy w tygodniu przez 22 dni (łącznie 10 dawek). Po zdjęciu opatrunku obserwowano codziennie miejsce aplikacji związku pod kątem wystąpienia: rumienia skóry z obrzękiem, pęcherzykowego i nadżerkowego zapalenia skóry. Tylko u jednego mężczyzny wykazano reak-

cję na propano-1,2-diol, która została oceniona jako niejednoznaczne podrażnienie stwierdzone w 20. dniu testu. U wszystkich pozostałych mężczyzn nie stwierdzono wyniku dodatniego. Wyniki testu na skumulowane działanie drażniące propano-1,2-diolu wskazują na niewielkiego stopnia działanie drażniące związku.

U pacjentów, u których testy skórne dały wynik dodatni po podaniu doustnym 2 ÷ 15 ml propano-1,2-diolu, wystąpiły skutki neurologiczne działania związku (*Hannuksela, Forström 1978*).

W przypadku ostrego zatrucia propano-1,2-diolem (wielkości dawki nie określono) zanotowano takie objawy neurologiczne, jak stupor oraz powtarzające się drgawki (*Lolin i in. 1988*).

Objawy działania neurotoksycznego propano-1,2-diolu opisano również u 16 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w klinice neurologii, którym podawano drogą doustną związek w dawce 887 mg/kg mc., 3 razy dziennie przez co najmniej 3 dni, w postaci preparatu zawierającego fenytoinę i etanol (*Yu i in. 1985*). U jednego pacjenta, u którego stwierdzono największe stężenie propano-1,2-diolu w osoczu, wystąpiły bardzo ciężkie objawy psychiczne (nie określono jakie). Podobne objawy zanotowano u pozostałych pacjentów, pomimo że stężenia propano-1,2-diolu w osoczu były małe.

### **Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe**

W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień o szkodliwym działaniu par i mgieł propano-1,2-diolu (glikol propylenowy) na ludzi w warunkach przewlekłego narażenia zawodowego (*Browning 1965; Rowe, Wolf 1982*).

Na podstawie wyników badań wykazano, że propano-1,2-diol w warunkach narażenia drogą pokarmową charakteryzuje się słabym

działaniem toksycznym dla ludzi, nawet w dużych dawkach. Obserwacje kliniczne ludzi, którym podawano propano-1,2-diol jako rozpuszczalnik leków, wskazują, że związek ten działa słabo narkotycznie (*Goldsmith 1978*).

Napady drgawek stwierdzono u 11-letniego dziecka w wyniku kilkumiesięcznego podawania doustnego witaminy D, której rozpuszczalnikiem był propano-1,2-diol (*Arulanantham, Genel 1978*).

Według danych Komitetu Naukowego ds. Żywności (SCF 1997) bezpieczna dzienna dawka propano-1,2-diolu w pożywieniu wynosi 25 mg/kg mc. Spożycie większej dawki propano-1,2-diolu, przekraczającej dopuszczalne dzienne spożycie (ADI), może spowodować wysypkę skórą (*Hannuksela, Forström 1978*).

### **Badania epidemiologiczne**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o badaniach epidemiologicznych dotyczących narażenia na propano-1,2-diol (glikol propylenowy).



## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i podostra

Mediany dawki śmiertelnej (LD<sub>50</sub>) propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) wyznaczone u zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1. Wartości LD<sub>50</sub> propano-1,2-diolu po narażeniu drogą pokarmową u zwierząt są w niewielkim stopniu zróżnicowane. Wartości te w przypadku szczura wynoszą: 20 000 ÷ 22 000 mg/kg mc. (Toxicological... 1997), myszy – 24 900 mg/kg mc. (NTP 1985; 2004), świnki morskiej 18 400 ÷ 19 700 mg/kg mc., psa 19 000 ÷ 22 000 mg/kg mc. oraz królika 18 000 mg/kg mc.

Wartość mediany dawki śmiertelnej (LD<sub>50</sub>) propano-1,2-diolu wyznaczona u królika po podaniu na skórę wynosi 20 800 mg/kg mc.

Wartość LC<sub>50</sub> dla ostrej toksyczności inhalacyjnej propano-1,2-diolu (aerozol) wyznaczona dla szczurów wynosi powyżej 44,9 mg/l (44 900 mg/m<sup>3</sup>), (Werley i in. 2011).

Wyznaczone doświadczalnie wartości (tab. 1.) wskazują, że propano-1,2-diol praktycznie nie stanowi zagrożenia dla zdrowia w warunkach jednorazowego podania: do żołądka, jamy otrzewnej, po podaniu dożylnym, podskórnym i na skórę (HSDB 2015; NTP 1985; 2004).

Propano-1,2-diol w dawkach subletalnych działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, powodując: zaburzenia koordynacji ruchowej, zmniejszenie czucia bólu i śpiączkę (Browning 1965; Brown, Kasson 1984; NTP 2004; Werley i in. 2011). Propano-1,2-diol w dawkach letalnych, po narażeniu drogą pokarmową wywołuje senność, a następnie śpiączkę kończącą się padnięciem zwierząt (szczurów), (Clark i in. 1979).

Krwotoczne zapalenie jelit i zmniejszenie liczby limfocytów stwierdzono u szczurów szczepu Fischer 344 po jednorazowym podaniu drogą pokarmową propano-1,2-diolu w dawce 23 500 mg/kg mc. (Clark i in. 1979).

U myszy i szczurów po podaniu do żołądka lub do jamy otrzewnej 50-procentowego roztworu wodnego lub nierozcieńczonego propano-1,2-diolu w dawce 10 ml/kg mc. zanotowano: osłabienie aktywności i koordynacji ruchowej, zmniejszenie napięcia mięśniowego ciała i kończyn, obniżenie temperatury ciała oraz osłabienie odruchów warunkowych mierzonych w teście unikania. U zwierząt stwierdzono ponadto: podwyższenie progu bólowego po zadziałaniu bodźcem cieplnym lub chemicznym oraz wydłużenie czasu snu heksobarbiturowego, lecz tylko po podaniu propano-1,2-diolu do jamy otrzewnej (Singh i in. 1982).

Wykazano, na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach in vitro, na preparatach mięśni gładkich z jelita krętego świnki morskiej lub macicy szczura, że propano-1,2-diol o stężeniu 50- ÷ 100-procentowym powoduje nieswoistą blokadę działania agonistów tych mięśni: acetylocholiny, histaminy i 5-hydroksytryptaminy (Singh i in. 1982).

W wyniku ostrego narażenia inhalacyjnego królików przez 2 h na powietrze zawierające 10% propano-1,2-diolu była zwiększona liczba uszkodzonych komórek kubkowych w tchawicy stwierdzona w 20. i 120. min badania (Konradova i in. 1978). Nie stwierdzono przypadków padnięć zwierząt.

Działanie hemolityczne propano-1,2-diolu, przejawiające się zwiększonym wydalaniem bilirubiny z żółcią, opisano po dożylnym wlewie roztworu propano-1,2-diolu o stężeniu 10-procentowym i większym (Vaille i in. 1968).

U kotów narażanych przez 2 tygodnie drogą pokarmową na propano-1,2-diol w dawce 3600 mg/kg mc./dzień obserwowano hemolizę erytrocytów oraz wzrost liczby ciałek Heinsa w krwinkach czerwonych (wskaźnik uszkodzenia erytrocytów), (Weiss i in. 1992).

Wzrost liczby ciałek Heinza i zmniejszenie liczby erytrocytów obserwowano także u kociąt i dojrzałych kotów otrzymujących propano-1,2-diol odpowiednio w dawce 3000 lub 1400 mg/kg mc./dzień (Bauer i in. 1992).

W przypadku jednorazowego naniesienia propano-1,2-diolu na skórę zwierząt doświadczalnych nie wykazano działania drażniącego związku (Browning 1965). Objawy podrażnienia od niewielkiego do umiarkowanego, a tylko w niektórych przypadkach nasilonego podrażnienia w miejscu iniekcji, utrzymujące się u kilku zwierząt do 72 h wystąpiły po podskórnym wstrzyknięciu 0,25 ml/kg wodnych roztworów propano-1,2-diolu o stężeniach od powyżej 0 do 100% (Brown, Kasson 1984).

Naniesienie na skórę królików rasy białej Nowozelandzkiej propano-1,2-diolu w ilości

0,52 g spowodowało niewielkie lub zerowe podrażnienia po 72 h (Clark i in. 1979).

Nanoszenie nierozcieńczonego propano-1,2-diolu na skórę królików i świnek morskich przez 10 dni spowodowało niewielkie zaczerwienienie i minimalny obrzęk skóry tylko u świnek morskich, co świadczy o słabym działaniu drażniącym związku również w warunkach powtarzanej aplikacji (Wahlberg, Nilsson 1984).

Stosując różne techniki uczulania, m.in. test maksymalizacji, nie stwierdzono działania uczulającego propano-1,2-diolu u świnek morskich (Kero, Hannuksela 1980).

Szybko ustępujące cechy niewielkiego podrażnienia oka zaobserwowano po wkropleniu do worka spojówkowego oka królika 0,1 ml nierozcieńczonego propano-1,2-diolu (Walberg 1983).

