

dr LIDIA ZAPÓR
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa
ul. Czerniakowska 16

Benzotiazol

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 20 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.09.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.03.2004

Słowa kluczowe: benzotiazol, toksyczność układowa, wartości normatywne.

Key words: benzothiazole, systemic toxicity, exposure limits.

Benzotiazol jest cieczą o nieprzyjemnym, podobnym do chinoliny zapachu. Jest stosowany jako związek pośredni w syntezie organicznej (do syntezy barwników cyjanowych), środek poprawiający smak w produktach żywnościowych i środek przeciwgrzybiczy przy impregnacji obuwia. Benzotiazol występuje także jako związek naturalny.

Narażenie zawodowe na benzotiazol drogą inhalacyjną i dermalną dotyczy głównie osób zatrudnionych przy jego produkcji oraz w przemyśle gumowym (np.: przy procesie wulkanizacji gumy, utwardzaniu kauczuku, w przemyśle opon samochodowych), a także osób zatrudnionych w przedsiębiorstwach drogowych (przy wylewaniu mas bitumicznych).

Wyniki badań toksyczności ostrej pozwalają na sklasyfikowanie benzotiazolu jako związku szkodliwego, niezależnie od drogi podania. Wartości LD₅₀ po podaniu *per os* szczurom ustalono na poziomie 177 ÷ 479 mg/kg m.c., a po naniesieniu na skórę szczura na poziomie 933 ÷ 1233 mg/kg m.c. Wyznaczona wartość LC₅₀ po narażeniu inhalacyjnym szczurów wynosiła około 5000 mg/m³.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o zatruciach ostrych i przewlekłych benzotiazolem u ludzi.

* Zaproponowana wartość NDS benzotiazolu została przekazana ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia benzotiazolu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2004, nr 4(42).

U myszy, szczurów i królików wykazano, że benzotiazol może działać szkodliwie na układ nerwowy i wątrobę. U kotów stwierdzono słabe, odwracalne działanie methemoglobinotwórcze.

Związek może działać drażniaco na błony śluzowe oczu i górnych dróg oddechowych oraz na skórę.

Benzotiazol nie wykazywał działania mutagennego w krótkoterminowych testach mutagenności, nie został również zaliczony do czynników rakotwórczych w żadnym systemie klasyfikacji (IARC, UE, EPA i ACGIH).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania teratogennego benzotiazolu oraz jego wpływu na rozrodczość. Na podstawie wyników badań na zwierzętach można przypuszczać, że benzotiazol wykazuje działanie embriotoksyczne.

W Polsce i na świecie nie ustalono dotąd wartości normatywów higienicznych dla benzotiazolu.

Wartość NDS benzotiazolu wynoszącą 20 mg/m³ obliczono z wartości LOAEL wyznaczonej w badaniach na szczurach, którą przeliczono na równoważne dla człowieka stężenie związku w powietrzu, a następnie podzielono przez odpowiednie współczynniki niepewności.

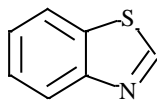
Opierając się na wartościach medialnych dawek śmiertelnych po podaniu substancji na skórę królika i szczura, zaproponowano oznakowanie benzotiazolu literami „Sk” oznaczającymi, że substancja wchłania się przez skórę. Nie ma podstaw do ustalania wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chwilowych (NDSCh) i dopuszczalnych stężeń biologicznych (DSB) benzotiazolu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (Genium's 1999; Richardson 1993; Sax, Lewis 2000; CHEMINFO 2003):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

C₂H₅NS



- nazwa chemiczna (IUPAC) benzothiazole
- numer CAS 95-16-9
- numer RTECS DL0875000
- numer WE 202-396-2
- synonimy i wybrane nazwy handlowe: benzosulfonazole; O-2857; 1-thia-3-azaindene; USAF EK-4812 i VANGARD BT.

