

Heksafluoropropen

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Hexafluoropropene

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr ANNA ŚWIDWIŃSKA-GAJEWSKA
e-mail: Anna.Gajewska@imp.lodz.pl
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: Slawomir.Czerczak@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	8 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 30.06.2015 r.

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

Słowa kluczowe: heksafluoropropen, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: hexafluoropropene, toxicity.

Streszczenie

Heksafluoropropen (HFP) jest bezbarwnym gazem stosowanym głównie jako monomer do produkcji fluorowych polimerów termoplastycznych, a także środka gaśniczego – heptafluoropropanu. Został zaklasyfikowany pod względem zagrożeń dla zdrowia jako substancja: działająca szkodliwie w następstwie wdychania, powodująca podrażnienie dróg oddechowych, mogąca spowodować uszkodzenie nerek w następstwie jednorazowego

narażenia inhalacyjnego, a także przez długotrwałe lub powtarzane narażenie inhalacyjne. Heksafluoropropen nie ma w Polsce ustalonych normatywów higienicznych w środowisku pracy. Powodem, dla którego opracowano dokumentację i zaproponowano wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), jest informacja o produkcji heksafluoropropenu w Polsce. Substancja ta została zgłoszona (jako półprodukt) do Europejskiej

¹ Wartość NDS heksafluoropropenu 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 następnie 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.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników 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.

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

Agencji ds. Chemikaliów przez rejestrującego (w rozumieniu rozporządzenia REACH) z siedzibą w Tarnowie.

Nie ma wyników badań dotyczących działania toksycznego heksafluoropropenu na ludzi. U zwierząt narażanych inhalacyjnie na heksafluoropropen obserwowano przede wszystkim zmiany w nerkach: zwyrodnienie i martwicę nabłonka kanalików krętych. Przy większym stężeniu heksafluoropropenu u zwierząt obserwowano: obrzęk płuc, a także zaburzenie koordynacji i skurcze kloniczne, a ponadto zmiany względnej masy i aktywności kory nadnerczy, zmniejszenie względnej masy śledziony oraz zmiany w wątrobie. Na podstawie wyników badań biochemicznych wykazano zwiększenie ilości jonów fluorkowych i aktywności dehydrogenazy mleczanowej w moczu, a także zwiększenie stężenia kreatyniny oraz azotu moczniowego w surowicy narażanych zwierząt. Zmiany parametrów krwi obejmowały także zmiany liczby: limfocytów, neutrofilów oraz eozynofiliów.

W badaniach dotyczących odległych skutków działania toksycznego, heksafluoropropen nie działał mutagenie w układach bakteryjnych ani na komórki ssaków. W testach w warunkach *in vitro* związek wywoływał aberracje chromosomowe w komórkach jajnika chomika chińskiego. W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo* na myszach zaobserwowano powstawanie mikrojąder w szpiku kostnym. Wynik ujemny uzyskano

w teście na nieplanową syntezę DNA w hepatocytach szczurów oraz w teście dominujących mutacji letalnych u szczurów. Nie zaobserwowano wpływu heksafluoropropenu na rozrodczość. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania rakotwórczego związku.

Mechanizm działania toksycznego heksafluoropropenu jest związany z metabolizmem na drodze S-koniugacji z glutationem, a w szczególności z hydrolizą koniugatu. Przy udziale enzymu β -liazy dochodzi do rozkładu koniugatu i powstawania aktywnych tioli. Nefrotoksyczne działanie heksafluoropropenu jest związane z dużą aktywnością enzymów (β -liazy i N-deacetylazy), które przyczyniają się do powstawania aktywnych tioli w kanałkach nerkowych.

Za podstawę do oszacowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) heksafluoropropenu w środowisku pracy przyjęto wyniki badania, w którym myszy i szczury narażano inhalacyjnie na związek przez trzy miesiące. Narządem krytycznym toksycznego działania heksafluoropropenu u gryzoni były nerki. Na podstawie wartości NOAEC wynoszącej 62 mg/m^3 zaproponowano przyjęcie w Polsce wartości NDS dla heksafluoropropenu na poziomie 8 mg/m^3 . Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB).

Summary

Hexafluoropropene (HFP) is a colorless gas. It is used mainly as a monomer for the production of thermoplastic fluoropolymers and as an extinguishing agent - heptafluoropropane. It has been classified for health hazards as a substance that is harmful if inhaled, may cause respiratory irritation and renal damage after a single exposure and through prolonged or repeated inhalation exposure.

