

mgr inż. MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

But-2-yno-1,4-diol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

NDS: 0,25 mg/m³

NDSCh: 0,5

NDSP: -

DSB: -

C - substancja o działaniu żrącym

Sk - substancja wchłania się przez skórę

A - substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23. 06.2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 21.11.2008

Słowa kluczowe: but-2-yno-1,4-diol, NDS, narażenie zawodowe.

Keywords: but-2-yno-1,4-diol, occupational exposure level, maximum admissible concentration.

But-2-yno-1,4-diol jest rozpuszczalnym w wodzie ciałem stałym, które topi się w temperaturze 58 °C.

But-2-yno-1,4-diol stosuje się: do otrzymywania butanediolu i butenediolu przez uwodornienie w wodnych roztworach, jako inhibitor korozji, do produkcji środków opóźniających palenie, a także w procesach chemicznych do wytrawiania powierzchni metali i syntezy polioli (akcelerator polimeryzacji), insektycydów, farmaceutyków, jako stabilizator chlorowanych węglowodorów, dodatek do farb i lakierów oraz składnik środków myjących i czyszczących (głównie do instalacji sanitarnych, fasad budynków i samochodów).

Narażenie inhalacyjne na but-2-yno-1,4-diol w środowisku pracy obejmuje przede wszystkim narażenie na pył substancji i aerozole w roztworach, natomiast narażenie na pary jest nieznaczne z powodu ich niskiej prężności (< 0,2 Pa w temp. 20 °C).

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją, czysty but-2-yno-1,4-diol i jego stężone roztwory (> 50%) są uważane za żrące. W piśmiennictwie opisano przypadki kontaktowej alergii skórnej wywołanej przez but-2-yno-1,4-diol u ludzi narażonych zawodowo na tę substancję.

¹ Wartości normatywne but-2-yno-1,4-diolu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia but-2-yno-1,4-diolu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2010, nr 1(67).

W piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia ludzi na but-2-yno-1,4-diol. Narządami krytycznymi w przypadku inhalacyjnego narażenia szczurów na związek są: układ oddechowy, wątroba i nerki. Ostre zmiany w wątrobie i nerkach obserwowano w 5-dniowym narażeniu inhalacyjnym na but-2-yno-1,4-diol o stężeniu 300 mg/m³. Wartość NOAEC_{loc} dla działania miejscowego but-2-yno-1,4-diolu ustalono na poziomie 0,5 mg/m³, a wartość NOAEC_{sys} dla działania układowego na poziomie 25 mg/m³. Wartości te wyznaczono na podstawie wyników badania na szczurach w warunkach narażenia trwającego 30 dni.

W badaniach toksyczności związku podawanego zwierzętom drogą pokarmową obserwowano jego działanie układowe, które przejawiało się: ogólnym złym stanem zdrowia, zmianami w wątrobie, nerkach i w układzie oddechowym. Wartość NOAEL but-2-yno-1,4-diolu na poziomie 1 mg/kg m.c./dzień wyznaczono dla działania układowego w eksperymencie 28-dniowym.

But-2-yno-1,4-diol łatwo ulega absorpcji po podaniu drogą pokarmową, przez skórę oraz w drogach oddechowych. Najmniejsza wartość LD₅₀ narażenia dermalnego but-2-yno-1,4-diolu wynosi dla szczura 424 mg/kg m.c.

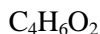
Za skutek krytyczny działania but-2-yno-1,4-diolu przyjęto jego działanie drażniące na drogi oddechowe. Do wyznaczenia wartości NDS but-2-yno-1,4-diolu przyjęto wartość NOAEC_{loc} dla działania miejscowego związku wynoszącą 0,5 mg/m³. Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności zaproponowano dla but-2-yno-1,4-diolu wartość NDS na poziomie 0,25 mg/m³ oraz wartość NDSch na poziomie 0,5 mg/m³. Normatywy but-2-yno-1,4-diolu oznakowano literami: „C” – substancja o działaniu żrącym, „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka but-2-yno-1,4-diolu (Risk... 2005):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna but-2-yno-1,4-diol
- nazwa CAS but-2-yne-1,4-diol
- numer CAS 110-65-6
- numer indeksowy 603-076-00-9
- numer WE 203-788-6
- nazwy handlowe Agrisynth B3D
- synonimy: 1,4-butynodiol, 2-butyno-1,4-diol, 1,4-dihydroksy-2-butyn, bis(hydroksymetylo)acetylen.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne but-2-yno-1,4-diolu (Risk... 2005):

- postać żółte ciało stałe

– masa cząsteczkowa	86,09
– temperatura topnienia	58 °C (<i>Graeffe</i> 1992)
– temperatura wrzenia	> 200 °C (powolny rozkład między temp. 160 i 200 °C; gwałtowny rozkład powyżej temp. 200 °C), (<i>Graeffe</i> 1992)
	238 °C (GAF-Huels 1994)
– preżność pary	0,17 Pa w temp. 20 °C (<i>Kirk-Othmer</i> 1991)
– gęstość względna	1,114 w temp. 20 °C (<i>Kirk-Othmer</i> 1991)
– współczynnik podziału oktanol/woda:	logPow: -0,73 w temp. 25 °C (OECD 107), (BASF 1988)
– temperatura zapłonu	nie wyznaczono (ciało stałe)
– temperatura samozapłonu	nie jest samozapalny do czasu rozkładu (<i>Graeffe</i> 1992)
– stabilność i reaktywność	substancja nie ma właściwości utleniających i wybuchowych
– rozpuszczalność w wodzie	około 750 g/l w temp. 20 °C (GAF-Huels 1994) 20 g/l w temp. 0 °C; 3740 g/l w temp. 25 °C (<i>Kirk-Othmer</i> 1991)
– współczynnik podziału n-oktanol/woda (log)	1,25.

But-2-yno-1,4-diol, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz.Urz. UE z dnia 31 grudnia 2008 r. L 353, 1–1355 ze zm., a także zgodnie z dyrektywą Komisji WE nr 790/2009 z dnia 10 sierpnia 2009 r. (Dz.Urz. UE z dnia 5 września 2009 r. L 235, 1–439), zaklasyfikowano jako:

- C; R34
- T; R23/25
- Xn; R21-48/22
- R43.

Oznaczenia te informują o tym, że but-2-yno-1,4-diol to:

- C – produkt żrący
- T – produkt toksyczny
- Xn – produkt szkodliwy
- R23/25 – działa toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu
- R21 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą
- R48/22 – działa szkodliwie po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie but-2-yno-1,4-diolu, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. (CLP), (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1.