Właściwości fizykochemiczne (CESARS 2002; CHEMINFO 2003; Genium's 1999; Richardson 1993; Sax, Lewis 2000; NTP 2002; HSDB 2003):

- postać przejrzysta, żółta ciecz
- zapach podobny do chinoliny
- masa cząsteczkowa 135,19
- gęstość 1,246 (20/4 °C)
- temperatura topnienia 2 °C
- temperatura wrzenia 223 ÷ 225 °C; 227 ÷ 228 °C (765 mmHg)
- gęstość par (powietrze = 1) 4,66

– prężność pary:	4,5 kPa (34 mmHg), (w temp. 131 °C); 0,014 mmHg (w temp. 25 °C); 0,07 mmHg (w temp. 20 °C)
– stężenie pary nasyconej	4,5 · 10 (4,5%), (w temp. 131 °C) wartość obliczona
– temperatura zapłonu	> 110 °C
– temperatura samozapłonu	nie określono
– granice wybuchowości	nie określono
– rozpuszczalność w wodzie	słabo rozpuszczalny
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	substancja bardzo dobrze rozpuszczalna w alkoholu etylowym, eterze dietylowym; dobrze rozpuszczalna w acetonie, benzenie i disiarczku węgla
– współczynnik podziału oktanol/woda	log P = 2,02
– próg wyczuwalności zapachu	0,44 ÷ 2,21 mg/m ³
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 5,52 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,18 ppm (w temp. 25 °C)
– współczynnik refrakcji	1,6379 (w temp. 20 °C)
– klasyfikacja i oznakowanie	benzotiazol nie jest umieszczony w wykazie substancji niebezpiecznych zgodnie z załącznikiem do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 199, poz. 1948).

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (CESARS 2002; HSDB 2003; NTP 2002; TOXNET 2003; Patty's 1981).

Benzotiazol jest syntetyzowany z *N,N*-dimetyloaniliny i siarki, a także jest otrzymywany w wyniku utleniania 2-merkaptobenzotiazolu, ogrzewania formanilidu lub dimetyloaniliny oraz w procesie destylacji mieszaniny *o*-aminofenylosiarczku cynku i kwasu mrówkowego.

Według EPA (Environmental Protection Agency) w 1993 r. produkcja benzotiazolu wynosiła około 4,5 ÷ 450 tys. kg (10 ÷ 1000 tys. funtów). W latach 1995 – 1996 import benzotiazolu wynosił około 200 tys. kg (około 450 tys. funtów), (NTP 2002).

Benzotiazol jest wykorzystywany jako związek pośredni w syntezie organicznej (w syntezie barwników cyjanowych) oraz jako przyspieszacz w procesie wulkanizacji gumy i utwardzania kauczuku, a także wchodzi w skład dymów asfaltowych.

Benzotiazol jest stosowany również jako środek poprawiający smak w produktach żywnościowych (cukierkach, wyrobach cukierniczych, mięsie, gotowych sosach mięsnych, bulionach i zupach, skondensowanym mleku i mleku sojowym oraz produktach nabiałowych i napojach bezalkoholowych).

Związek jest stosowany jako środek przeciwgrzybiczy przy impregnacji skóry, obuwia (w tym obuwia sportowego) i wkładek do butów. Jest produktem pośrednim powstającym podczas rozkładu 2-merkaptobenzotiazolu oraz fungicydu 2(tiocyanometylotio)benzotiazolu. Wchodzi w skład dymu tytoniowego. Tworzy się podczas procesów termicznej obróbki produktów spożywczych: orzechów, czekolady, kakao, prażonej kukurydzy i kawy. Wykryto go wśród lotnych związków wydzielanych przez: gotowane ziemniaki, piwo i olej sezamowy, a także: nektaryny, jabłka, bulwy manioku, orzechy laskowe i małże. Jest obecny również w

wodach gruntowych, ściekach przemysłowych, glebie, osadach dennych i organizmach wodnych.

Populacja ludzka jest narażona na benzotiazol głównie na drodze pokarmowej – na związek występujący w wodach gruntowych i w żywności oraz inhalacyjnie – na związek występujący w dymie tytoniowym i spalinach (TOXNET 2003).

Narażenie zawodowe na benzotiazol dotyczy głównie osób zatrudnionych przy jego produkcji oraz w przemyśle gumowym – przy procesie wulkanizacji gumy, utwardzaniu kauczuku, w przemyśle opon samochodowych, a także zatrudnionych w przedsiębiorstwach drogowych przy wylewaniu mas bitumicznych – asfaltów.