Hexafluoropropene does not have Maximum Admissible Concentration (MAC) value in Poland. The reason for developing the documentation of proposal for MAC value was the production of hexafluoropropene in Poland. This substance was registered as an intermediate product in the European Chemicals Agency by the registrant (within the meaning of the REACH Regulation) sited in Tarnów.

There is lack of information on the toxic effects of occupational exposure to hexafluoropropene in humans. Degeneration and epithelial necrosis of

the tubular lobules were observed in kidneys of laboratory animal after inhalation of hexafluoropropane. In the rodents exposed at higher concentrations of hexafluoropropene, pulmonary edema, coordination disorders and clonic contractions occurred. Exposure to hexafluoropropene induced changes in relative weight and activity of adrenal cortex, decrease in relative weight of spleen and changes in liver. Biochemical studies showed an increase of the level of fluoride ions and urinary lactate dehydrogenase activity and elevated serum creatinine and urea nitrogen in the exposed animals. Changes in blood parameters (count of lymphocytes, neutrophils and eosinophils) were also observed in rodents.

In studies with the long-term effects of toxicity, hexafluoropropene was not mutagenic in bacterial systems or mammalian cells. In the *in vitro* tests, the compound induced chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells. In *in vivo* studies in mice, the formation of micronuclei in bone marrow

was observed. The negative result was obtained in the assay for unplanned DNA synthesis test in rat hepatocytes and in the dominant rat mutation assay. No effect of hexafluoropropene on fertility was observed. There is no data on carcinogenicity.

The mechanism of hexafluoropropene toxicity is related to metabolism: path-way of S-conjugation with glutathione, in particular hydrolysis of the conjugate. During decomposition of the conjugate by the enzyme β -lyase, active thiols appeared. Nephrotoxic activity of hexafluoropropene

is associated with high levels of enzymes (β -lyases and N-deacetylases), which contribute to the formation of active thiols in renal tubules.

The results of 3-month inhalation study on mice and rats were the basis for calculation of the MAC value of the hexafluoropropene. The critical organs of hexafluoropropene toxicity to rodents are kidneys. Based on the NOAEC value of 62 mg/m³, the MAC value for hexafluoropropene at 8 mg/m³ was proposed. Neither short-term value (STEL) nor biological tolerance limit was established.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka heksafluoropropenu (IUCRID 2000; HSDB 2015; RTECS 2015):

– wzór sumaryczny	C ₃ F ₆
– wzór strukturalny	CF ₂ = CF – CF ₃
– nazwa chemiczna	1,1,2,3,3,3-heksafluoro-1-propen
– numer CAS	116-15-4
– numer indeksowy	602-061-00-4
– numer WE	204-127-4
– numer RTECS	UD0350000
– synonimy:	heksafluoropropylen; perfluoro-1-propen; perfluoropropylen; heksafluoropropen
– klasyfikacja:	Press. Gas; Acute Tox 4, H332; STOT SE 3; H335.

Heksafluoropropen (HFP) ma zharmonizowaną klasyfikację. Znajduje się w wykazach substancji

stwarzających zagrożenie (rys. 1) zamieszczonych w załączniku VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 127/2008 z dnia 16.12.2008 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 L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1; z późniejszymi zmianami).

Heksafluoropropen jest klasyfikowany:

- pod względem zagrożeń fizycznych jako gaz pod ciśnieniem
- pod względem zagrożeń dla zdrowia:
 - a) do kategorii 4. toksyczności ostrej z przypisanym zwrotem H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania,
 - b) do kategorii 3. działania toksycznego na narządy docelowe w następstwie jednorazowego narażenia, z przypisanym zwrotem H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.



GHS07 – symbol wykrzyknik – element oznakowania substancji stwarzającej zagrożenie

Rys. 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Heksafluoropropen został także zaklasyfikowany przez rejestrujących (w ramach rozporządzenia REACH) ze względu na jego działanie na narządy docelowe – nerki (ECHA 2015):

– STOT SE 2; H371 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 2.; może spowodować uszkodzenie nerek w narażeniu inhalacyjnym

– STOT RE 2; H373 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane, kategoria zagrożenia 2.; może spowodować uszkodzenia nerek przez długotrwałe lub powtarzane narażenie inhalacyjne.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne heksafluoropropenu (IUCRID 2000; HSDB 2015; RTECS 2015):