**Tabela 1.**

**Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) po narażeniu zwierząt doświadczalnych różnymi drogami (HSDB 2015; Toxicological... 1997; Werley i in. 2011)**

Gatunek/szczep zwierząt	Droga narażenia	Wartości LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub>
Szczur	<i>per os</i>	20 000 mg/kg mc.
Szczur	<i>per os</i>	21 000 ÷ 33 700 mg/kg mc.
Szczur	<i>per os</i>	22 000 mg/kg mc.
Mysz	<i>per os</i>	24 000 mg/kg mc.
Mysz	<i>per os</i>	24 900 mg/kg mc.
Mysz	<i>per os</i>	23 900 ÷ 31800 mg/kg mc.
Świnka morska	<i>per os</i>	19 000 mg/kg mc.
Świnka morska	<i>per os</i>	19 700 mg/kg mc.
Świnka morska	<i>per os</i>	18 400 ÷ 19 600 mg/kg mc.
Pies	<i>per os</i>	22 000 mg/kg mc.
Pies	<i>per os</i>	19 000 mg/kg mc.
Królik	<i>per os</i>	18 000 mg/kg mc.
Królik	dermalna	20 800 mg/kg mc.
Pies	dożylna	26 000 mg/kg mc.
Mysz	dożylna	6630 mg/kg mc.
Szczur	dożylna	6423 mg/kg mc.
Królik	dożylna	3099 mg/kg mc.
Pies	dożylna	26 000 mg/kg mc.
Świnka morska	dootrzewnowa	9256 mg/kg mc.
Szczur	dootrzewnowa	6660 mg/kg mc.
Mysz	dootrzewnowa	9718 mg/kg mc.
Mysz	podskórna	17 370 mg/kg mc.
Szczur	podskórna	22 500 mg/kg mc.
Szczur	inhalacyjna (aerazol)	> 44 900 mg/m <sup>3</sup> (> 44,9 mg/l)
Szczur	inhalacyjna	317 000 mg/m <sup>3</sup> /2 h (317 mg/l/2 h)

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

### Toksyczność podprzewlekła

Część wyników badań, opisanych w tym rozdziale oraz w rozdziale „Toksyczność ostra i podostra”, zestawiono w tabelach 2. i 3.

Na podstawie tych danych wynika, że propano-1,2-diol w opisanych warunkach narażenia charakteryzował się małą toksycznością układową dla zwierząt doświadczalnych. Wprawdzie w niektórych doniesieniach opisano: zmniejszenie aktywności dehydrogenazy sorbitolu (SDH), gamma-glutamylotransferazy (GGT), zmniejszenie masy nerek lub zmiany w nabłonku oddechowym polegające na zwiększeniu liczby komórek kubkowych (Suber i in. 1989), to jednak wyniki innych badań nie potwierdziły działania uszkadzającego propano-1,2-diolu na: nerki, wątrobę i układ oddechowy zwierząt doświadczalnych (Robertson i in. 1947; Gaunt i in. 1972; OMS 1976; Weil i in. 1971).

Podobnie jak w warunkach narażenia ostrego na propano-1,2-diol (Vaille i in. 1968), również w warunkach narażenia podostrego i przewlekłego (Ahluwalia i in. 1980; Vaille i in. 1971; Weil i in. 1971; Suber i in. 1989) opisano zmiany składu krwi obwodowej, szczególnie po podaniu propano-1,2-diolu w większych dawkach lub stężeniach. W badaniu histopatologicznym nie ujawniono jednak cech uszkodzenia szpiku kostnego i śledziony (Weil i in. 1971), a obserwowane zaburzenia wiązano z wpływem na obraz krwi obwodowej propano-1,2-diolu będącym prawdopodobnie następstwem zaburzeń potencjałów bioelektrycznych błony erytrocytów (Ahluwalia i in. 1980).

Wyniki uzyskane z badań wskazują, że mogą być różnice gatunkowe we wpływie propano-1,2-diolu na badane parametry krwi obwodowej. U szczurów, w wyniku 2-letniego pokarmowego narażenia na propano-1,2-diol

w dawce 2500 mg/kg mc./dzień, nie stwierdzono zmian badanych parametrów krwi obwodowej, w przeciwieństwie do kotów i psów (Gaunt i in. 1972).

W warunkach in vivo badano wpływ propano-1,2-diolu podanego drogą pokarmową na błonę śluzową jelita cienkiego szczurów (Morshed i in. 1991). Szczurom podawano propano-1,2-diol w dawce 2942 mg/kg mc. przez 10 ÷ 30 dni. Aktywność badanych enzymów jelita cienkiego (sacharaza, laktaza) i gamma-glutamylotransferazy wykazywały tendencję wzrostową po 10 dniach od narażenia. Wchłanianie D-glukozy i wapnia było zwiększone po 10 dniach od narażenia.

Po 20 i 30 dniach od narażenia stwierdzano zwiększoną wchłanianość: D-glukozy, glicyny, kwasu L-asparaginowego, L-lizyny i wapnia. Nie wykazano uszkodzenia struktury powierzchni jelita (Morshed i in. 1991a).

### Narażenie drogą oddechową

Werley i in. (2011) przeprowadzili 28-dniowe badania narażenia inhalacyjnego zwierząt na aerozol propano-1,2-diolu (glikol propylenowy). Badaniom poddano psy rasy Beagle (22 samce i 22 samice) i szczury szczepu Sprague-Dawley (165 samic i 165 samców).

Psy narażano drogą dotchawiczą na aerozol propano-1,2-diolu o stężeniu 5 mg/l (5000 mg/m<sup>3</sup>)/dzień w różnych przedziałach czasu. Stężenie i czas narażenia tak dobrano, żeby w płucach były zdeponowane następujące dawki związku: 3; 6; 18 lub 60 mg/kg mc./dzień. Na podstawie dawek wchłoniętych autorzy badań wyodrębnili 4 grupy narażenia na propano-1,2-diol: grupę o małym narażeniu, dwie grupy o średnim narażeniu i grupę o największym narażeniu. Czas narażenia w pierwszych 3 grupach wynosił 3 ÷ 31 min, natomiast w grupie o największym narażeniu związek podawano 2 razy dziennie przez 37 ÷ 49 min.

U samic psów z grup o największym narażeniu (wchłonięte dawki wynosiły w przybliżeniu 18 oraz 60 mg/kg mc./dzień) zanotowano zmniejszenie: stężenia hemoglobiny, liczby erytrocytów i hematokrytu. Podobne zmiany w obrazie krwi obwodowej, lecz nieistotne statystycznie, wystąpiły u samców psów. Na podstawie wyników badania histopatologicznego nie stwierdzono uszkodzenia tkanek: płuc, nerek i wątroby. Autorzy badań przyjęli dawkę 6,0 mg/kg mc./dzień za wartość NOAEL dla toksyczności układowej (Werley i in. 2011).

Szczury narażano donosowo na aerozol propano-1,2-diolu o stężeniu 30 mg/l (30 000 mg/m<sup>3</sup>)/dzień w różnych przedziałach czasu. Stężenie i czas narażenia tak dobrano, żeby w płucach były zdeponowane następujące dawki związku: 7,2; 21,6; 72,0 i 216 mg/kg mc./dzień. Na podstawie dawek wchłoniętych autorzy badań wyodrębnili 4 grupy narażenia na propano-1,2-diol: grupę o małym narażeniu (30 000 mg/m<sup>3</sup>/4 min/dzień), 2 grupy o średnim narażeniu (30 000 mg/m<sup>3</sup>/12 lub 40 min/dzień) i grupę o największym narażeniu (30000 mg/m<sup>3</sup>/120 min/dzień). U szczurów z 2 grup o największym narażeniu (zdeponowane w płucach dawki związku wynosiły 72,0 i 216 mg/kg mc./dzień) obserwowano podrażnienie oczu i podrażnienie nosa przejawiające się niewielkim krwawieniem z nosa. W badaniu histopatologicznym stwierdzono niewielką metaplastję krtaniową, charakterystyczną dla szczurów narażanych drogą inhalacyjną. U zwierząt badano: czynność płuc, masę ciała, ilość przyjmowanego pokarmu oraz krew obwodową. Przeprowadzono badania: oftalmoskopowe, elektrokardiograficzne, biochemiczne w surowicy krwi, analizę moczu, sekcyjne, histopatologiczne i toksykokinetyczne. U szczurów w 7. dniu narażenia wystąpiło niewielkie krwawienie z nosa, a między 1. i 3. dniem

u samic i samców zanotowano 5- ÷ 10-procentowe zmniejszenie masy ciała. Przewidywane przyrosty masy ciała zwierząt narażanych stwierdzono 7 dni po narażeniu, tak jak w przypadku zwierząt w grupach kontrolnych. Pod koniec okresu narażenia stężenia propano-1,2-diolu w płucach zwiększały się proporcjonalnie do dawki. Nie obserwowano przypadków padnięć zwierząt.