Nie ma dokładnych danych na temat liczby osób narażonych zawodowo na benzotiazol w Polsce. Ankieta przeprowadzona w wojewódzkich stacjach sanitarno-epidemiologicznych wykazała, że masy bitumiczne są stosowane w ponad 100 przedsiębiorstwach w Polsce. Przy ich produkcji i stosowaniu jest zatrudnionych ponad 5000 pracowników (Pośniak i in. 2001).

W badaniach prowadzonych w zakładach przemysłu gumowego w Polsce zakres stężeń benzotiazolu w powietrzu na stanowiskach pracy (operatora miksera, walcarki, kalandra i prasy wulkanizacyjnej) wynosił $0,0094 \div 0,02347 \text{ mg/m}^3$ (Kozieł i in. 2003).

W badaniach prowadzonych przez NIOSH dotyczących narażenia na dymy asfaltu, stężenie benzotiazolu w powietrzu w strefie oddychania pracowników wynosiło w zależności od rodzaju asfaltu $0,02 \div 1 \text{ mg/m}^3$ (NTIS 1996).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień na temat przypadków wystąpienia ostrego zatrucia benzotiazolem u ludzi. Jedyną informacją o szkodliwym działaniu benzotiazolu dotyczy łącznego narażenia drogą inhalacyjną pracowników układających asfalt. U osób narażonych na związki siarki zawarte w dymach asfaltu, w tym na benzotiazol, stwierdzono podrażnienie górnych dróg oddechowych. Objawy te występowały u osób, które pracowały przy układaniu asfaltu modyfikowanego (*crumb rubber modified*), zawierającego większą ilość benzotiazolu. Stężenie związków siarki i benzotiazolu w strefie oddychania pracowników było mniejsze niż zalecany przez NIOSH normatyw higieniczny dla dymów asfaltu: STEL (15 min) – 5 mg/m^3 (NTIS1996).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień dotyczących przewlekłego narażenia ludzi na benzotiazol.

Jedynie doniesienia o działaniu uczulającym benzotiazolu pochodzą z 1932 r. *Bogert i Husted* (1932) nanosili na skórę 43 pracownikom benzotiazol w dawce około 25 mg/kg m. c. U 17 osób stwierdzili oni reakcję dodatnią (objawów nie opisano), (za IUCLID 2001).

Obecność benzotiazolu stwierdzono w blaszkach miażdżycowych tętnic u osób zmarłych na zawał serca, co zdaniem autorów wskazuje na możliwość kumulacji tego związku w organizmie i jego wpływ na metabolizm cholesterolu lub/i zahamowanie prawidłowych procesów chroniących przed tworzeniem się złożeń charakterystycznych dla arteriosklerozy (*Ferrario i in.* 1985).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień dotyczących wyników badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

W tabeli 1. przedstawiono wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych benzotiazolu dla zwierząt doświadczalnych.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀/LC₅₀) benzotiazolu dla kilku gatunków zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka LD ₅₀ /stężenie LC ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	466 mg/kg m.c.	Genium's 1999
Szczur	dożołądkowa	479 mg/kg m.c. 493,3 mg/kg (samce) 465,6 mg/kg (samice)	IUCLID 2001; NTP 2002
Szczur	dożołądkowa	257 mg/kg m.c. (samce)	IUCLID 2001
Szczur	dożołądkowa	177 mg/kg m.c. (samice)	IUCLID 2001
Szczur	dożołądkowo	380 mg/kg m.c.	RTECS 2003; NTP 2002
Mysz	dożołądkowa	900 mg/kg m.c.	Genium's 1999; RTECS 2003; IUCLID 2001; Richardson 1993; Sax, Lewis 2000
Szczur	inhalacyjna	około 5000 mg/m ³ /4 h	IUCLID 2001
Królik	na skórę	> 631 mg/kg m.c.	Genium's 1999; IUCLID 2001; Sax, Lewis 2000; NTP 1991; RTECS 2002
Królik	na skórę	126 ÷ 200 mg/kg m.c.	NTP 2002
Szczur	na skórę	1231 mg/kg m. c. (samce) 933 mg/kg m. c. (samice) NOEL = 500 mg/kg m.c.	IUCLID 2001
Mysz	dootrzewnowa	100 ÷ 200 mg/kg m.c.	IUCLID 2001; Richardson 1993; Sax, Lewis 2000; NTP 2002
Mysz	dożylna	95 mg/kg m.c.	IUCLID 2001; NTP 2002