– postać, wygląd	bezbarwny gaz
– masa cząsteczkowa	150,03
– temperatura wrzenia	-29,4 °C
– temperatura topnienia	-156,2 °C
– gęstość	1,583 g/cm ³ (w temp. -40 °C)
– prężność	6,5 hPa (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w wodzie	substancja słabo rozpuszczalna

– temperatura zapłonu substancja niepalna
– granice wybuchowości brak właściwości wybuchowych

– wskaźniki przeliczeniowe (w temp. 20 °C i ciśn. 1013 hPa): 1 ppm ≈ 6,24; 1 mg/m³ ≈ 0,163 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Heksafluoropropen (HFP) otrzymuje się w reakcji pirolizy tetrafluoroetyleny. Reakcja jest prowadzona w temperaturze 600 ÷ 900 °C w warunkach obniżonego ciśnienia (ECETOC 2005). Substancja jest produkowana w Polsce jako półprodukt, została zgłoszona do Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów zgodnie z rozporządzeniem REACH przez rejestrującego z siedzibą w Tarnowie (ECHA 2015). Heksafluoropropen jest głównie używany jako monomer do produkcji takich fluorowych polimerów termoplastycznych, jak: perfluorowany etylenopropylen, fluoroelastomery, fluorek winylidenu (ECETOC 2005). Może być także surowcem do produkcji heptafluoropropanu (HFC-227ea) – substancji stosowanej jako środek gaśniczy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

W dostępnym piśmiennictwie nie ma badań dotyczących działania toksycznego heksafluoropropenu (HFP) na ludzi.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wyniki badań toksyczności ostrej heksafluoropropenu (HFP) w badaniach inhalacyjnych zwierząt wraz z wartościami median stężeń śmiertelnych przedstawiono w tabeli 1.

Toksyczność ostrą heksafluoropropenu badano w doświadczeniach przeprowadzonych na myszach Swiss i szczurach Wistar. Zwierzęta narażano w czasie od 30 min do 8 h. Wartości LC₅₀, w zależności od czasu narażenia, mieściły się

w granicach: 3680 ÷ 25 750 mg/m³ dla myszy i 14 410 ÷ 96 600 mg/m³ dla szczurów. Autorzy badania sugerują, że heksafluoropropen wykazuje 3- ÷ 5-krotnie większą toksyczność w ostrym narażeniu inhalacyjnym na myszy niż na szczury (Paulet, Debrousses 1966).

W innym badaniu samce szczura Sprague-Dawley narażano na heksafluoropropen o stężeniu 16 213 mg/m³ przez 30 min. U zwierząt obserwowano zmiany patologiczne w nerkach, objawiające się znaczną nekrozą kanalików bliższych. W trzecim

i czwartym dniu narażenia u zwierząt następowała regeneracja kanalików nerkowych, która w siódmym dniu była prawie całkowita (*Dilley i in. 1974*).

Szczury narażano inhalacyjnie na heksafluoropropen o stężeniach $2370 \div 7483 \text{ mg/m}^3$ przez 4 h. Zwierzęta następnie obserwowano przez pięć dni. W przeciągu dwóch dni po narażeniu u zwierząt obserwowano zmiany zależne od wielkości stężenia:

martwicę w kanalikach bliższych nerek, diurezę wskazującą na 50-procentowe zwiększenie zatrzymania wody i zwiększenie osmolalności moczu o 25%, zwiększenie ilości jonów fluorkowych i aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w moczu, a także zwiększenie stężenia kreatyniny oraz azotu mocznikowego w surowicy (*Potter i in. 1981*).

Tabela 1.
Wyniki badań toksyczności ostrej heksafluoropropenu (HFP) w eksperymentach inhalacyjnych na zwierzętach