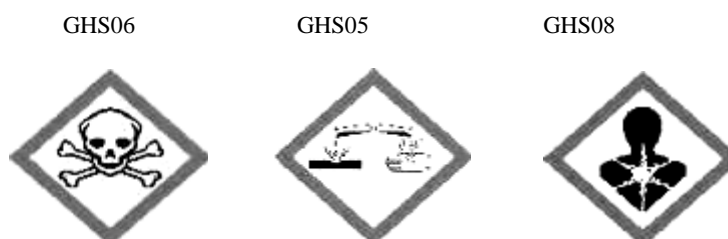
Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2002 (Dz.Urz. WE L 353)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody hasel ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
603-076-00-9	but-2-yno-1,4-diol; 2-butyne-1,4-diol	203-788-6	110-65-6	Skin Corr. 1B Acute Tox. 3 (*) Acute Tox. 3 (*) Acute Tox. 4 (*) STOT RE 2 (*) Skin Sens. 1	H314 H331 H301 H312 H373 (**) H317	GHS06 GHS05 GHS08 Dgr	H314 H331 H301 H312 H373 (**) H317	H314: C ≥ 50 % Skin Irrit. 2; H315: 25 % ≤ C < 50 % Eye Irrit. 2; H319: 25 % ≤ C < 50 %	D

Objaśnienia:

- Skin Corr. 1B – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożeń 1.B
- H314 – powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 3.
- H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania
- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 3.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- STOT RE 2 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane, kategoria zagrożeń 2.
- H373 – może spowodować uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że żadne inne drogi narażenia nie powodują zagrożenia)
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

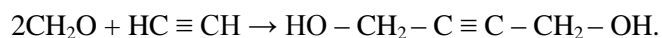


Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe

Zgodnie z danymi IUCLID (2007) but-2-yno-1,4-diol jest produkowany w Niemczech przez: BASF AG, Bundesanstalt, Fuer Arbeitsschutz-Baua, Gaf-Huels Chemie. Łączna produkcja wynosi 200 000 t rocznie.

But-2-y no-1,4-diol jest produkowany w syntezie Reppe, tj. reakcji acetyleny (ciśnienie cząstkowe $1-6 \cdot 10^5$ Pa) i wodnego, 30- ÷ 50-procentowego roztworu formaldehydu w systemie zamkniętym, w temperaturze $80 \div 100$ °C wg równania (Huls 1995; Graefje 1992):



Reakcja jest katalizowana tlenkiem bizmutu(III) 3- ÷ 6-procentowym i tlenkiem miedzi(II) 10- ÷ 20-procentowym.

But-2-yno-1,4-diolu stosuje się:

- do otrzymywania butanediolu i butenediolu do syntez chemicznych przez uwodornienie w wodnych roztworach
- jako inhibitor korozji
- do produkcji środków opóźniających palenie
- w procesach chemicznych: głównie do wytrawiania powierzchni metali, także do syntezy polioli (akcelerator polimeryzacji), insektycydów i farmaceutyków
- jako defoliant
- jako stabilizator chlorowanych węglowodorów
- jako dodatek do farb i lakierów
- jako środek pomocniczy w produkcji tekstyliów
- jako składnik środków myjących i czyszczących (głównie do instalacji sanitarnych, fasad budynków i samochodów)
- jako składnik środków do usuwania kamienia.

Narażenie inhalacyjne w środowisku pracy obejmuje przede wszystkim narażenie na pył substancji, natomiast narażenie na pary jest nieznaczne z powodu jej niskiej prężności ($< 0,2$ Pa w temp. 20 °C). Przeprowadzone pomiary stężeń but-2-yno-1,4-diolu w powietrzu środowiska pracy wykazały, że podczas umieszczania substancji w postaci proszku w bębnach stężenie związku wynosiło $0,04 \div 1,1$ mg/m³ (jako pył całkowity; średnia geometryczna $0,3$ mg/m³). Po zastosowaniu takich odpowiednich środków kontroli ryzyka, jak wentylacja i nowe techniki napełniania pojemników, stężenie to udało się zmniejszyć do $0,02$ mg/m³ (średnia ważona dla 8-godzinnej zmiany roboczej), (BASF 1994a).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

But-2-yno-1,4-diol wykazuje silne działanie drażniące na oczy i skórę (Grant 1986). W piśmiennictwie opisano przypadki kontaktowej alergii skórnej wywołanej przez but-2-yno-1,4-diol. U 41-letniej kobiety, która stosowała przez kilka miesięcy preparat czyszczący zawierającego but-2-yno-1,4-diol o stężeniu $0,7\%$ jako inhibitor korozji, stwierdzono zapalenie skóry twarzy, rąk i przedramion. Uczulenie występowało 12 h po kontakcie z produktem. Testy płatkowe przeprowadzone ze składnikami środka czyszczącego wykazały silną reakcję alergiczną na but-2-yno-1,4-diol. Jednak w testach płatkowych z użyciem 1-procentowego roztworu wodnego but-2-yno-1,4-diolu przeprowadzonych na 55 osobach uzyskano wynik negatywny (Baadsgaard, Jorgensen 1985). U 54-letniego mężczyzny, wieloletniego pracownika magazynu galwanizerni, wystąpiło swędzące zapalenie skóry rąk i przedramion, które utrzymywało się pomimo stosowania przez niego rękawic ochronnych. W testach płatkowych przeprowadzonych z użyciem 2-procentowego roztworu but-2-yno-1,4-diolu uzyskano wynik pozytywny po 48 h (Malten 1980).

Dziesięciu pracowników z podejrzeniem alergicznego wyprysku kontaktowego, których okazyjnie narażono na but-2-yno-1,4-diol, poddano dobrowolnym testom płatkowym z użyciem 0,5-procentowego wodnego roztworu. U sześciu osób narażanych wystąpiła reakcja alergiczna (BASF 2001).

U 20-letniego galwanizera obserwowano swędzącą wysypkę na rękach i ramionach. W teście płatkowym z użyciem 1-procentowego wodnego roztworu but-2-yno-1,4-diolu uzyskano także wynik pozytywny (Blaschke i in. 2001).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania przewlekłego but-2-yno-1,4-diolu na ludzi.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych dotyczących but-2-yno-1,4-diolu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

But-2-yno-1,4-diol jest substancją działającą toksycznie przez drogi oddechowe, po połknięciu oraz w kontakcie z oczami, a także szkodliwie w kontakcie ze skórą.

Głównymi objawami narażenia obserwowanymi u zwierząt po podaniu dożołądkowym były: apatia, zaburzenia równowagi, konwulsje, drgawki i biegunka. W badaniu sekcyjnym stwierdzano przekrwienie narządów wewnętrznych, krwotoki w płucach, obrzęk płuc oraz stłuszczenie wątroby.

W przypadku jednorazowego inhalacyjnego narażenia szczurów na aerozol wodnego roztworu but-2-yno-1,4-diolu o stężeniu 0,69 mg/l (690 mg/m³), (MMAD 0,5 ÷ 1,0 µm, system *head-nose*) przez 4 h stwierdzono padnięcie 4 na 5 samic. Natomiast po narażeniu na związek o stężeniu 1,03 mg/l (1030 mg/m³) padły wszystkie zwierzęta. Wartość LC₅₀ dla samic i samców oszacowano na poziomie 0,69 mg/l. W badaniu sekcyjnym zwierząt obserwowano przekrwienie płuc i wątroby oraz nadżerki i owrzodzenia żołądka (BASF 1996a).