Wyniki badań toksyczności ostrej pozwalają na sklasyfikowanie benzotiazolu jako związku szkodliwego, niezależnie od drogi podania. Wartości LD₅₀ po podaniu *per os* szczurom ustalono na poziomie 177 ÷ 479 mg/kg m.c., po naniesieniu na skórę szczura na poziomie 933 ÷ 1233 mg/kg m.c., natomiast wartość LC₅₀ wyznaczona przy narażeniu inhalacyjnym szczurów wynosiła około 5000 mg/m³. Wartości LD₅₀ wyznaczone po naniesieniu ben-

zotiazolu na skórę królika wynoszące 126 ÷ 200 mg/kg m.c. lub powyżej 600 mg/kg m.c. klasyfikują ten związek jako toksyczny lub szkodliwy (NTP 2002; IUCLID 2002).

Szczury narażano inhalacyjnie na benzotiazol o stężeniu 377 mg/m³ w postaci pary oraz 2360 mg/m³ lub 6154 mg/m³ w postaci aerozolu przez 4 h (zgodnie z metodą 403 OECD). Wartość LC₅₀ wyznaczono na poziomie 5000 mg/m³. Nie opisano objawów narażenia po narażeniu na benzotiazol o zastosowanych stężeniach (IUCLID 2001).

Według niepublikowanych raportów firmy Monsanto Co narażenie inhalacyjne szczurów na benzotiazol w postaci pary nasyconej (wartości stężenia nie podano) przez 6 h wywołało słabe działanie toksyczne (objawów nie opisano). Nie notowano padnięć zwierząt, nie obserwowano również objawów ze strony układu oddechowego zwierząt w ciągu 10 dni po narażeniu (NTP 2003).

Wartość LD₅₀ benzotiazolu wyznaczona dla szczura po podaniu dożołądkowym wynosi 466 mg/kg m.c. U zwierząt obserwowano ospałość, obniżenie aktywności motorycznej, porażenie mięśni, a także zaburzenie odruchu postawy ciała (Genium's 1999).

Benzotiazol podawany dożołądkowo kotom w dawce 25 mg/kg powodował nieznaczny wzrost stężenia methemoglobiny we krwi (do około 10%) 3 h po podaniu. Po 7 h po podaniu u kotów nie obserwowano objawów narażenia (IUCLID 2001).

Benzotiazol podawano dożylnie myszom (szczerp Harlan). Związek w dawce 95 mg/kg m.c. spowodował padnięcie połowy badanych zwierząt (LD₅₀), natomiast w dawce 68 mg/kg m.c.: zaburzenia ze strony układu nerwowego w postaci porażenia mięśni, utraty odruchu postawy oraz zaburzenia ze strony układu oddechowego – wzrost częstości oddechów na minutę (*Domino* i in. 1952).

Najmniejsza dawka śmiertelna (LDL₀) benzotiazolu wyznaczona dla kotów i szczurów po podaniu dożylnym wynosi odpowiednio 100 i 200 mg/kg m.c. U zwierząt, które padły po podaniu związku w tych dawkach, obserwowano miejscowe i ogólne rozszerzenie tętnic i żył. U szczurów obserwowano również zmiany behawioralne (pobudliwość), (RTECS 2003).

Najmniejsza dawka śmiertelna benzotiazolu wyznaczona po naniesieniu na skórę królika wynosi 200 mg/kg m.c. U padłych zwierząt stwierdzono zmiany w wątrobie i zator płuc (RTECS 2003).