W przypadku szczurów, wyznaczona przez autorów wartość NOAEL dla toksyczności układowej wynosiła 20 mg/kg mc./dzień (Werley i in. 2011).

W badaniach podchronicznych na szczurach Sprague-Dawley (obu płci) narażanych donosowo na aerozol propano-1,2-diolu o stężeniach: 158,6; 998 lub 2198 mg/m<sup>3</sup> (51; 321 lub 707 ppm) przez 90 dni, 5 dni/tydz., 6 h/dzień oceniano jego wpływ na badane układy i narządy (Suber i in. 1989). Szczury podzielono na 4 grupy: grupę kontrolną i 3 grupy narażane na propano-1,2-diol. Każda grupa liczyła po 19 samic i 19 samców.

U szczurów narażanych na propano-1,2-diol o stężeniu 158 mg/m<sup>3</sup> (51 ppm) nie stwierdzono uszkodzenia kanalików nerkowych i niekorzystnego wpływu narażenia na nerki. Propano-1,2-diol o stężeniu 158 mg/m<sup>3</sup> spowodował u zwierząt przekrwienie jamy nosowej, lecz nie wpływał na parametry krwi i nie zaburzał czynności układu krwiotwórczego samic i samców. Nie wpływał także na masę ciała samic.

Propano-1,2-diol o stężeniu 998 mg/m<sup>3</sup> (321 ppm) spowodował: zmiany w obrazie krwi obwodowej (zmniejszenie liczby leukocytów oraz limfocytów u samic), zmniejszenie aktywności dehydrogenazy sorbitolu (SDH) i gamma-glutamylotransferazy (GGT) i zmniejszenie masy ciała u samic, a także zmiany w nabłonku oddechowym polegające na zwiększeniu liczby komórek kubkowych oraz zmniejszenie masy nerek u samic i sam-

ców. Propano-1,2-diol o największym stężeniu 2198 mg/m<sup>3</sup> (707 ppm) nie spowodował zmian w: wątrobie, śledzionie i układzie limforetikularnym, natomiast zmniejszył stężenie hemoglobiny i obniżał liczbę leukocytów (tab. 2.), (*Suber* i in. 1989).

Narażanie przez 18 miesięcy szczurów białych (30 sztuk narażanych i 30 sztuk w grupie kontrolnej) na pary propano-1,2-diolu o stężeniach 171 ÷ 348 mg/m<sup>3</sup> (55 ÷ 112 ppm) nie spowodowało zmian w badanych narządach (nerkach, wątrobie i śledzionie). Nie miało również wpływu na rozrodczość oraz czynność układu oddechowego zwierząt (*Robertson* i in. 1947). U szczurów narażanych na propano-1,2-diol o stężeniu 348 mg/m<sup>3</sup> obserwowano, w porównaniu do szczurów w grupach kontrolnych, wzrost przyrostu masy ciała o 50%. W doświadczeniu tym stężenie 348 mg/m<sup>3</sup> propano-1,2-diolu przyjęto za wartość NOAEC dla skutków układowych dotyczących układu: pokarmowego, oddechowego i rozrodczego (tab. 2.).

Podobnie narażanie 29 małp makak rezus (*Macaca mulatta*) na pary propano-1,2-diolu o stężeniach 10 ÷ 348 mg/m<sup>3</sup> (32 ÷ 112 ppm) przez 13 miesięcy nie spowodowało zmian w badanych narządach zwierząt: nerkach, wątrobie, żołądku i śledzionie. Narażenie to nie miało również wpływu na czynność układu oddechowego oraz masę ciała zwierząt (*Robertson* i in. 1947). Zwiększenie stężenia hemoglobiny wystąpiło u zwierząt narażanych na propano-1,2-diol o stężeniu 348 mg/m<sup>3</sup>, które przyjęto za wartość LOAEC dla tego skutku. Spośród 29 małp narażanych, 13 małp padło albo zostało zabitych z powodu chorób rozwijających się podczas doświadczenia, lecz nie związanych z narażeniem na propano-1,2-diol. W doświadczeniu tym wartość NOAEC dla skutków układowych dotyczących układów: pokarmowego, oddechowego i biochemicznych parametrów krwi, przyjęto na poziomie 348 mg/m<sup>3</sup> (tab. 2.).

### **Narażenie drogą pokarmową**

W 2-letnim badaniu histopatologicznym narządów wewnętrznych szczurów, narażanych drogą pokarmową na propano-1,2-diol w dawce 2500 mg/kg mc./dzień (w paszy), nie stwierdzono zmian w: mięśniu sercowym, wątrobie, nerkach ani nie wykazano wpływu narażenia na ich czynności. Nie stwierdzono także zmian żadnego badanego parametru we krwi obwodowej oraz wpływu na badane parametry układu oddechowego (*Gaunt* i in. 1972). W doświadczeniu tym wartość NOAEL dla skutków układowych przyjęto na poziomie 2500 mg/kg mc./dzień.

Kotom obu płci (5 ÷ 6 sztuk w każdej grupie) podawano paszę zawierającą 12% propano-1,2-diolu (co odpowiadało dawce 1600 mg/kg mc./dzień) przez 35 dni lub paszę zawierającą 41% propano-1,2-diolu (8000 mg/kg/dzień) przez 22 dni (*Christopher* i in. 1989a; 1989b; 1990). Propano-1,2-diol podany w mniejszej dawce nie spowodował żadnych klinicznych objawów zatrucia u narażanych kotów. U kotów otrzymujących dawkę 8000 mg/kg/dzień propano-1,2-diolu obserwowano zmniejszoną aktywność ruchową i niezborną ruchową od niewielkiej do umiarkowanej. U tych kotów stwierdzono również wysoki (44-krotnie większy w porównaniu z kotami w grupie kontrolnej) poziom D-mleczanu, który wskazuje na glikolizę beztlenową. Wyznaczona w tym badaniu wartość NOAEL dla skutku neurotoksycznego propano-1,2-diolu wynosiła 1600 mg/kg mc./dzień, a wartość LOAEL – 8000 mg/kg mc./dzień (tab. 3.).

Zaburzeń czynności nerek nie zanotowano u kotów karmionych paszą zawierającą dawkę 1600 mg/kg mc./dzień propano-1,2-diolu (*Christopher* i in. 1989a; 1989b; 1990). Kiedy dawkę związku zwiększono do 8000 mg/kg mc./dzień i podawano ją przez 3 tygodnie, u kotów rozwinął się średniego stopnia wielomocz i wzrost zapotrzebowania na wodę

(nadmierne pragnienie). U kotów otrzymujących dawkę 1600 mg/kg mc./dzień propano-1,2-diolu stwierdzono ponadto wzrost liczby ciałek Heinza w erytrocytach (wskaźnik uszkodzenia erytrocytów). Zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego wystąpiło u kotów, które otrzymały dawkę 8000 mg/kg mc./dzień propano-1,2-diolu (*Christopher* i in. 1989a; 1989b).

Zmniejszenie masy ciała o 41% odnotowano u szczurów otrzymujących dożołądkowo dawkę 2942 mg/kg mc. propano-1,2-diolu przez 10 dni, podczas gdy u szczurów narażanych przez 20 ÷ 30 dni stwierdzono zwiększenie masy ciała (*Morshed* i in. 1991a).

Na podstawie wyników 2-letnich badań na psach wykazano, że narażenie na propano-1,2-diol w dawce 2000 mg/kg mc./dzień nie spowodowało żadnych szkodliwych następstw

w opisanych warunkach doświadczalnych. Związek nie spowodował działania: nefrotoksycznego, hepatotoksycznego ani nie wpłynął na masę ciała zwierząt. Nie obserwowano także zmian w obrazie krwi obwodowej. Narażenie na propano-1,2-diol w dawce większej (5000 mg/kg mc./dzień) spowodowało u psów: istotną statystycznie hemolizę erytrocytów, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz zmniejszenie całkowitej liczby erytrocytów (*Weil* i in. 1971).

### Narażenie drogą dermalną

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano wyników badań dotyczących wpływu narażenia przewlekłego na propano-1,2-diol (glikol propylenowy) drogą dermalną.

**Tabela 2.**

**Zależność skutków od wielkości narażenia inhalacyjnego zwierząt na propano-1,2-diol (glikol propylenowy)**

Gatunek/ szczep (liczba zwierząt)	Stężenie/ warunki narażenia	Wartości NOAEL i LOAEL	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur, biały (30 narażanych i 30 w grupie kontrolnej)	171 ÷ 348 mg/m <sup>3</sup> , (55 ÷ 112 ppm) 18 miesięcy, związek w postaci pary	NOAEC: 348 mg/m <sup>3</sup>	po narażeniu na związek o stężeniu 348 mg/m <sup>3</sup> dla toksyczności układowej nie stwierdzono: zmian w badanych narządach (nerkach, wątrobie, śledzionie), wpływu na rozrodczość oraz zaburzeń czynności układu oddechowego; u zwierząt narażanych, w porównaniu do zwierząt kontrolnych, obserwowano wzrost przyrostu masy ciała o 50%	<i>Robertson</i> i in. 1947
Małpa makak rezus, 29 sztuk	10 ÷ 348 mg/m <sup>3</sup> , (32 ÷ 112 ppm) 13 miesięcy, związek w postaci pary	NOAEC: 348 mg/m <sup>3</sup> LOAEC: 348 mg/m <sup>3</sup>	po narażeniu na związek o stężeniu 348 mg/m <sup>3</sup> dla toksyczności układowej nie stwierdzono: zmian w badanych narządach (żołądku, nerkach, wątrobie, śledzionie), zaburzeń czynności układu oddechowego oraz wpływu na masę ciała; LOAEL: 348 mg/m <sup>3</sup> wzrost stężenia hemoglobiny; spośród 29 małp padło 13 małp albo zostało zabitych z powodu chorób rozwijających się podczas doświadczenia, ale niezwiązanych z narażeniem na związek	

cd. tab. 2.