W teście *time-saturation* but-2-yno-1,4-diol podgrzewano do temperatury 70 °C w celu wytworzenia aerozolu z 200 l powietrza w ciągu 1 h. Spośród 12 szczurów narażonych na but-2-yno-1,4-diol wytwarzany w temperaturze 20 °C przez 8 h wszystkie zwierzęta przeżyły eksperyment, podczas gdy narażenie ich na but-2-yno-1,4-diol wytwarzany w temperaturze 70 °C był tolerowany przez 2 h, a po 8 h narażenia wszystkie szczury padły. Padnięcie zwierząt nastąpiło w czasie 4,5 ÷ 24 h po zakończeniu narażenia. Objawem klinicznym narażenia był przyspieszony oddech po 35 min, natomiast po 3 h – apatia. Badanie sekcyjne nie wykazało widocznych zmian w narządach wewnętrznych (BASF 1959).

Stwierdzono, że but-2-yno-1,4-diol wchłania się przez błony śluzowe oczu i przez skórę. U zwierząt narażonych na działanie związku tymi drogami stwierdzono objawy działania układowego związane z: uszkodzeniem kanalików nerkowych, zmiany martwicze w przewodzie pokarmowym, martwicę komórek wątroby oraz stłuszczenie. Związek w dawce 5000 mg/kg m.c. podawano na skórę zwierząt jako ciało stałe lub jako 40-procentowy roztwór wodny odpowiednio 11 i 16 szczurom na 24 h. Nie obserwowano padnięć zwierząt po narażeniu na but-2-yno-1,4-diol w postaci stałej. Narażenie na tę samą dawkę w postaci roztworu spowodowało padnięcie 8 na 16 szczurów w cią-

gu 48 h. Na podstawie badania sekcyjnego wykazano zmiany w wątrobie i nerkach, które manifestowało się ostrym przekrwieniem i zmianami o różnym stopniu nasilenia, włącznie z martwicą (Jędrychowski i in. 1992a).

W dwóch badaniach dermalnych przeprowadzonych na szczurach zgodnie z wytycznymi EU wyznaczono wartość LD₅₀ w przedziale 424 ÷ 1240 mg/kg m.c. W pierwszym badaniu szczury samice (po 5 zwierząt w grupie) narażano przez skórę na but-2-yno-1,4-diol w dawkach: 1250; 1600 lub 2000 mg/kg m.c. (w roztworze fizjologicznym, opatrunek okluzyjny na 24 h). Po dwóch mniejszych dawkach stwierdzono padnięcie 3 na 5 samic. Wartość LD₅₀ po narażeniu przez skórę dla samic przyjęto na poziomie 1240 mg/kg m.c. U narażonych zwierząt obserwowano: zaburzenia oddychania i równowagi, zwiotczenie powiek oraz krwawienie z pyska. W badaniu sekcyjnym stwierdzono krwotoki w jelitach, odbarwienia w wątrobie i śledzionie (Hoechst 1988).

W drugim badaniu but-2-yno-1,4-diol podawano szczurom na skórę (w roztworze fizjologicznym, opatrunek okluzyjny na 24 h) w następujący sposób (Hoechst 1990):

- samce (po 5 w grupie) w dawkach: 50; 100 lub 200 mg/kg m.c.
- samice (po 5 w grupie) w dawkach: 1250 lub 1600 mg/kg m.c.
- samce i samice (po 5 w grupie) w dawkach: 400 lub 2000 mg/kg m.c.

Nie odnotowano padnięć zwierząt w grupie narażanej na dawkę 50 mg/kg m.c. związku, natomiast w grupie otrzymującej dawkę 100 mg/kg m.c. padł 1 samiec na 5 samców, w grupie otrzymującej dawkę 200 mg/kg m.c. padło 2 na 5 samców, w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/kg m.c. padły 3 samice na 5 samic, w grupie otrzymującej dawki 1250 i 1600 mg/kg m.c. padło 4 na 5 samców, a po podaniu dawki 2000 mg/kg m.c. padło 5 na 5 samic. U zwierząt obserwowano: zaburzenia oddychania, równowagi, zwiotczenie powiek oraz krwawienia z pyska. W badaniu sekcyjnym padłych zwierząt stwierdzono krwotoki w żołądku, jelitach, odbarwienia w płucach, wątrobie i śledzionie. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wartość LD₅₀ but-2-yno-1,4-diolu dla samców wyznaczono na poziomie 424 mg/kg m.c., a dla samic na poziomie 983 mg/kg m. c. W tabeli 2. przedstawiono wyniki badań ostrej toksyczności but-2-yno-1,4-diolu u zwierząt.

Tabela 2.

Wyniki badań ostrej toksyczności but-2-yno-1,4-diolu u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt, płeć	Test	Droga podania	Dawka	Piśmiennictwo
Ptaka	LD ₅₀	dożołądkowo	75 mg/kg	Schafer i in. 1983
Świnka morska	LD ₅₀	dożołądkowo	130 mg/kg	RTECS 2008
Kot	LDLo	dożołądkowo	50 mg/kg/24 h	BASF 1959
Mysz	LCLo	inhalacyjnie	0,21 g/m ³ /2 h	Toksikologiya... 1961
Mysz	LCLo	inhalacyjnie	150 mg/m ³ /2 h	Toksikologiya... 1961
Mysz	TCLo	inhalacyjnie	110 mg/m ³ /2 h	Toksikologiya... 1961
	mózg – zaburzenia krążenia (wylewy, zakrzepica) płuca – zmiany oporu w naczyniach płucnych			
Mysz	LD ₅₀	dożołądkowo	105 mg/kg	RTECS 2008
Królik	LDLo	dożołądkowo	100 mg/kg/24 h	BASF 1959
Królik	LD ₅₀	dożołądkowo	150 mg/kg	ChemIDplus 2008 RTECS 2008

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt, płeć	Test	Droga podania	Dawka	Piśmiennictwo
Królik	TDLo zapalenie spojówek	do worka spojówkowego	100 pph	RTECS 2008
Królik	TDLo zapalenie spojówek martwica kanalików nerkowych	do worka spojówkowego	30 pph	Toksikologiya.. 1961
Królik	TDLo zmiany martwicze w przewodzie pokarmowym, martwica komórek w wątrobie, stłuszczenie wątroby	przez skórę	30 pph/2 h	Toksikologiya.. 1961
Szczur	LCLo	inhalacyjnie	150 mg/m ³ /2 h	Toksikologiya.. 1961
Szczur	LC ₅₀	inhalacyjnie	0,69 mg/m ³ /4 h	BASF 1996a
Szczur	LC ₁₀₀	inhalacyjnie	1,03 mg/m ³ /4 h	BASF 1996a
Szczur	LD ₅₀	dootrzewnowo	52,435 mg/kg	ChemIDplus, RTECS 2008
Szczur	LD ₅₀	dożołądkowo	105 mg/kg	ChemIDplus, RTECS 2008
Szczur, samce	LD ₅₀	dożołądkowo	132 mg/kg	Jędrychowski i in. 1992a
Szczur, samice	LD ₅₀	dożołądkowo	176 mg/kg	Jędrychowski i in. 1992a
Szczur	LD ₅₀	na skórę	5000 mg/kg w roztworze 40-procentowym	Jędrychowski i in. 1992a
Szczur, samice	LD ₅₀	na skórę	1240 mg/kg opatrunek okluzyjny, 24 h w roztworze fizjologicznym	Hoechst 1988
Szczur, samce	LD ₅₀	na skórę	424 mg/kg opatrunek okluzyjny, 24 h w roztworze fizjologicznym	Hoechst 1990
Szczur, samice	LD ₅₀	na skórę	983 mg/kg opatrunek okluzyjny, 24 h w roztworze fizjologicznym	Hoechst 1990

Objaśnienia:

LDLo/LCLo – najmniejsza opublikowana dawka/stężenie śmiertelne.