Dawka LDL₀ wyznaczona dla szczurów po podaniu dootrzewnowym wynosi 1000 mg/kg m.c. Nie opisano objawów narażenia poprzedzających padnięcie zwierząt (RTECS 2003). Skutki działania toksycznego benzotiazolu w warunkach narażenia ostrego zwierząt przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Skutki działania toksycznego benzotiazolu w warunkach narażenia ostrego zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie, mg/kg m.c.	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Kot	dożołądkowa	25	wzrost stężenia methemoglobiny we krwi (do około 10%) 3 h po podaniu	IUCLID 2001
Szczur	dożołądkowa	LD ₅₀ = 466	ospałość, zmniejszenie aktywności motorycznej, porażenie mięśni, zaburzenie odruchu postawy ciała, padnięcie zwierząt	Genium's 1999
Szczur	dootrzewnowa	LDL ₀ = 1000	padnięcie zwierząt (innych objawów nie opisano)	RTECS 2003; <i>Sax, Lewis</i> 2000

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka/stężenie	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Mysz	dożylna	68	zaburzenia ze strony układu nerwowego w postaci porażenia mięśni, utraty odruchu postawy oraz zaburzenia ze strony układu oddechowego – wzrost częstości oddechów na minutę	<i>Domino</i> i in. 1952
Kot	dożylna	LDL ₀ = 100	miejscowe lub ogólne rozszerzenie tętnic i żył	RTECS 2003
Szczur	dożylna	LDL ₀ = 200	zmiany behawioralne (pobudliwość); miejscowe lub ogólne rozszerzenie tętnic i żył	RTECS 2003
Królik	na skórę	LDL ₀ = 200	padnięcie zwierząt; zator płuc; zmiany w wątrobie	RTECS 2003

Benzotiazol może działać drażniąco na oczy (IUCLID 2001; RTECS 2003). Po podaniu związku do oka królika w ilości 100 µl na 24 h obserwowano słabe działanie drażniące (MSDS 2000; RTECS 2003).

Benzotiazol naniesiony na skórę królika w ilości 500 µl na 24 h wykazywał słabe działanie drażniące (RTECS 2003). W badaniach prowadzonych przez *Suberga* (cyt. za IUCLID 2001) benzotiazol nie wykazywał działania drażniącego skórę (dawki związku nie podano).

Benzotiazol podawany w dawce 135 mg/kg m.c. (1 mmol/kg) *per os* samcom szczurów Sprague-Dawley przez 5 dni powodował znaczny wzrost aktywności enzymów układu monooksygenaz cytochromu P450 (P4501A1, P4501A2, P4502B1, P4503A4, P4502E1) oraz glukuronylotransferazy UDP-glukuronianu (UDP-GT), sulfotransferazy i transferazy S-glutationu (GST), (cyt. za TOXLINE 2003).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono doniesień dotyczących badań toksyczności przewlekłej.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Benzotiazol o stężeniu 10 ÷ 250 µg/ml nie wykazywał działania mutagennego w testach wykonywanych na komórkach chłoniaka myszy L5178Y (TK+/TK-) zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej (TOXNET 2000). Również w ilości powyżej 5000 µg/płytkę benzotiazol nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames na *Salmonella typhimurium*: TA98, TA100, TA1535, TA1537 (z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji), (IUCLID 2001). Natomiast w badaniach *Kinae* i in. (1981, cyt. za NTP 2002) benzotiazol wykazywał działanie mutagenne w teście Ames na *Salmonella typhimurium* TA1537 w obecności frakcji metabolicznej S9 (stężenia związku nie podano).

Na podstawie przedstawionych wyników badań można stwierdzić, że benzotiazol nie wykazuje działania mutagennego.

Działanie rakotwórcze u ludzi

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie. Benzotiazol nie został zaliczony do czynników rakotwórczych w żadnym systemie klasyfikacji (IARC, UE, EPA i ACGIH).

Działanie rakotwórcze u zwierząt

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania teratogennego benzotiazolu oraz jego wpływu na rozrodczość.

Benzotiazol w dawkach $0,135 \div 3,5$ mg/kg m.c. ($10^{-6} \div 10^{-4}$ M) działał embriotoksycznie w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na 9,5-dniowych zarodkach szczura, co powodowało opóźnienie rozwoju oczu i uszu oraz nieprawidłowy rozwój ogona w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (*Han i in.* 1999, cyt. za TOXLINE 2003).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Benzotiazol w warunkach narażenia zawodowego wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe i skórę (HSDB 2003). Nie ma ilościowych danych na temat wchłaniania i rozmieszczenia związku w organizmie.