Gatunek/ szczep (liczba zwierząt)	Stężenie/ warunki narażenia	Wartości NOAEL i LOAEL	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague- -Dawley, obu płci, 19 samic i 19 samców, grupa kontrolna	15 ÷ 2198 mg/m <sup>3</sup> (51 ÷ 707 ppm) przez 90 dni, 5 dni/tydz., 6 h/ dzień, związek w postaci aerozolu	158 mg/m <sup>3</sup> ; NOAEL: 2198 mg/m <sup>3</sup> ; LOAEL: 158 mg/m <sup>3</sup>	NOAEL: 158 mg/m <sup>3</sup> nie stwierdzono zmian w obrazie krwi obwodowej u samic i sam- ców ani wpływu na nerki i masę ciała u samic; NOAEL: 2198 mg/m <sup>3</sup> brak zmian w wątro- bie; LOAEL: 158 mg/m <sup>3</sup> przekrwienie jamy nosowej; LOAEL: 998 mg/m <sup>3</sup> dla następujących skutków: zmiany w obrazie krwi obwodo- wej: zmniejszenie liczby leukocytów i limfocytów u samic, zmniejszenie aktyw- ności dehydrogenazy sorbitolu (SDH) i gamma-glutamylotransferazy (GGT), zmniejszenie: masy nerek i masy ciała u samic, zmiany w nabłonku oddechowym polegające na zwiększeniu liczby komórek kubkowych; NOAEL: 2198 mg/m <sup>3</sup> brak wpływu na śledzionę i układ limforetikularny; LOAEL: 2198 mg/m <sup>3</sup> zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów; brak zależności dawka-skutek w przypad- ku erytrocytów u samców szczura	<i>Suber</i> i in. 1989

**Tabela 3.**  
**Zależność skutków od wielkości narażenia zwierząt na propano-1,2-diol (glikol propylenowy)**  
**drogą pokarmową**

Gatunek/ szczep (liczba zwierząt)	Dawka/warunki narażenia	Wartości NOAEL i LOAEL	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy CD-1	1000 mg/kg mc./dzień przez 5 dni, raz dzien- nie, podanie w wodzie sondą do żołądka	NOAEL: 1000 mg/kg mc./dzień	nie stwierdzono wpływu na rozrodczość	<i>Kavlock</i> i in. 1987
Kot	3600 mg/kg mc./dzień przez 14 dni, podanie z paszą	LOAEL: 3600 mg/kg mc./dzień	hemoliza erytrocytów, wzrost liczby ciałek Heinza (wskaźnik uszkodzenia erytrocytów), zmniejszenie stężenia haptoglobiny w surowicy (czuły marker hemolizy)	<i>Weiss</i> i in. 1992
Kot (5 ÷ 6 sztuk, obu płci)	1600 mg/kg mc./dzień przez 22 ÷ 35 dni, podanie z paszą	NOAEL: 1600 mg/kg mc./dzień, LOAEL: 8000 mg/kg mc./dzień	NOAEL: 1600 mg/kg mc./dzień dla skutków neurotoksycznych; LOAEL: 8000 mg/kg mc./ dzień dla skutków neurotoksycznych; stwierdzono: nieźborność ruchową, depresję ośrodkowego układu nerwowego, obniżenie aktywności ruchowej	<i>Christopher</i> i in. 1990; <i>Christopher</i> i in. 1989a; 1989b
Myszy Swiss CD-1	10118 mg/kg mc./dzień przez 15 ÷ 18 tyg. codziennie, podanie w wodzie sondą do żołądka	NOAEL: 10118 mg/kg mc./dzień	nie stwierdzono wpływu na rozrodczość	NTP 1985

cd. tab. 3.

Gatunek/ szczep (liczba zwierząt)	Dawka/warunki narażenia	Wartości NOAEL i LOAEL	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy Swiss CD-1	10118 mg/kg mc./dzień przez 15 ÷ 18 tyg. codziennie, podanie w wodzie sondą do żołądka	NOAEL: 10118 mg/kg mc./dzień	nie stwierdzono wpływu na rozwój potomstwa	NTP 1985
Szczur	2500 mg/kg mc./dzień przez 2 lata, podanie z paszą	NOAEL: 2500 mg/kg mc./dzień	w badaniu patomorfologicznym i histopatologicznym nie stwierdzono: zmian w mięśniu sercowym, w wątrobie, nerkach, a także zaburzeń czynności badanych narządów, zmian w obrazie krwi obwodowej oraz wpływu na badane parametry układu oddechowego	<i>Gaunt</i> i in. 1972
Pies	2000 ÷ 5000 mg/kg mc./dzień przez 2 lata, podanie z paszą	NOAEL: 2000 mg/kg mc./dzień LOAEL: 5000 mg/kg mc./dzień	NOAEL: 2000 mg/kg mc./dzień brak zmian w obrazie krwi obwodowej; LOAEL: 5000 mg/kg mc./dzień dla zmian w obrazie krwi obwodowej: obniżenie liczby erytrocytów, poziomu hemoglobiny i hematokrytu; NOAEL: 5000 mg/kg mc./dzień (nerki, wątroba i masa ciała)	<i>Weil</i> i in. 1971

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

W badaniach w warunkach *in vitro* nie stwierdzono aktywności mutagennej propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) u testowanych szczepów bakterii *Salmonella* Typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538, z zastosowaniem lub bez udziału frakcji mikrosomalnej S-9 z wątroby szczura (*Clark* i in. 1979; *Pfeiffer, Dunkelberg* 1980).

Na podstawie wyników badania wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajników chomika chińskiego i aberracji chromosomalnych w fibroblastach człowieka nie wykazano aktywności mutagennej propano-1,2-diolu (*Abe, Sasaki* 1982). Wynik ujemny uzyskano także w badaniach w warunkach *in vitro*, w teście uszkodzenia DNA przeprowadzonym na komórkach płuc chomika chińskiego (*Swenberg* i in. 1976).

### Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań na temat działania rakotwórczego propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) u ludzi po narażeniu drogą: pokarmową, dermalną i inhalacyjną.

U myszy szczepu Swiss, którym przez 120 tygodni aplikowano na skórę dawki 2 mg propano-1,2-diolu 2 razy w tygodniu, nie stwierdzono wzrostu liczby przypadków nowotworów (*Stenback, Shubik* 1974).

U szczurów otrzymujących przez 2 lata z paszą dawki propano-1,2-diolu od powyżej 0 do 2500 mg/kg mc./dzień nie stwierdzono wzrostu liczby nowotworów (*Gaunt* i in. 1972).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań na temat działania rakotwórczego propano-1,2-diolu na zwierzęta narażane drogą inhalacyjną.



Z przedstawionych danych wynika, że propano-1,2-diol nie wykazuje działania rakotwórczego na zwierzęta.

Organizacje międzynarodowe nie klasyfikują propano-1,2-diolu pod kątem działania rakotwórczego.

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań na temat wpływu propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) na rozrodczość ludzi narażanych drogą: inhalacyjną, pokarmową i dermalną.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na białych szczurach, narażanych drogą inhalacyjną w sposób ciągły na propano-1,2-diol o stężeniach  $171 \div 348 \text{ mg/m}^3$  ( $55 \div 112 \text{ ppm}$ ) przez 18 miesięcy, nie wykazano działania embriotoksycznego oraz wpływu związku na przeżywalność potomstwa (Robertson i in. 1947).

Dostępne wyniki badań na zwierzętach dotyczą narażenia na propano-1,2-diol podawany głównie drogą pokarmową. Ciężarnym samicom myszy Swiss podawano dawkę propano-1,2-diolu  $10\ 000 \text{ mg/kg mc./dzień}$  przez 5 dni, między 8. ÷ 12. dniem ciąży (Kavlock i in. 1987). Propano-1,2-diol nie powodował zaburzeń rozwoju prenatalnego ani wczesnego rozwoju postnatalnego oraz nie wpływał na przeżywalność osesków w okresie pierwszych 3 dni po urodzeniu (Kavlock i in. 1987).

Nie obserwowano działania teratogennego propano-1,2-diolu na zarodki kur rasy Leghorn po wstrzyknięciu substancji o objętości  $0,05 \text{ ml}$  przed inkubacją lub w 4. dniu inkubacji (Gebhardt 1986).