TDLo/TCLo – najmniejsza opublikowana dawka/stężenie toksyczne.

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją czysty but-2-yno-1,4-diol i jego roztwory > 50-procentowe są uważane za żrące. W badaniu działania drażniącego/żrącego przeprowadzonym na 6 królikach naniesiono na skórę zwierząt 0,5 g czystej, stałej substancji na 4 h. U wszystkich zwierząt wystą-

pił rumień i obrzęk w miejscu kontaktu w ciągu 24 h po narażeniu, a po 6 dniach wystąpiła martwica tkanek, natomiast narażenie trwające 3 min nie powodowało martwicy skóry (Hulls 1985a). Słabe zaczerwienienie skóry obserwowano w przypadku aplikacji 0,3 g wilgotnej substancji na ogoloną skórę, także gdy naniesiono ją w roztworach wodnych 40- lub 20-procentowych na 24 h (opatrunek okluzyjny), (Jędrychowski i in. 1992a).

Działanie drażniące na oczy badano w trzech poddanych walidacji eksperymentach. W pierwszym, przeprowadzonym zgodnie z OECD Guideline 405, but-2-yno-1,4-diol w dawce 100 mg powodował u królików umiarkowane działanie drażniące na tęczówkę, rogówkę i spojówki. U 1/6 zwierząt stwierdzono odwracalne zmętnienie rogówki (Hulls 1985b). Słabe zaczerwienienie spojówek i łzawienie obserwowano w teście Draize'a przeprowadzonym na 4 królikach, którym naniesiono do oka 100 mg substancji (Jędrychowski i in. 1992a). Podobne skutki, tj. odwracalne w ciągu 3 dni zmętnienie rogówki pierwszego stopnia u 1/3 królików i zapalenie spojówek o umiarkowanym stopniu przemijające w ciągu 2 dni, obserwowano w trzecim badaniu, przeprowadzonym zgodnie z OECD Guideline 405 na 3 królikach, którym do worka spojówkowego podano 47 mg but-2-yno-1,4-diolu w 0,1 ml roztworu wodnego (BASF 1986).

Oceniono, że but-2-yno-1,4-diol ma słaby potencjał uczulający. Działanie uczulające but-2-yno-1,4-diolu badano w 3 eksperymentach na świnkach morskich za pomocą testu Magnussona Kligmana. Uzyskano pozytywną odpowiedź u 1/18 zwierząt po 24 h w przypadku następujących parametrów: 5-procentowa dawka indukcyjna but-2-yno-1,4-diolu w roztworze fizjologicznym, 25-procentowa dawka miejscowa i 25-procentowa dawka wywołująca. Nie obserwowano reakcji skórnych w grupie kontrolnej (RCC 1990). W kolejnym badaniu, ale niespełniającym kryteriów OECD, u 5 na 20 narażanych zwierząt na but-2-yno-1,4-diol o stężeniu 25-procentowym uzyskano pozytywną odpowiedź po 24 i 48 h (Hulls 1985c). Nie stwierdzono działania uczulającego w trzecim eksperymencie u 22 zwierząt narażanych na 5- lub 20-procentowy roztwór but-2-yno-1,4-diolu. Grupę kontrolną stanowiło 8 zwierząt (Jędrychowski i in. 1992a).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W 28-dniowym eksperymencie (Jędrychowski i in. 1992b) narażano dożołądkowo 4 grupy szczurów (po 8 samców i samic w grupie) szczepu Wistar Imp:DAK na but-2-yno-1,4-diol w dawkach: 0; 1; 10 lub 50 mg/kg m.c. U narażanych zwierząt przeprowadzono badania hematologiczne, badania z zakresu chemii klinicznej, oceniano masę ciała, masę narządów wewnętrznych (nadnercza, wątroba, nerki, śledziona, jądra) oraz wykonano badania histopatologiczne (serce, jelita, nerki, wątroba, płuca, jajniki, trzustka, śledziona, żołądek i jądra). W grupie narażanej padły 3 samce i 3 samice po narażeniu na największą dawkę but-2-yno-1,4-diolu – samce w: 26., 27. i 28. dniu, a samice w 7., 7. i 26. dniu. Masa ciała samców w tej grupie była znamienne mniejsza i spożycie paszy zwierząt było nieznacznie mniejsze w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Na podstawie wyników badania krwi zwierząt wykazano: znamienne mniejszą liczbę erytrocytów (-21%), obniżony hematokryt (-11%) oraz obniżone stężenie hemoglobiny (-11%) u samic po narażeniu na największą dawkę. Liczba erytrocytów była także znamienne mniejsza u samic po średniej dawce związku. Liczba retikulocytów (samce: +148%, samice: +100%) i leukocytów (samce: +50%, samice: +72%) były znamienne podwyższone u obu płci po narażeniu zwierząt na największą dawkę związku. Większa liczba leukocytów była spowodowana wzrostem liczby neutrofilii (samce: +68%, samice: +55%) i limfocytów (samce: +37%, samice: +53%). Po największej dawce but-2-yno-1,4-diolu obserwowano także znamienny wzrost aktywności dehydrogenazy sorbitolowej u obu płci, u samców wzrost poziomu glukozy we krwi, a u samic wzrost całkowitego stężenia białka. Absolutna i względna masa wątroby oraz względna masa nerek była znacząco podwyższona u obu płci po największej dawce związku. Obserwowano także wzrost względnej masy wątroby po średniej dawce u samic i absolutnej masy nerek u samic po największej dawce but-2-yno-1,4-diolu.

Na podstawie wyników badania histopatologicznego wykazano: przekrwienie narządów wewnętrznych, obrzęk płuc oraz ostre zmiany w wątrobie i nerkach obejmujące: martwicę, stłuszczenie wątroby oraz zwyrodnienie kanalików nerkowych u zwierząt, które padły podczas eksperymentu. W badaniu mikroskopowym narządów zwierząt narażonych na dwie większe dawki but-2-yno-1,4-diolu, które następnie zabito po zakończeniu eksperymentu, wykazano hyperplazję hepatocytów. Zmian w wątrobie nie stwierdzono po najmniejszej dawce związku. Nacieczenia komórkowe jednojądrzaste i liczne megakarocyty w śledzionie obserwowano u 2 na 8 samców i u 1 na 8 samic po średniej dawce oraz u 2 na 5 samców i 3 na 5 samic po największej dawce. Dawkę 1 mg/kg/m.c./dzień przyjęto za wartość NOAEL but-2-yno-1,4-diolu. Badanie uznano za wysoce wiarygodne.