Metabolizm i wydalanie

Po dootrzewnowym podawaniu samcom świnek morskich benzotiazolu w dawce 30 mg/kg m.c. przez 4 dni oznaczano w moczu zwierząt 5 metabolitów. Trzy główne metabolity: 2-metylomerkaptanilina; 2-metylosulfinyloanilina i 2-metylosulfonyloanilina występowały w moczu zarówno w postaci sprzężonej, jak i nie sprzężonej, natomiast pozostałe 2-metylosulfinylofenylohydroksyloamina oraz 2-metylosulfonylofenylohydroksyloamina były wyłącznie identyfikowane w postaci sprzężonej z kwasem siarkowym (*Wilson i in.* 1991, cyt. za NTP 2002). Według *Flower i in.* (1995, cyt. za NTP 2002) metabolity te powstają prawdopodobnie w wyniku rozprzęgania pierścienia tiazolowego w następstwie nukleofilowego ataku w pozycji C-2. Kluczową rolę w metabolizmie benzotiazolu u świnek morskich pełni oksydaza aldehydowa utleniająca benzotiazol do 2-hydroksybenzotiazolu, a następnie do wymienionych wcześniej związków (za NTP 2002).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie oraz bazach danych nie znaleziono informacji na temat mechanizmu działania benzotiazolu.

Seo (*Seo* i in. 2000 za TOXLINE 2003) badając wpływ benzotiazolu na aktywność enzymów metabolizujących ksenobiotyki w wątrobie szczurów, wykazał, że związek ten może indukować cytochrom P450 i enzymy II fazy biotransformacji.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Narażenie ludzi na działanie benzotiazolu w warunkach przemysłowych może być związane z jednoczesnym narażeniem na dymy asfaltu (NTIS 1996).

Według *Rudzkiego* (1976) benzotiazol ze względu na podobieństwo budowy chemicznej może wykazywać reaktywność krzyżową z 2-merkaptobenzotiazolem, powodując reakcje uczuleniowe u pracowników przemysłu gumowego.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych ilościowych charakteryzujących zależność efektu toksycznego od stężenia związku w powietrzu. Nie znaleziono informacji o wartościach stężeń bez obserwowanego ryzyka u zwierząt i ludzi.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce i na świecie nie ustalono wartości normatywów higienicznych dla benzotiazolu.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

W dostępnym piśmiennictwie toksykologicznym nie ma udokumentowanych danych z przemysłu o przypadkach ostrych i przewlekłych zatruc benzotiazolem u ludzi. Nie znaleziono również wyników badań działania toksycznego benzotiazolu w warunkach przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt. Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej u zwierząt wykazano, że benzotiazol może działać szkodliwie na układ nerwowy, wątrobę oraz powodować przejściową, odwracalną methemoglobinemię (tab. 2).

Do obliczenia wartości NDS benzotiazolu wykorzystano wyniki badań na szczurach, którym podawano *per os* benzotiazol w dawce 135 mg/kg m.c. przez 5 dni i obserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Wartość tę przyjęto za LOAEL. Obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu na podstawie wzoru:

$$D_h = D_w \cdot W_h / V_h,$$

gdzie:

- D_h – równoważne stężenie benzotiazolu w powietrzu dla człowieka
- D_w – dawka podawana szczurom *per os*
- W_h – masa człowieka (70 kg)
- V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3),

zatem:

$$D_h = (135 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}) / 10 \text{ m}^3 = 945 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS benzotiazolu zastosowano następujące współczynniki niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i inną drogą podania niż inhalacyjna
- $C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań długoterminowych
- $D = 2$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 3$, współczynnik modyfikacyjny wynikający ze skąpości danych na temat narażenia zawodowego i potencjalnych odległych efektów toksycznych,

a zatem wartość NDS benzotiazolu wynosi:

$$\text{NDS} = 945 \text{ mg/m}^3 / (2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 3) \approx 20 \text{ mg/m}^3.$$

Opierając się na wartościach medialnych dawek śmiertelnych po podaniu substancji na skórę królika ($126 \div 200$ lub $> 631 \text{ mg/kg}$) i szczura ($933 \div 1231 \text{ mg/kg}$), proponuje się oznakowanie benzotiazolu literami „Sk” – substancja wchłania się przez skórę.