W innym badaniu stwierdzono, w zależności od wielkości dawki związku, wystąpienie zwiększonej częstości zniekształceń dużego palca stopy brojlerów, którym podawano pa-

sze z dodatkiem 10% propano-1,2-diolu (Bowen, Woldroup 1968). W grupie 168 narażanych ptaków zmiany te wystąpiły u 57, a w grupie kontrolnej u 9, spośród 168 ptaków (Bowen, Woldroup 1968).

Wpływ propano-1,2-diolu na rozrodczość badano u myszy szczepu Swiss (CD-1), (NTP 1985). Propano-1,2-diol podawano z wodą pitną w dawkach: 0; 1819; 4796 lub  $10\ 118 \text{ mg/kg mc./dzień}$  (dawkę obliczono na podstawie spożytej wody). Zwierzęta narażano tydzień przed kojarzeniem i przez 14 tygodni w okresie kojarzenia. Badano liczebność miotu i ogólny rozwój potomstwa. Pod koniec okresu kojarzenia rozdzielano samice i samce. Samice trzymano osobno przez cały okres karmienia młodych. Propano-1,2-diol nie wpływał na: rozrodczość, liczebność miotu, wielkość i masę ciała osesków oraz nie wpływał na stosunek płci nowo narodzonych. Nie została zaburzona zdolność reprodukcyjna potomstwa matek otrzymujących największą dawkę propano-1,2-diolu.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych wykazano, że propano-1,2-diol nie wykazuje działania fetotoksycznego ani teratogennego i nie wpływa na rozrodczość, jeżeli był podawany w dawkach nietoksycznych dla matek. Wprawdzie u ptaków zanotowano zależny od wielkości dawki wzrost częstości występowania zniekształceń dużego palca stopy brojlerów, jednakże dane te są niewystarczające, aby uznać propano-1,2-diol za czynnik teratogeny.

Wyznaczone doświadczalnie wartości NOAEL propano-1,2-diolu dla jego wpływu na rozrodczość wynoszą:  $348 \text{ mg/m}^3$  (szczury),  $10\ 118 \text{ mg/kg mc./dzień}$  (myszy) oraz dla wpływu na rozwój potomstwa  $10\ 118 \text{ mg/kg mc./dzień}$  (myszy).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Propano-1,2-diol (glikol propylenowy) wchłania się z układu pokarmowego po narażeniu drogą pokarmową bardzo szybko. Maksymalne stężenie propano-1,2-diolu w osoczu ludzi jest osiągnięte w ciągu 1 h po narażeniu (Yu i in. 1985).

Na podstawie wyników badań na szczurach wykazano, że wchłanianie propano-1,2-diolu z płuc w wyniku inhalacyjnego narażenia na aerozol (badanie 28-dniowe) zachodziło bardzo szybko, a równowaga między powietrzem pęcherzykowym a krwią włosniczkową była osiągnięta w krótkim czasie (Werley i in. 2011). U zwierząt narażanych nie zanotowano kumulowania się propano-1,2-diolu

w osoczu między 1. a 27./28. dniem po powtarzającym codziennym narażeniu na aerozol. W przypadku szczurów narażanych na dawkę związku wynoszącą 7,2 mg/kg mc./dzień stężenia propano-1,2-diolu w płucach i w osoczu były powyżej granicy oznaczalności metody (do 240 min); maksymalne stężenie występowało krótko, a osiągnięte było pod koniec narażenia inhalacyjnego (4 min narażenia). W przypadku szczurów narażanych na dawkę 216 mg/kg mc./dzień, stężenia propano-1,2-diolu w płucach i w osoczu były powyżej granicy oznaczalności metody (aż do 600 min). Maksymalne stężenie występowało krótko, a było osiągnięte pod koniec narażenia inhalacyjnego (120 min narażenia), (Werley i in. 2011).

Przenikanie propano-1,2-diolu przez warstwę rogową naskórka brzucha samców szczura Wistar badano w warunkach in vitro (Takeuchi i in. 1993; 1995). Oceniano zdolność przenikania propano-1,2-diolu albo jego mieszaniny z kwasem oleinowym. Po naniesieniu propano-1,2-diolu na skórę na 2 h nie

stwierdzono obecności związku w skórze. Gdy naniesiono na skórę szczurów propano-1,2-diol łącznie z 0,15 M kwasem oleinowym, stwierdzano w skórze obecność propano-1,2-diolu dopiero po 30-minutowej aplikacji (Takeuchi i in. 1993). Kwas oleinowy ułatwiał przenikanie propano-1,2-diolu przez skórę.

Badanie wchłaniania propano-1,2-diolu przez skórę przeprowadzono u pacjentów z II i III stopniem poparzenia ponad 20% powierzchni skóry. Pacjentów badano przez 30 miesięcy (Kulick i in. 1985). Preparat sulfadiazyny zawierający propano-1,2-diol nanoszono na skórę na okres 3 ÷ 7 dni. W surowicy i w moczu oznaczano poziomy propano-1,2-diolu, który stwierdzono w surowicy 24 z 45 badanych pacjentów, a w moczu u 40 z 45 pacjentów. Średnie poziomy propano-1,2-diolu w surowicy pacjentów, którzy przeżyli, wynosiły 0,08 mg/ml (0 ÷ 1,3 mg/ml), natomiast w przypadku pacjentów, którzy zmarli, poziomy te wynosiły średnio 0,82 mg/ml (0 ÷ 9,8 mg/ml). Oznaczone poziomy propano-1,2-diolu były skorelowane z wielkością powierzchni poparzonej (Kulick i in. 1985).

Po dożylnym podaniu propano-1,2-diolu stwierdzono, że pozorna objętość dystrybucji związku u królików wynosi 554 ml/kg mc., co wskazuje, że u królików związek jest prawdopodobnie rozmieszczony w całkowitej przestrzeni wodnej organizmu (Yu, Sawchuk 1987). Zbliżoną wielkość dystrybucji propano-1,2-diolu stwierdzono także u ludzi (Demey i in. 1988).

### Metabolizm i wydalanie

Na podstawie wyników badań doświadczalnych przeprowadzonych na ssakach wykazano, że metabolizm propano-1,2-diolu (glikolu

propylenowego) może przebiegać dwiema alternatywnymi drogami (Christopher i in. 1990; Huff 1961; Miller, Bazzano 1965; Morshed i in. 1989; 1991b; Ruddick 1972; Yu, Sawchuk 1987). Główny szlak metaboliczny polega na utlenianiu propano-1,2-diolu przez dehydrogenazę alkoholową (ADH) do aldehydu, a następnie do mleczanu. Druga droga metaboliczna polega na ufosforylowaniu związku do 1-fosforanu propano-1,2-diolu. W obu przypadkach końcowymi produktami są pirogronian lub mleczan, które mogą zostać wykorzystane jako źródło energii w cyklu kwasów trójkarboksylowych lub posłużyć do syntezy glukozy, a następnie glikogenu (Christopher i in. 1990; Huff 1961; Miller, Bazzano 1965; Morshed i in. 1989; 1991b; Ruddick 1972).

Na podstawie wyników badań na królikach stwierdzono, że klirens wątrobowy propano-1,2-diolu stanowi  $9 \div 15\%$  przepływu krwi przez wątrobę, co wskazuje, że szybkość wychwytu propano-1,2-diolu przez wątrobę z krążącej krwi może być czynnikiem ograniczającym szybkość jego metabolizmu (Yu, Sawchuk 1987).

Na podstawie wyników badań na ludziach i zwierzętach doświadczalnych wykazano, że nerki są podstawową drogą wydalania propano-1,2-diolu z organizmu (Morshed i in. 1988; Demey i in. 1988). Na podstawie wyników badań na psach wykazano, że  $12 \div 45\%$  podanej dawki związku zostało wydalone z moczem w postaci niezmetabolizowanego związku, natomiast około  $1/3$  podanej dawki zostało wydalone z moczem w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (Ruddick 1972). U szczurów po dożołądkowym podaniu związku, w ciągu pierwszej doby wydaleni z moczem uległo  $75\%$  podanej dawki (Morshed i in. 1988).

Po wprowadzeniu do żołądka szczurom propano-1,2-diolu wykazano, że zarówno bez, jak i w obecności uprzednio podanego pirazo-

lu eliminacja związku z krwi jest procesem kinetycznym I rzędu (Morshed i in. 1988). Kinetyka eliminacji propano-1,2-diolu z krwi mierzona czasem jego wydalania i wielkością klirensu nerkowego jest procesem ulegającym saturacji, którą stwierdzono po podaniu szczurom związku *per os* w dawce 2940 mg/kg mc. Wyliczone dla szczurów wskaźniki aktywności metabolicznej  $K_m$  i  $V_{max}$  wynosiły odpowiednio: 17,86 i 8,3 mmol/kg mc./h (630 mg/kg mc./h), co dla człowieka o masie ciała 70 kg jest równoważne wydaleni propano-1,2-diolu w dawce 1,06 kg/dzień (Morshed i in. 1988).