Po podaniu dożołądkowym but-2-yno-1,4-diolu szczurom w badaniach toksyczności (o ograniczonej wiarygodności) nie wykazano działania neurotoksycznego w testach gorącej płytki i siły uścisku po 5 dniach podawania związku w dawkach: 0; 5; 10 lub 20 mg/kg m.c. Stwierdzono znamienne wzrost stężenia cholesterolu w surowicy krwi u zwierząt otrzymujących największą dawkę związku (BASF 1992).

But-2-yno-1,4-diol w dawkach: 0; 1; 10 lub 100 mg/kg m.c. podawano dożołądkowo szczurom (10 zwierząt/płeć/grupa) przez 14 dni (Komsta i in. 1989). Przeprowadzono obserwacje objawów klinicznych, ocenę masy ciała, badania hematologiczne i biochemiczne krwi, ocenę masy 5 narządów oraz badanie makroskopowe i histologiczne 30 narządów/tkanek. Padł jeden samiec z grupy narażanej na największą dawkę związku i padła jedna samica z grupy narażanej na najmniejszą dawkę podczas trwania eksperymentu. U zwierząt obserwowano: krwistą wydzielinę z nosa, piloerekcję, biegunkę, zmniejszenie masy ciała (samce), wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby, wzrost stężenia cholesterolu, wzrost poziomu wapnia w surowicy oraz obniżenie stężenia glukozy (samice) po największej dawce związku. Badanie krwi wykazało zmniejszenie liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny u samic. Typ anemii nie został jasno zidentyfikowany. Wskazano, że anemia mogła być spowodowana hemolizą krwinek czerwonych. Nie stwierdzono zależnych od narażenia zmian histologicznych w badanych narządach u obu płci.

Cztery grupy szczurów szczepu Wistar (16 samców i samic w grupie) narażano techniką „głowa-nos” na ciekły wodny aerozol but-2-yno-1,4-diolu o stężeniach: 0; 0,5; 5 lub 25 mg/m³ (w przeliczeniu na czysty związek) przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu (OECD 412), (BASF 1998). Połowę narażanych zwierząt badano po 10 narażeniach (badanie 15-dniowe), a drugą połowę po 20 narażeniach (30 dni). Oceniano objawy kliniczne narażenia i masę ciała. U zwierząt wykonywano: badanie oftalmoskopowe, baterię testów czynnościowych i testów aktywności ruchowej. Ponadto wykonywano: badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, badanie nekroskopowe, a także oceniano masę narządów wewnętrznych oraz wykonywano ich badanie histopatologiczne. Nie stwierdzono zależności między wielkością narażenia a występowaniem padnięć zwierząt. W grupie narażonej na związek o największym stężeniu (25 mg/m³) stwierdzono wzrost poziomu urobilinogenu w moczu u 2 samców i samic w 30. dniu badania i u 1 samicy w 15. dniu. Nie zaobserwowano innych skutków zależnych od wielkości narażenia. Narażenie 15- i 30-dniowe na aerozol o stężeniach 5 lub 25 mg/m³ wywołało ogniska metaplazji płaskonabłonkowej i stany zapalne o rostralnej części krtani. W rozwidleniu tchawicy ogniska zapalne obserwowano w grupie narażonej na związek o największym stężeniu 25 mg/m³ w czasie 20 narażeń. Obserwowane zmiany określono jako łagodne. Nie obserwowano żadnych skutków działania układowego związku po narażeniach inhalacyjnych. Stężenie 25 mg/m³ but-2-yno-1,4-diolu przyjęto za wartość NOAEC dla toksyczności układowej, a stężenie 0,5 mg/m³ – za wartość NOAEC dla działania miejscowego w drogach oddechowych, natomiast stężenie 5 mg/m³ – za wartość LOAEC po przyjęciu za skutek krytyczny zapalenia krtani.

W innym badaniu (BASF 1997) 4 grupy szczurów szczepu Wistar (5 samców i samic w grupie) narażano techniką „głowa-nos” na ciekły wodny aerozol but-2-yno-1,4-diolu o stężeniach: 0; 25; 100 lub 300 mg/m³ 5 dni w tygodniu przez 6 h dziennie. Projekt badania i obserwowane parametry były porównywalne z projektem badania 30-dniowego opisanego wcześniej. Stężenie 300 mg/m³ związku spowodowało padnięcie jednego zwierzęcia każdej płci w 2. lub 3. dniu narażenia. Objawy kliniczne związane z narażeniem na związek o największym stężeniu obejmowały podrażnienie górnych dróg oddechowych manifestujące się krwawą wydzieliną z nosa i przyspieszonym oddychaniem oraz ogólnym pogorszeniem stanu zdrowia przejawiającym się: stroszeniem sierści, tremorem i zmianą postawy ciała. Kolor moczu zwierząt zmieniał się od ciemnożółtego do jasnopomarańczowego, a masa ciała była znamienne zmniejszona w porównaniu z masą ciała zwierząt z grupy kontrolnej. U zwierząt obu płci narażanych na związek o stężeniu 300 mg/m³ wykazano: podwyższony poziom aktywności gamma-GT, bilirubiny i cholesterolu oraz obniżony poziom mocznika w surowicy, a także podwyższone poziomy urobilinogenu w moczu. Wyższe poziomy bilirubiny autorzy uzasadniali destrukcją hemoglobiny. Badanie histopatologiczne wątroby wykazało słabą lub umiarkowaną martwicę komórek (4/5 samic) oraz dystrofię (2/5 samców i 1/5 samic). U zwierząt obserwowano zapalenie nabłonka w nosie i/lub krtani manifestujące się: przekrwieniem, nadmiernym wydzielaniem śluzu, ropnym katarom, atrofią nabłonka w nosie, hyperplazją i metaplazją w krtani. Badanie sekcyjne padłych podczas narażenia zwierząt wykazało przekrwienie: wątroby, jamy nosowej, płuc, nerek, śródpiersiowych węzłów chłonnych a także: dystrofię wątroby, zwyrodnienie i zwapnienie korowo-gąbczastej powierzchni nerek, ostrą martwicę limfocytarną grasicy, nadżerki i owrzodzenia żołądka i przedżołądka oraz wzrost wydzielania śluzu w jamie nosowej i zapalenie nagłośni. But-2-yno-1,4-diol o stężeniu 25 i 100 mg/m³ powodował zależny od stężenia wzrost poziomu urobilinogenu w moczu oraz zapalenie nabłonka nosa i krtani. Stężenie 25 mg/m³ związku przyjęto za wartość LOAEC but-2-yno-1,4-diolu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W badaniach wykonanych w warunkach *in vitro* but-2-yno-1,4-diol nie wykazywał działania genotoksycznego w testach mutacji genowych na bakteriach *Salmonella* Typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 i TA 100 o stężeniach > 5000 µg/płytkę w obecności egzogenego układu aktywującego (S9) uzyskanego z wątroby szczura lub chomika oraz w przypadku braku układu aktywującego (BASF 1981). W badaniach wykonanych w warunkach *in vitro* na komórkach ssa-ków V79 nie uzyskano wyników pozytywnych w trzech niezależnych testach aberracji chromosomowych (CCR 1989; 1991). W badaniach w warunkach *in vivo* but-2-yno-1,4-diol nie indukował wzrostu częstości występowania mikrojąder w komórkach NMR1 szpiku kostnego u myszy po dawkach: 17,5; 35 lub 70 mg/kg m.c. jednorazowo podanych dootrzewnowo (RCC-CCR 1998, badanie zgodne z OECD 475/EU B11 i GLP).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego but-2-yno-1,4-diolu.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