Nie ma podstaw do ustalania wartości NDSCh i DSB benzotiazolu.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

90-950 Łódź

ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, wątrobę, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i AST).

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, wątrobę, skórę i spojówki.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i AST).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, wątrobę, skórę i spojówki.
Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, ALT i AST).

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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, spojówki, skóra i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe zanikowe lub przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne skóry, przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oczu oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

PIŚMIENNICTWO

CESARS, Chemical Evaluatio Search and Retrieval System (2002) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Issue 2002-3.

CHEMINFO (2003) Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Issue 2003-1.

Domino E.F., Unna K.R., Kerwin J. (1952) Pharmacological properties of benzazoles. I. Relationship between structure and paralyzing action. *J. Pharmacol. Exp. Therp.* 105, 486-497.

Ferrario J.B., DeLeon I.R., Tracy R.E. (1985) Evidence for toxic anthropogenic chemicals in human thrombogenic coronary plaques. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 14, 529-534.

Genium's Handbook of safety, health, and environmental data for common hazardous substances (1999). New York, Genium Publishing Corporation, vol. 2, 2271.

HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2003) Issue 2003-1.

IUCLID (2001), (komputerowa baza danych).

Koziel E. i in. (2003) Identyfikacja szkodliwych związków organicznych azotu i siarki emitowanych w zakładach produkujących gumowe elementy transportowe. Przemysł Chemiczny (w druku).

MSDS, Material Safety Data Sheets (2000) Benzothiazole (komputerowa baza danych).

NTIS, National Technical Information Service (1996), (baza danych).

NTP (2002) <http://ntp-db.niehs.nih.gov>. (baza danych).

Patty's Industrial hygiene and toxicology (1982) 3rd ed. Red. G.D. Clayton, F.E. Clayton New York, Interscience, Wiley, vol. II A, 2106.

Pośniak M., Makhniashvili I., Kowalska J. (2001) Substancje chemiczne w procesach przetwórstwa mas bitumicznych, pomiar, ocena i ograniczenie narażenia zawodowego. Warszawa, CIOP.

Richardson M.L., Gangolli S. (1993) The dictionary of substances and their effects. Cambridge, Royal Society of Chemistry, vol. 1, 594.

RTECS, National Institute for Occupational Safety and Health (2003) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Issue 2003-1.

Rudzki E. (1976) Wyprysk kontaktowy. Warszawa, PZWL.

Sax N.J., Lewis R.J. (2000) Sax's Dangerous properties of industrial materials. 10th ed. New York, Van Nostrand Reinhold, vol. 2, 397.

Seo K.W. i in. (2000) Effects of benzothiazole on the xenobiotic metabolizing enzymes and metabolism of acetaminophen. J. Appl. Toxicol. 20, 6, 27-30.

TOXLINE (2003) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, Issue 2003-2.

TOXNET (2003), (komputerowa baza danych) <http://toxnet.nlm.nih.gov>.

Załącznik do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 129, poz. 1110.

LIDIA ZAPÓR

Benzothiazole

A b s t r a c t

Benzothiazole is a yellow liquid with an unpleasant odor similar to quinoline. Benzothiazole is used as a chemical intermediate in organic synthesis. It is a precursor of rubber accelerators and a component of cyanine dyes. It is also used as a flavoring substance in foods and as an antimicrobial agent.

Occupational exposure to benzothiazole through inhalation or dermal contact occurs mostly at rubber processing facilities and during asphalt paving.

Benzothiazole is harmful substance in laboratory animals in acute toxicity testing. It exerts systemic action on the central nervous system and the liver.

In the available literature no data on the toxicity in humans, or genotoxicity, carcinogenicity, fetotoxicity, and teratogenicity of benzothiazole in laboratory animals have been found.

In setting exposure limits, the results of an acute toxicity testing were considered. Based on the LOAEL value obtained in an experimental study (135 mg/kg) and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value has been calculated at 20 mg/m³.

With regard to systemic effects of benzothiazole no STEL value has been established. Because benzothiazole has been shown to penetrate the skin in amounts sufficient to induce systemic toxicity, a skin notation (Sk) is considered appropriate.