Podobne wartości otrzymano w badaniach na królikach po dożylnym podaniu propano-1,2-diolu. Wyliczona wartość  $V_{max}$  z krwi wynosiła 14,9 mg/min/kg, czyli 894 mg/h/kg (Yu, Sawchuk 1987).

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach na królikach wykazano, że klirens nerkowy propano-1,2-diolu jest niezależny od wielkości dawki, a ponadto związek ulega częściowej wtórnej absorpcji w kanalikach nerkowych (Yu, Sawchuk 1987). Wyliczony dla ludzi okres połowicznego usunięcia związku z krwi, po wielokrotnym podaniu doustnym lub wlewie dożylnym wynosił  $4 \div 5$  h (Demey i in. 1988). Klirens całkowity wynosił około 0,1 L/kg/h i był zależny od stężenia związku w osoczu (Yu i in. 1985). Z opisanych danych wynika, że propano-1,2-diol jest szybko wydalany i nie ulega kumulacji materialnej w organizmie ludzi i zwierząt (Morshed i in. 1988).

W warunkach szpitalnych badano wydalanie propano-1,2-diolu u pacjentów, którym nanoszono na skórę pośladków preparaty sulfadiazyny zawierające propano-1,2-diol na okres 37 dni. Podczas 30-miesięcznego okresu obserwacji u pacjentów przeprowadzono pomiary stężenia propano-1,2-diolu w surowicy i moczu (Kulick i in. 1985). Propano-1,2-diol stwierdzono w surowicy u 24 z 45 badanych pacjentów, a w moczu u 40 z 45 badanych

pacjentów. Średnie stężenia związku w moczu pacjentów, którzy przeżyli (a oparzenia nie były rozległe), wynosiły odpowiednio: 1,3 mg/ml (0 ÷ 17,9 mg/ml), a w moczu pacjentów, którzy zmarli (z powodu dużej powierzchni oparzeń) – 2,9 mg/ml (0 ÷ 23,0 mg/ml). Poziomy propano-1,2-diolu w moczu były skorelowane z wielkością powierzchni skóry, na którą naniesiono opatrunek (Kulick i in. 1985).

U 16 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w klinice neurologii, którym podawano 3 razy dziennie drogą doustną propano-1,2-diol w dawce 887 mg/kg mc. przez co najmniej 3 dni, w postaci preparatu zawierającego fenytoinę i etanol, oszacowany czas połowicznego rozpadu związku w organizmie wynosił 3,8 h (Yu i in. 1985).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) nie został wyjaśniony.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Badań dotyczących interakcji między propano-1,2-diolem (glikolem propylenowym) a preparatami medycznymi, które go zawierają, nie przeprowadzono.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na królikach wykazano, że propano-1,2-diol hamował usuwanie 8-chloroteofiliny i dimenhydranatu z krwi, ze względu na zmniejszenie metabolizmu obu leków (Walters i in. 1993).

Na podstawie wyników badań na szczurach wykazano nasilone działanie nasenne heksobarbitalu w obecności propano-1,2-diolu spowodowane konkurencją o enzymy metabolizujące lek (Dean, Stock 1974).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że takie leki, jak: valium, dilantin, nembital (Kellner, Bailey 1985), dihydrotachysterol (DHT)

(Arulanantham, Genel 1978), ketoconazole krem (Eun, Kim 1989) oraz enoximone (Huggon i in. 1990), których nośnikiem w leku jest propano-1,2-diol, mogą modyfikować skutki działania toksycznego związku. Wśród zaobserwowanych skutków działania toksycznego związku były: drgawki i nadpobudliwość (DHT), wzrost poziomów mleczanów w surowicy (valium, dilantin i nembital), wzrost osmolalności w surowicy (enoximone) oraz alergie skóry (ketoconazole krem). Wszystkie te negatywne skutki zostały przypisane działaniu propano-1,2-diolu, kiedy leki go zawierające były podawane pacjentom przez dłuższy czas. Odstawienie leków powodowało ustąpienie wymienionych objawów.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność obserwowanych skutków u narażonych zwierząt od wielkości narażenia na pro-

pano-1,2-diol (glikol propylenowy) zamieszczono w tabelach 2. i 3.

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

### Istniejące wartości NDS

Zestawienie wartości normatywów higienicznych propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 4. W takich państwach, jak: Australia, Kanada, Irlandia i Wielka Brytania, wartość dopuszczalnego stężenia (OEL) dla aerozolu propano-1,2-diolu ustalono na poziomie 10 mg/m<sup>3</sup>, a na Łotwie na poziomie 7 mg/m<sup>3</sup>. W państwach tych ustalono również jedną wartość dopuszczalnego stężenia zarówno dla par, jak i aerozolu propano-1,2-diolu; wartość zawiera się od 155 do 470 mg/m<sup>3</sup> (50 ÷ 150 ppm).

Grupa ekspertów holenderskich z Council's Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS 2015) zaproponowała wartość normatywu propano-1,2-diolu (pary i aerozol) na poziomie 50 mg/m<sup>3</sup>. Według GESTIS International Values 2015 w Holandii obowiązuje wartość OEL równa 7 mg/m<sup>3</sup>.

Grupa ekspertów holenderskich za podstawę wyliczenia wartości OEL przyjęła wartość NOAEL – 160 mg/m<sup>3</sup>, uzyskaną z badania przeprowadzonego na szczurach Sprague-Dawley narażanych na aerozol propano-1,2-diolu (podawany przez nos) o stężeniach: 158,6; 998 lub 2198 mg/m<sup>3</sup> (51; 321 lub 707 ppm) przez 90 dni (Suber i in. 1989). Propano-1,2-diol o stężeniu 158 mg/m<sup>3</sup> spowodował jedynie przekrwienie jamy nosowej, ale nie wpływał na składniki morfologiczne krwi i nie zaburzał czynności układu krwiotwórczego samic i samców. Nie wpływał także na masę ciała u samic. Wartość NOAEL wynoszącą 160 mg/m<sup>3</sup> podzielono przez współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (3) i uzyskano w przybliżeniu wartość OEL: 50 mg/m<sup>3</sup>.

W Polsce nie ustalono dotąd wartości dopuszczalnych stężeń dla propano-1,2-diolu.

**Tabela 4.**

**Wartości normatywów higienicznych propano-1,2-diolu (glikolu propylenowego) przyjęte w różnych państwach (GESTIS ... 2015)**

Państwo/organizacja/intytucja	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>
Australia	10 aerozol 475 (150) pary i aerozol	–
Kanada – Ontario	10 aerozol 155 (50) pary i aerozol	–
Holandia, DECOS	50 pary i aerozol	–
Niemcy	nie ustalono z powodu braku danych, grupa IIb	–
Irlandia	10 aerozol	–
Łotwa	470 (150) pary i aerozol 7	–
Nowa Zelandia	10 aerozol	–
Wielka Brytania	474 (150) pary i aerozol 10 aerozol	–
USA:	474 (150) pary i aerozol	–
– NIOSH	–	–
– OSHA	–	–
– ACGIH (2015)	nie ustalono	–
UE	nie ustalono	–

## Podstawy proponowanej wartości

Obserwacje kliniczne ludzi, którym podawano propano-1,2-diol (glikol propylenowy) jako rozpuszczalnik leków, wskazują na: słabe działanie narkotyczne związku, niewielkie działanie drażniące na skórę i spojówki oczu, szczególnie w warunkach przedłużonego narażenia oraz niewielkie działanie uczulające, głównie u osób nadwrażliwych.

Do wyliczenia wartości NDS uwzględniono dane pochodzące z pracy *Robertsona*, uznając, że choć pochodzą z 1947 r. to jednak są wystarczająco udokumentowane. Jest to badanie przewlekłe (13- ÷ 18-miesięczne), szerokoprzekrojowe i przeprowadzone na dwóch gatunkach zwierząt, tj. na małpach makak rebus i szczurach. Zwierzęta narażano drogą inhalacyjną na pary propano-1,2-diolu o stężeniach 10 ÷ 348 mg/m<sup>3</sup> (małpy) i 171 ÷ 348 mg/m<sup>3</sup> (szczury), co nie spowodowało

żadnych zmian w badanych narządach zwierząt (żołądku, nerkach, nadnerczach, jelitach, wątrobie i śledzionie) obu gatunków zwierząt. Nie stwierdzono zaburzeń czynności układu oddechowego oraz wpływu na masę ciała (małpy). U małp narażanych na propano-1,2-diol wystąpił wzrost stężenia hemoglobiny, w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej, natomiast u szczurów narażanych obserwowano wzrost przyrostu masy ciała o 50%.

Stężenie 348 mg/m<sup>3</sup> propano-1,2-diolu przyjęto za wartość NOAEC dla badanych skutków układowych dotyczących: układów pokarmowego i oddechowego oraz biochemicznych parametrów krwi (*Robertson* i in. 1947).