But-2-yno-1,4-diol o stężeniach: 0; 10; 80 lub 500 ppm (1; 7,6 lub 40 mg/kg m.c.) podawano z wodą szczyrom szczepu Wistar (25 samic w grupie) przed kojarzeniem (co najmniej 76 dni) oraz w czasie kojarzenia, podczas ciąży i laktacji (do 21 dni), (F₀). Spośród zwierząt odstawionych od karmienia (F₁) wytypowano 25 samców i 25 samic i kontynuowano podawanie związku z wodą pitną o tych samych stężeniach przez 21 dni. Na podstawie spożycia wody oszacowano wchłanianie but-2-yno-1,4-diolu na dawki: 1,8; 13,7; i 76,9 mg/kg/m.c. Nie wykazano wpływu but-2-yno-1,4-diolu na rozrodczość. Stężenie 500 ppm (40 mg/kg m.c.) związku przyjęto za wartość NOAEL but-2-yno-1,4-diolu. Zmniejszenie masy urodzeniowej noworodków obserwowano po dawkach toksycznych dla matek. U matek otrzymujących związek o stężeniu 80 ppm obserwowano: znamienne zmniejszenie spożycia wody, wzrost absolutnej i względnej masy wątroby i nerek. Stężenie 10 ppm (1 mg/kg m.c.) but-2-yno-1,4-diolu przyjęto za wartość NOAEL dla toksyczności matczynej. W pokoleniu F₁ nie obserwowano żadnych klinicznych objawów związanych z narażeniem na działanie but-2-yno-1,4-diolu. Średnia masa ciała i dynamika przyrostu masy ciała była zmniejszona w grupie otrzymującej związek o stężeniu 500 ppm między 7. a 14. dniem ciąży. Wykazano także znamienne wzrost względnej masy mózgu i grasicy, a w badaniu mikroskopowym nie stwierdzono żadnych różnic w porównaniu z grupą kontrolą (OECD Guideline 415), (BASF 1999).

Badania toksyczności rozwojowej i matczynej przeprowadzono na szczurach, którym podawano but-2-yno-1,4-diol dożołądkowo w dawkach: 0; 10; 40 lub 80 mg/kg m.c. w okresie organogenezy, tj. między 6. a 15. dniem ciąży. Po dawce 80 mg/kg związku wystąpiły objawy działania toksycznego u matek między 6. a 8. dniem ciąży. Obserwowano zmniejszenie spożycia paszy (około 21% w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej), średnia masa ciała była znamienne zmniejszona, jedna samica padła, a u innych wystąpiły objawy kliniczne narażenia (piloerekcja). W badaniu narządów wewnętrznych i szkieletu płodów nie stwierdzono deformacji. Wykazano statystycznie znamienne wzrost liczby płodów z dodatkowym 14. zębem w miocie (3,9, tj. 14% w porównaniu z 0% w grupie kontrolnej) oraz z poszerzeniem miedniczek nerkowych i/lub wodniakiem moczowodu (20,9, tj. 20% w porównaniu z 9,3% w grupie kontrolnej). Przypadki te występowały także w historycznej grupie kontrolnej tego laboratorium (odpowiednio 6,8% – zakres 0 ÷ 16%) i 58,7% (zakres 0 ÷ 100%). Zdolność przeżycia wynosiła 100%. Dawkę 80 mg/kg but-2-yno-1,4-diolu przyjęto za wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej oraz za wartość LOAEL dla toksyczności matczynej. Dawkę 40 mg/kg but-2-yno-1,4-diolu przyjęto za wartość NOAEL dla toksyczności matczynej (OECD Guideline 414), (BASF 1995; Hellwig i in. 1997; BASF 1992).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Takie właściwości fizykochemiczne but-2-yno-1,4-diolu, jak: prężność par około 0,17 Pa w temperaturze 20 °C, rozpuszczalność w wodzie 750 g/l, współczynnik podziału oktanol-woda -0,73 oraz masa cząsteczkowa 86 g/mol, wskazują, że związek łatwo ulega absorpcji po podaniu drogą pokarmową, przez skórę oraz w drogach oddechowych. Najmniejsza wartość LD₅₀ but-2-yno-1,4-diolu narażenia dermalnego wynosi dla szczura 424 mg/kg m.c.

Metabolizm i wydalanie

Reakcje elektrofilowe but-2-yno-1,4-diolu są najbardziej uprzywilejowane z powodu dużej gęstości elektronowej potrójnego wiązania. W przypadku wodnych roztworów (20 g/l) odpowiednio niskie pH 4 wskazuje na kwasowy charakter atomu wodoru w grupie hydroksylowej. Specyficzne badania nie były przeprowadzone. Przewiduje się, że w pierwszym etapie badania but-2-yno-1,4-diol jest enzymatycznie aktywowany do odpowiedniego reaktywnego aldehydu zdolnego do reakcji z nukleofilami. Przeprowadzono badania z użyciem następujących preparatów: ekstraktów dehydrogenazy alkoholowej (ADH), cytosolu wątroby pstrąga tęczowego i wątroby konia w celu oceny zdolności but-2-yno-1,4-diolu do zahamowania aktywności enzymu, w obecności i bez zredukowanego glutationu (*Bradbury, Christensen* 1991). Wykazano udział ADH w metabolicznej aktywacji. Pirazol jako inhibitor ADH hamował utlenianie but-2-yno-1,4-diolu (*Taberner, Pearce* 1974). Metabolizm przy udziale cytochromu P-450 nie został wykluczony z powodu małego wzrostu aktywności demetylazy aminopiryny (*Komsta i in.* 1989).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie łączne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania but-2-yno-1,4-diolu z innymi substancjami chemicznymi.

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia

W piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na but-2-yno-1,4-diol u ludzi.

Narządami krytycznymi w przypadku inhalacyjnego narażenia szczurów są drogi oddechowe, wątroba i nerki. Ostre zmiany w wątrobie i nerkach obserwowano u zwierząt narażonych inhalacyjnie na związek o stężeniu 300 mg/m³ przez 5 dni (BASF 1997). Wartość NOAEC_{loc} but-2-yno-1,4-diolu dla działania miejscowego związku ustalono na poziomie 0,5 mg/m³, a wartość NOAEC_{sys} dla działania układowego na poziomie 25 mg/m³ w badaniu 30-dniowym na szczurach (BASF 1998). W eksperymencie tym za najbardziej czuły skutek działania związku uznano zapalenie krtani. Wartość LOAEC but-2-yno-1,4-diolu dla tego skutku wyznaczono na poziomie 5 mg/m³.

Po podaniu zwierzętom związku dożołądkowo obserwowano działanie układowe przejawiające się złym ogólnym stanem zdrowia zwierząt, zmianami w wątrobie, nerkach oraz w układzie oddechowym. Wartość NOAEL but-2-yno-1,4-diolu dla działania układowego w eksperymentach 5- i 14-dniowym wyznaczono na poziomie 10 mg/kg m.c./dzień (BASF 1992; *Komsta* 1989), natomiast wartość NOAEL w eksperymencie 28-dniowym na poziomie 1 mg/kg m.c./dzień (*Jędrychowski i in.* 1992b). W tabeli 3. przedstawiono zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt na 2-butyno-1,4-diol.

Tabela 3.

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na but-2-yno-1,4-diol po podaniu dożołądkowym lub po narażeniu inhalacyjnym

Opis badania	Podanie dożołądkowe			Narażenie inhalacyjne	
	BASF 1992	Komsta 1989	Jędrzychowski i in. 1992b	BASF 1997	BASF 1998
	0; 5; 10; 20 mg/kg m.c./dzień 5 dni	0; 1; 10; 100 mg/kg m.c./dzień 14 dni	0; 1; 10; 50 mg/kg m.c./dzień 28 dni	0; 25; 100; 300 mg/m ³ 5 dni	0; 0,5; 5; 25 mg/m ³ 30 dni
Padnięcie zwierząt			50	300	
Zły stan ogólny		100		300	
Masa ciała↓		100	50	300	
Anemia		100	50		
Leukocytoza			50		
Gamma-GT↑				300	
Bilirubina↑				300	
Cholesterol↑	20	100			
Urobilinogen↑				≥ 25	> 25
Masa wątroby↑		100	≥ 10		
Degeneracja/ martwi- ca/dystrofia wątroby			≥ 10	300	
Masa nerek↑			50		
Degeneracja kanalików nerkowych			50	300	
Zaburzenia hematopoezy			≥ 10		
Limfocytoliza w grasicy				300	
Nadżerki żołądka				300	
Wydzielanie śluzu z krwią z nosa		100		≥ 100	
Nadmierne wydzielanie śluzu w nosie				≥ 100	
Zapalenie błony śluzowej nosa				≥ 100	
Zapalenie krtani				≥ 25	≥ 5
Krtań metaplazja				≥ 25	≥ 5
Krtań hyperplazja				≥ 100	
Zapalenie tchawicy					25

cd. tab. 3.

Opis badania	Podanie dożoładkowe			Narażenie inhalacyjne	
	BASF 1992	Komsta 1989	Jędrychowski i in. 1992b	BASF 1997	BASF 1998
	0; 5; 10; 20 mg/kg m.c./dzień 5 dni	0; 1; 10; 100 mg/kg m.c./dzień 14 dni	0; 1; 10; 50 mg/kg m.c./dzień 28 dni	0; 25; 100; 300 mg/m ³ 5 dni	0; 0,5; 5; 25 mg/m ³ 30 dni
N(L)OAEL(C)	NOAEL 10	NOAEL 10	NOAEL 1	LOAEC 25	NOAEC _{loc} dla działania miejscowego – 0,5 NOAEC _{sys} dla działania układowego 25 – LOAEC zapalenie krtani – ≥ 5

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) but-2-yno-1,4-diolu. W Niemczech wartość MAK but-2-yno-1,4-diolu ustalono na poziomie 0,2 mg/m³ na podstawie raportów BASF.

SCOEL zaproponował dla związku wartość OEL na poziomie 0,5 mg/m³ (SCOEL/SUM/159/2010), bez ustalenia wartości chwilowej. Podstawą propozycji były wyniki badań na zwierzętach i działanie drażniące związku, gdyż na podstawie istniejących danych o narażeniu ludzi nie można było ustalić wartości OEL. Z wartości NOAEC 0,5 mg/m³ ustalonej w badaniach na zwierzętach narażanych inhalacyjnie (BASF 1998) wyprowadzono wartość OEL. Nie zastosowano żadnych współczynników niepewności, ze względu na działanie drażniące but-2-yno-1,4-diolu przyjęte za skutek jego krytycznego działania. Ponadto inne skutki układowego działania związku (wpływ na wątrobę, nerki, grasicę, śledzionę oraz układ pokarmowy) obserwowano u zwierząt dopiero po znacznie większych stężeniach, powyżej 25 mg/m³. Wartość OEL dla 8-godzinnego narażenia zawodowego na but-2-yno-1,4-diol zaproponowano na poziomie 0,5 mg/m³. Brak jest danych do ustalenia wartości chwilowej związku. W SCOEL nie oznakowano dodatkowo normatywu zwrotem „skin”, gdyż działanie układowe związku może wystąpić jedynie po znacznie większych stężeniach niż wartość OEL. Należy zaznaczyć, że związek ma działanie uczulające na skórę, a czysty związek oraz jego roztwory nasycone mają działanie żrące lub drażniące na skórę [<http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=153&langId=en&intPageId=684>].

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za skutek krytyczny działania but-2-yno-1,4-diolu przyjęto działanie drażniące związku na drogi oddechowe. Do wyznaczenia wartości NDS but-2-yno-1,4-diolu przyjęto wartość NOAEC_{loc} działania miejscowego na poziomie 0,5 mg/m³ wyznaczoną w badaniu 30-dniowym na szczurach

(BASF 1998). But-2-yno-1,4-diol wykazuje także działanie układowe. Narządami krytycznymi w przypadku inhalacyjnego narażenia szczurów na but-2-yno-1,4-diol są wątroba i nerki. Ostre zmiany w wątrobie i nerkach obserwowano u zwierząt narażanych inhalacyjnie przez 5 dni na związek o znacznie większym stężeniu, tj. 300 mg/m³ (BASF 1997).

Wartość NDS but-2-yno-1,4-diolu obliczamy na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \text{NOAEC}_{\text{loc}}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E.$$

Do wyznaczenia wartości NDS but-2-yno-1,4-diolu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania inną niż inhalacja (szczur jest bardziej wrażliwy niż człowiek)
- $C = 1$, badanie 30-dniowe, działanie miejscowe
- $D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Po podstawieniu wartości współczynników do wzoru obliczamy wartość NDS but-2-yno-1,4-diolu:

$$\text{NDS} = 0,5 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1) = 0,25 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie wartości NDS dla 2-butyno-1,4-diolu na poziomie 0,25 mg/m³, a ze względu na działanie drażniące związku wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) na poziomie 0,5 mg/m³ oraz oznakowanie normatywu literami: „C” – substancja o działaniu żrącym, „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym.

Podstawy proponowanej wartości DSB

Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-butyno-1,4-diolu.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
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 skórę, spojówki i wątrobę.
Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, spojówki i wątrobę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 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 skórę, spojówki i wątrobę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALAT i AspAT).

Narządy (układy) krytyczne

Skóra, spojówki i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z uszkodzeniem mięszu wątroby, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz przewlekłe stany zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

Baadsgaard O., Jorgensen J. (1985) Contact dermatitis to butin-2-diol-1,4. *Contact Dermatitis* 13, 34–44.

BASF (1959) *Gewerbehygienisches Institut: Bericht über die toxikologische Prüfung von Butindiol*. Unpublished report Nr. VII/256-257 [cyt. za Risk Assessment Report 2005].

BASF AG (1981) *Abteilung Toxikologie, unpublished report (78/848)* [cyt. za Risk Assessment Report 2005].