Przyjmując stężenie 348 mg/m<sup>3</sup> (112 ppm) za wartość NOAEC dla działania układowego propano-1,2-diolu, obliczono wartość NDS związku na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEC}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{348 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{348 \text{ mg/m}^3}{4} = 87 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

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

$B = 2$  – różnice międzygatunkowe i droga podania (badanie na zwierzętach, inhalacyjna droga narażenia),

$C = 1$  – przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (narażenie 13 ÷ 18 miesięcy),

$D = 1$  – zastosowanie wartości NOAEC,

$E = 1$  – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych – propano-1,2-diol nie wykazuje skutków odległych).

Z przedstawionego obliczenia wynika, że wartość NDS propano-1,2-diolu powinna wynosić 87 mg/m<sup>3</sup>. Proponujemy jednak przyjęcie stężenia 100 mg/m<sup>3</sup> za wartość NDS dla frakcji wdychalnej i par propano-1,2-diolu. Brak jest podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) propano-1,2-diolu oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Zaproponowana wartość normatywu higienicznego powinna zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym propano-1,2-diolu oraz przed ewentualnym działaniem układowym. Nie ma przesłanek do oznakowania normatywu „skóra”, które informuje, że wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

## PIŚMIENNICTWO

- Abe S., Sasaki M. (1982) SCE as an index of mutagenesis and/or carcinogenesis. Chapter 24 [W:] Sister chromatid exchange. Prog. Top. Cytogenet 2, 461–514.
- Aberer V.W., Fuchs T., Peters K.-P. i in. (1993) Propylene glycol. Cutaneous side effects and test methods. Literature and results of a multicenter study of the German contact allergy group (DKG). Dermatosen 41, 25–27.
- Adams R.M. (1983) Occupational skin disease. Grune and Stratton. New York 16, 291–292.
- Ahluwalia P., Amma M.K.P., Sareen K. (1980) Propane 1,2-diol induced in vivo and in vitro changes in rat erythrocytes. Ind. J. Exp. Biol. 18, 382–284 [cyt. za: Toxicological... 1997].
- Arulanantham K., Genel M. (1978) Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. J. Pediatr. 93, 515–516.
- Bauer M.C., Weiss D.J., Perman V. (1992) Hematological alterations in kittens induced by 6 and 12% dietary propylene glycol. Vet. Hum. Toxicol. 34(2), 127–131.
- Bowen T.E., Woldroup P.W. (1968) The occurrence of a toe abnormality in chicks fed propylene glycol. Poultry Science 47(3), 1036.
- Brown J.M., Kasson C.W. (2001) Response of dogs to subcutaneous injections of various concentrations of propylene glycol with water. Occup. Environ. Med. 58(10), 649–655.
- Browning E. (1965) Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publ. Comp. Amsterdam 642–645.
- CHEMINDUSTRY.RU [http://chemindustry.ru/1,2-Propanediol.php] 20.05.2016.
- Christopher M.M., Perman V., Eaton J.W. (1989a) Contribution of propylene glycol-induced Heinz body formation to anemia in cats. J. Am. Vet. Med. Assoc. 194(8), 1045–1056.
- Christopher M.M., Perman V., White J.G., Eaton J.W. (1989b) Propylene glycol-induced Heinz body formation and D-lactic acidosis in cats. Prog. Clin. Biol. Res. 319, 69–92.
- Christopher M.M., Eckfeldt J.H., Eaton J.W. (1990) Propylene glycol ingestion causes D-lactic acidosis. Lab. Invest. 62(1), 114–118.
- Clark C.R., Marshall T.C., Merickel B.S. i in. (1979) Toxicological assessment of heat transfer fluids proposed for use in solar energy applications. Toxicol. Appl. Pharmacol. 51, 529–535.
- Corazza M., Virgili A., Mantovani L. i in. (1993) Propylene glycol allergy from acyclovir cream with cross-reactivity to hydroxypropyl cellulose in a transdermal estradiol system? Contact Dermatitis 29(5), 283–284.
- Demey H.E., Daelemans R.A., Verpooten G.A. i in. (1988) Propylene glycol-induced side effects during intravenous nitroglycerin therapy. Intensive Care Med. 14(3), 221–226.
- Dean M.E., Stock B.H. (1974) Propylene glycol as a drug solvent in the study of hepatic microsoma enzyme metabolism in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 28, 44–52.
- ECHA (2015) Baza danych [http://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/registered-substances-on-line].
- EFSA, European Food Safety Authority (2011) Scientific opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the Annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils – Part I of III. Journal 9(12), 2482, 39–42.
- Eichbaum F.W., Yasaka W.J. (1976) Antiarrhythmic effect of solvents. Propylene glycol, benzyl alcohol. Basic. Res. Cardiol. 71(4), 355–370.
- Eun H.C., Kim Y.C. (1989) Propylene glycol allergy from ketoconazole cream. Contact Dermatitis 21(4), 274–275.
- Fisher A.A. (1977) Dermatologic hazards of electrocardiography. Cutis 20, 686–695.
- Fisher A.A. (1978) Propylene glycol dermatitis. Cutis 21, 166, 170, 174–178.
- Fisher A.A., Brancaccio R.R. (1979) Allergic contact sensitivity to propylene glycol in lubricant jelly. Arch. Dermatol. 115, 1451.
- Fisher A.A. (1980) Reactions to popular cosmetic humectants. Part III. Glycerin, propylene glycol and butylene glycol. Cutis 26(3), 243–244, 269.
- Gaunt I.F., Carpanin F.M.B., Grasso P. i in. (1972) Long-term toxicity of propylene glycol in rats. Food Cosmet. Toxicol. 10(2), 151–162.
- Gebhardt D.O.E. (1986) The teratogenic action of propylene glycol (propanediol-1,2) and propanediol-1,3 in the chick embryo. Teratology 1, 153–162.
- GESTIS (2015) Propane-1,2-diol, particulates; total vapour and particulates. GESTIS International limit values.

- Goldsmith L.A. (1978) Propylene glycol. *Int. J. Dermatol.* 17(9), 703–705.
- Gonzalo M.A., Argila J.M., Garcia M., Alvarado I. (1999) Allergic contact dermatitis to propylene glycol. *Allergy* 54, 82–83.
- Hamilton T., de Gannes G.C. (2011) Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics. *Skin Therapy Lett.* 16(4), 1–4.
- Hannuksela M., Pirila V., Salo O.P. (1975) Skin reactions to propylene glycol. *Contact Dermatitis* 1, 112–116.
- Hannuksela M., Forström L. (1978) Reactions to peroral propylene glycol. *Contact Dermatitis* 4(1), 41–45.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2015) Bethesda, National Library of Medicine.
- Huff E. (1961) Metabolism of 1,2-propanediol. *Biochim. Biophys. Acta* 48, 506–517.
- Huggon I., James I., Macrae D. (1990) Hyperosmolality related to propylene glycol in an infant treated with enoximone infusion. *BMJ* 301(6742), 19–20.
- ICSO, Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej, Błachownia [http://www.pi.gov.pl/ppp/chapter\_95115.asp lub www.icsoc.com.pl] 20.05.2016.
- Jasser M., Mebuke N., de Gannes G.C. (2011) Propylene glycol: an often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical corticosteroids. *Skin Therapy Lett.* 16(5), 5–7.
- Kavlock R.J., Short R.D., Chemoff N. (1987) Further evaluation of an in vivo teratology screen. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 7(1), 7–16.
- Kero M., Hannuksela M. (1980) Guinea pig maximization test, open epicutaneous test and chamber test in induction of delayed contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 6(5), 341–344.
- Kinnunen T., Hannuksela M. (1989) Skin reactions to hexylene glycol. *Contact Dermatitis* 21(3), 154–158.
- Kulick M.I., Wong R., Okarma T.B., Falces E., Berkowitz R.L. (1985) Prospective study of side effects associated with the use of silver sulfadiazine in severely burned patients. *Ann. Plast. Surg.* 14(5), 407–419.
- Lolin Y., Francis D.A., Flanagan R.J. i in. (1988) Cerebral depression due to propylene glycol in a patient with chronic epilepsy the value of the plasma osmolal gap in diagnosis. *Postgrad. Med. J.* 64(754), 610–613.
- Lowther A., McCormick T., Nedorost S. (2008) Systemic contact dermatitis from propylene glycol. *Dermatitis* 19(2), 105–108.
- Medansky R.S., Handler R.M., Cook W. (1979) A trial with fluocinonide in recalcitrant dermatoses. *Int. J. Dermatol.* 18, 83–88.
- Merck Index. (1989) The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11th ed. [Red.:] S. Budavari, N.J. Rahway. Merck and Co., Inc. 379, 7810.
- Morshed K.M., Desjeux J.F., Nagpaul J.P. i in. (1991a) The effect of propanediols on the intestinal uptake of nutrients and brush border membrane enzymes in the rat. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 45(2), 161–170.
- Morshed K.M., Helgoualch A.L., Nagpaul J.P. i in. (1991b) The role of propylene glycol metabolism in lactatemia in the rabbit. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology* 46, 145151.
- Kelner M.J., Bailey D.N. (1985) Propylene glycol as a cause of lactic acidosis. *Journal of Analytical Toxicology* 9(1), 40–42.
- Konradova V., Vavrova V., Janota J. (1978) Effect of the inhalation of a surface tension-reducing substance (propylene glycol) on the ultrastructure of the epithelium of the respiratory passages in rabbits. *Folia Morpho.* 126(1), 28–34.
- Lamb S.R., Ardley H.C., Wilkinson S.M. (2003) Contact allergy to propylene glycol in brassiere padding inserts. *Contact Dermatitis* 48, 224–225.
- Miller O.N., Bazzano G. (1965) Propanediol metabolism and its relation to lactic acid metabolism. *Ann NY Acad. Sci.* 119, 959–973.
- Morshed K.M., Nagpaul J.P., Majumdar S., Amma M.K. (1988) Kinetics of propylene glycol elimination and metabolism in rat. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 39(1), 90–97.
- Morshed K.M., Nagpaul J.P., Majumdar S., Amma M.K. (1989) Kinetics of oral propylene glycol-induced acute hyperlactatemia. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 42(2), 87–94.
- Morshed K.M., Desjeux J.F., Nagpaul J.P. i in. (1991a) The effect of propanediols on the intestinal uptake of nutrients and brush border membrane enzymes in the rat. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 45(2), 161–170.
- Morshed K.M., Helgoualch A.L., Nagpaul J.P., Amma M.K., Desjeux J.F. (1991b) The role of propylene glycol metabolism in lactatemia in the rabbit. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 46(2), 145151.