BASF AG (1986) *Unpublished report 86/50, 11.09.1986* [cyt. za Risk Assessment Report 2005].

BASF AG (1988) *Determination of the partition coefficient; unpublished report no.129303/01* [cyt. za Risk Assessment Report 2005].

- BASF AG (1992) Unpublished report. Project no. 11C0338/91040 (on behalf of BG Chemie) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- BASF AG (1994a) Statement made by the diol-department (07.11.1994) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- BASF AG (1995) Unpublished report. Project no. 30R0338/91101 (on behalf of BG Chemie), (06.03.1995) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- BASF AG (1996a) Unpublished report. Project no. 13IO226/957016 (on behalf of BG Chemie) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- BASF (1997) Butindiol – subacute inhalation toxicity in wistar rats 5-day liquid aerosol exposure [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- BASF Report. Project nr 3010226/95075 (on behalf of BG Chemie) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- BASF (1998) Butindiol – subacute inhalation toxicity and neurotoxicity study in wistar rats 28-day liquid aerosol exposure. BASF Report. Project nr 4010226/95108 (on behalf of BG Chemie) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- BASF (1999) Butindiol – extended one-generation reproduction toxicity study in wistar rats – Continuous Administration in the Drinking Water. Unpublished report (Project No. 76R0226/95119) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- BASF AG (2001) Report of occupational medical and health protection department [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- Blaschke V., Reinicke S., Fuchs T.* (2001) Allergic contact dermatitis from 2-butin-1,4-diol. *Allergy* 56, 264–265.
- Bradbury SP and Christensen GM (1991) *Environm. Toxicol. Chem.* 10, 1155–1160.
- CCR (1989) Unpublished report. Project 137406 (on behalf of BG Chemie) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- CCR (1991) Unpublished report. Project 137406 (on behalf of BG Chemie), 1st Amendment to the Report [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- ChemiDplus (2008) [komputerowa baza danych, licencja IMP].
- Dyrektywa Komisji WE nr 790/2009 z dnia 10 sierpnia 2009 r. Dz.Urz. UE z dnia 5 wrzesnia 2009 r. L 235, 1–439.
- GAF – Huels Chemie GmbH (1994) Material safety data sheet 1,4–butindiol.
- Graefje H.* (1992) Ullmann’s encyclopedia of industrial chemistry. 5th. ed., vol. A4, 455–457.
- Grant W.M.* (1986) Toxicology of the eye. 3rd ed. Springfield IL, Charles C. Thomas Publisher.
- Hellwig J., Beth M., Klimisch H.J.* (1997) Developmental toxicity of 2-butin-1,4-diol following oral administration to the rat. *Toxicol. Lett.* 92, 221–230.
- Hoechst A.G.* (1988) Pharma forschung toxikologie und pathologie, unpublished report nr. 88.1399 (on behalf of BG Chemie) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- Hoechst A.G.* (1990) Pharma forschung toxikologie und pathologie, unpublished report nr. 90.0576 (on behalf of BG Chemie) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- Hüls A.G.* (1985a) Toxikologie, unpublished report no. 0355 [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- Hüls A.G.* (1985b) Toxikologie, unpublished report no. 0356 [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- Hüls A.G.* (1985c) Toxikologie, unpublished report no. 0357. 101 [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- Hüls A.G.* (1994) Safety data sheet 09.11.94.
- Hüls A.G.* (1995) Determination of the vapour pressure, unpublished report no. 7212/13-Z106 [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- IUCLID (2007) [komputerowa baza danych, dostępna w internecie: <http://ecb.jrc.it>].

- Jedrychowski R.A.* i in. (1992a) Acute toxicity of 2-butyne-1,4-diol in laboratory animals. *J. Appl. Toxicol.* 12, 113–115.
- Jedrychowski R.A.* i in. (1992b) Subacute oral toxicity of 2-butyne-1,4-diol in Rats. *J. Appl. Toxicol.* 12, 117–122.
- Kirk-Othmer* (1991) *Encyclopedia of chemical technology*. 4th. ed., vol.1, 202–206.
- Komsta E.* i in. (1989) Short-term toxicity of nine industrial chemicals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 43, 87–94.
- Malten K.E.* (1980) But-2-yne-1,4 diol, primary gloss improver and contact sensitizer in a nickel plating bath. *Contact Dermatitis* 6, 286–287.
- RCC (1990) Unpublished report, project 263970 (on behalf of BG Chemie) [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- RCC-CCR (1998) Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with butindiol. Unpublished report, RCC-CCR Project 604000 [cyt. za Risk Assessment Report 2005].
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for but-2-yne-1,4-diol SCOEL/SUM/159, February 2010 dostępny na dzień 5.05.2011 r. [<http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=153&langId=en&intPageId=684>].
- Risk Assessment Report. European Union (2005) But-2-yne-1,4-diol. Final Report. Germany. BAuA Dortmund [cyt. w internecie: <http://ecb.jrc.it>].
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz.Urz. UE z dnia 31 grudnia 2008 r. L 353, 1–1355 ze. zm.
- RTECS (2008) [komputerowa baza danych, licencja IMP].
- Schafer E.W., Bowles W.A., Hurlbut J.* (1983) The acute oral toxicity, repellency, and hazard potential of 998 chemicals to one or more species of wild and domestic birds. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 12, 355.
- Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv (1961) Toxicology of New Industrial Chemical Substances. For English translation, see TNICS*. Moscow, Izdatel'stvo Meditsina, USSR 1.

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

But-2-yne-1,4-diol

A b s t r a c t

But-2-yne-1,4-diol is a yellow solid at room temperature and normal pressure. But-2-yne-1,4-diol is produced at two sites in Europe (production volume ranges amounts to 200,000 tonnes/annum). But-2-yne-1,4-diol is used in butanediol and butenediol synthesis as an external intermediate for the production of flame retardants; as a corrosion inhibitor and pickling agent in metal surface treatment; as an intermediate for the synthesis of polyols, insecticides, pharmaceuticals and auxiliaries for the paint and textile industry; and as a component of cleansing agents for sanitary installations, car cleansing products, building facade cleansers and disinfectants for sanitary installations.

Assessment of the available data on acute toxic effects indicates that in the rat but-2-yne-1,4-diol is toxic by inhalation (LC50 of 0.69 mg/l/4 h) and by oral ingestion, and harmful following dermal absorption (LD50 values oral: 132-176 mg/kg bw, and dermal: 659-1.240 mg/kg bw). Critical organs in animals in inhalation exposure are respiratory tract, liver and kidney. Human data on acute toxicity are not available. Butynediol has demonstrated corrosivity to skin, eyes and the respiratory tract of rabbits. Human data on local irritancy/corrosivity are not available. In human, two cases of contact allergy have been described. Animal data demonstrate that the substance shows a weak sensitization potential.

In setting exposure limits, the results of a subchronic inhalation exposure in rats were considered. On the basis of the NOAEC value for local exposure 0.5 mg/m³ and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value of 0.25 mg/m³ and MAC (STEL) of 0.5 mg/m³ respectively were suggested. Notations absorbed through the skin (Sk), corrosive (C) and sensitization (A) are considered appropriate.