- NTP, National Toxicology Program (1985) Propylene glycol. Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water. Final report. NTP-84FACB-038.
- NTP, National Toxicology Program (2004) Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, CERHR. NTP- CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of propylene glycol. NIH publication 04-4482. March.
- OMS (1976) Serie, GENEVA. Additifs alimentaires. Propylene glycol 5, 509–514.
- Pfeiffer E.H., Dunkelberg H.* (1980) Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. *Food Cosmet. Toxicol.* 18, 115–118.
- Riker C.A., Lee K., Darville A., Hahn E.J.* (2012) *E – Cigarettes. Promise or Peril?* *Nurs. Clin. N. Am.* 47, 159–171.
- Ring J.* i in. (2012) Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 26, 1045–1060.
- Robertson O.H., Loosli C.G., Puck T.T.* (1947) Test for chronic toxicity of propylene glycol and triethylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 91(1), 52–76.
- Rowe V.K., Wolf M.A.* (1982) [W:] *Patty's industrial hygiene and toxicology*. Vol. 2C: Toxicology. 3rd. New York, NY, John Wiley & Sons 3817–3861.
- Ruddick J.A.* (1972) Toxicology, metabolism, and biochemistry of 1,2-propanediol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21(1), 102–111.
- SCF, Scientific Committee on Food (1997) Opinion on the potential risk to human health arising from the transport in ships' tanks of oils and fats from substances proposed as acceptable previous cargoes (expressed on 20 September 1996). Annex VII to Document III/5693/96. DG III, European Commission, Brussels [cyt. za: EFSA 2011].
- Singh P.P., Junnarkar A.Y., Seshagirao C., Kaushal R.* (1982) A pharmacological study of propanol 1,2-diol. *Drug. Res.* 32(11), 1443–1446.
- Stenback F., Shubik P.* (1974) Lack of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30, 7–13.
- Suber R.L., Deskin R., Nikiforov I., Fouillel X., Coggins C.R.* (1989) Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. *Food. Chem. Toxicol.* 27(9), 573–584.
- Swenberg J.A., Petzold G.L., Harbach P.R.* (1976) In vitro DNA damage/alkaline elution assay for predicting carcinogenic potential. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 72(2), 732–738.
- Szybiak J., Wiechula D.* (2013) Problemy skórne związane ze stosowaniem kosmetyków. *Przegląd Dermatologiczny* 6, 392–399.
- DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards (2015) summary\_200702OSH.pdf. [[http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary\\_200702OSH.pdf](http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary_200702OSH.pdf)] 20.05.2016.
- Takeuchi Y., Yasukawa H., Yamaoka Y., Takahashi N., Tamura C., Morimoto Y., Fukushima S., Vasavada R.C.* (1993) Effects of oleic acid/propylene glycol on rat abdominal stratum corneum. Lipid extraction and appearance of propylene glycol in the dermis measured by fourier transform infrared/attenuated total reflectance (FT-IR/ATR) spectroscopy. *Chem. Pharm. Bull.* 41(8), 1434–1437.
- Takeuchi Y., Yasukawa H., Yamaoka Y., Taguchi K., Fukushima S., Shimonaka Y., Nishinaga H., Morimoto Y.* (1995) Behavior of propylene glycol (PG) in dermis after treatment of rat intact skin surface with fatty acids, fatty amines or azone dissolve in PG. *Biol. Pharm. Bull.* 18(2), 304–309.
- Toxicological profile for propylene glycol (1997) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile, September.
- Trancik R.J., Maiback H.I.* (1982) Propylene glycol irritation or sensitization? *Contact Dermatitis* 8, 185–189.
- Vaille Ch., Debray Ch., Souchard M., Roze Cl., Chariot J.* (1968) Action hemolytique du propylene glycol chez le rat. Protection partielle par le sorbitol. *Ann. Pharm. Francais.* 26(1), 17–23.
- Wahlberg J.E., Nilsson G.* (1984) Skin irritancy from propylene glycol. *Acta Derm. Venereol.* 64, 286–290.
- Walberg J.* (1983) Exfoliative cytology as a refinement of the Draize eye irritancy test *Toxicol. Lett.* 18, 49–55.
- Walters K.M., Mason W.D., Badr M.Z.* (1993) Effect of propylene glycol on the disposition of dramamine in the rabbit. *Drug Metabolism and Disposition* 21, 305–308.
- Warshaw E.M., Botto N.C., Maibach H.I., Fowler J.F. Jr, Rietschel R.L., Zug K.A., Belsito D.V., Taylor J.S., DeLeo V.A., Pratt M.D., Sasseville D., Storrs F.J., Marks J.G. Jr., Mathias C.G.* (2009) Positive

- patch-test reactions to propylene glycol. A retrospective cross-sectional analysis from the North American contact dermatitis group 1996 to 2006. *Dermatitis* 20(1), 14–20.
- Weil C.S., Woodside M.D., Smyth H.F. Jr., Carpenter C.P.* (1971) Results of feeding propylene glycol in the diet to dogs for two years. *Food Cosmet. Toxicol.* 9(4), 479–490.
- Weiss D.J., Bauer M.C., Murphy M.J., Perman V.* (1992) Increased mechanical fragility and intravascular lysis of erythrocytes in cats fed a propylene glycol-containing diet. *Comparative Haematology International* 2, 157–161.
- Weiss D.J., McClay C.B., Christopher M.M., Murphy M., Perman V.* (1990) Effects of propylene glycol-containing diets on acetaminophen-induced methemoglobinemia in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196(11), 1816–1819.
- Werley M.S., McDonald P., Lilly P., Kirkpatrick D., Wallery J., Byron P., Venitz J.* (2011) Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. *Toxicology* 287, 76–90.
- Wieslander G., Norback D., Lindgren T.* (2001) Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup. Environ. Med.* 58(10), 649–655.
- Willis C.M., Stephens C.J.M., Wilkinson J.D.* (1988) Experimentally-induced irritant contact dermatitis. Determination of optimum irritant concentrations. *Contact Dermatitis* 18(1), 20–24.
- Yu D.K., Sawchuk R.J.* (1987) Pharmacokinetics of propylene glycol in the rabbit. *J. Pharmacokinetic Biopharm.* 15(5), 453–471.
- Yu D.K., Elmquist W.F., Sawchuk R.J.* (1985) Pharmacokinetics of propylene glycol in humans during multiple dosing regimens. *J. Pharm. Sci.* 74(8), 876–879.
- 1,2-Propanediol: chemical product info at CHEMINDUSTRY.RU. [<https://www.google.pl/search?q=1%2C2-propanediol%3A+chemical+product+info+at+CHEMINDUSTRY>] on-line

**ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH,  
NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE,  
PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO PRACY W NARAŻENIU  
NA PROPANO-1,2-DIOL**

*dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA*

*e-mail: martaz@imp.lodz.pl*

*Instytut Medycyny Pracy*

*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*

*91-348 Łódź*

*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

**Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: górne drogi oddechowe, skórę i spojówki oczu, układ krwiotwórczy i wątrobę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, AST i ALT.

**Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: górne drogi oddechowe, skórę i spojówki oczu, układ krwiotwórczy i wątrobę, a w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, AST i ALT, a w zależności od wskazań – testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

**U w a g a**

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

**Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: górne drogi oddechowe, skórę, i spojówki oczu, układ krwiotwórczy oraz wątrobę, a w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, AST i ALT, a w zależności od wskazań – testy alergologiczne.

**Narządy (układy) krytyczne**

Narządami krytycznymi w narażeniu na propano-1,2-diol są: górne drogi oddechowe, skóra i spojówki oczu.

**Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na propano-1,2-diol są:

- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

**U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia w narażeniu na propano-1,2-diol powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz

ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

W badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry, ze względu na działanie uczulające propano-1,2-diolu.