Gatunek zwierząt	Zakres stężeń, mg/m^3 czas trwania narażenia	Wartość LC_{50} , mg/m^3	Skutki narażenia na całe ciało zwierząt	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley	$873 \div 21\ 450$ 4 h obserwacja 28 dni	18 800	wartość NOAEC – 873 mg/m^3 ; $\geq 1995 \text{ mg/m}^3$ – zmniejszona masa ciała, nerczyca	<i>Clayton i in. 1960</i>
Szczur F344	$2370 \div 7483$ 4 h obserwacja 5 dni	> 7483	– brak padnięć $\geq 2370 \text{ mg/m}^3$ – zwiększone stężenie jonów F^+ i zwiększona aktywność LDH w moczu oraz kreatyniny i BUN w surowicy, martwica komórkowa w kanalikach proksymalnych po 24 h; regeneracja po 3 dniach	<i>Potter i in. 1981</i>
Szczur	1 h 2 h 4 h	56 600 27 400 11 200	– skurcze, drgawki kloniczne, obrzęk płuc, zwiększona masa względna płuc – zmiany w nabłonku kanalików nerkowych, martwicze zapalenie nerek u niektórych szczurów	<i>Smirnova 1971</i>
Szczur Wistar	0,5 h 2 h 4 h 6 h 8 h	96 600 24 530 17 170 14 410 14 720	– brak danych	<i>Paulet, Debrosses 1966</i>
Szczur Wistar	$312 \div 311\ 800$ 2 h 5 h obserwacja 9 dni	–	wartość NOAEC – 1559 mg/m^3 ≥ 3118 – 25% padnięć zwierząt, obrzęk płuc; ≥ 31180 – 100% padnięć zwierząt w przeciągu 1 \div 46 h po narażeniu; stupor, zaburzenia koordynacji, trudności w oddychaniu	<i>Salvaneschi 1971</i>
Szczur	$20\ 329 \div 83\ 855$ 2 h	–	$\geq 20\ 329 \text{ mg/m}^3$ – stężenie śmiertelne; obrzęk płuc, zmiany dystroficzne w wątrobie i nerkach, martwica kanalików krętych nerek	<i>Danisheskii, Kochanow 1961</i>

cd. tab. 1.

Gatunek zwierząt	Zakres stężeń, mg/m ³ czas trwania narażenia	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³	Skutki narażenia na całe ciało zwierząt	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley	16 213 0,5 h	–	– zwiększony poziom jonów F ⁺ w moczu dzień po narażeniu – znaczna martwica kanalików proksymalnych, prawie całkowita regeneracja po 7 dniach	<i>Diley i in. 1974</i>
Szczur	3742 ÷ 10 975 6 h	4510	≥ 3742 mg/m ³ nerczyca ≥ 7795 mg/m ³ obrzęk płuc, stężenie śmiertelne	<i>Limperos 1956</i>
Szczur	2744 ÷ 5488 6 h	–	≥ 2744 mg/m ³ obrzęk płuc, uszkodzenie nerek 5488 mg/m ³ stężenie śmiertelne	<i>Limperos, Zapp 1952</i>
Mysz	6236 ÷ 18 833 4 h	12 260	– padnięcia zwierząt w czasie 1 ÷ 9 dni po narażeniu ≥ 6236 mg/m ³ – osowiałość, nerczyca, utrudnione oddychanie	<i>Clayton i in. 1960</i>
Mysz Swiss	0,5 h 2 h 4 h 6 h 8 h	18 400 7360 4600 4170 3680	– brak danych	<i>Paulet, Debrousses 1966</i>
Mysz	2 h	9300	– brak danych	<i>Smirnova 1971</i>
Mysz	1 h obserwacja 7 dni	25 750	– drżenie, zaburzenia koordynacji, duszność	<i>Yoshida i in. 1977</i>
Świnka morska	6 236 ÷ 21 452 4 h	15 940	– padnięcia zwierząt w okresie 1 ÷ 15 dni po narażeniu ≥ 6236 mg/m ³ – nerczyca ≥ 16 214 – osowiałość, trudności w oddychaniu	<i>Clayton i in. 1960</i>
Królik	6 236 ÷ 21 452 4 h	15 940	– padnięcia zwierząt w okresie 3 ÷ 21 dni po narażeniu ≥ 6236 mg/m ³ – nerczyca	<i>Clayton i in. 1960</i>
Królik	6 236 ÷ 31 180 1 h	–	– nefrotoksyczność w stopniu zależnym od wielkości stężenia	<i>Ding i in. 1985</i>

Objaśnienia:

BUN – azot mocznikowy.

LDH – dehydrogenaza mleczanowa.

Samice białych szczurów i myszy narażano na heksafluoropropen przez 1 ÷ 4 h. Wartości median stężeń śmiertelnych wyliczono metodą probitową (wartości podano w tab. 1.). W narażeniu ostrym substancja u zwierząt powodowała: ospałość, drgawki kloniczne i skurcze. W badaniach patologicznych (patomorfologicznych i histopatologicz-

nych) stwierdzono: przekrwienia narządów wewnętrznych, krwotoki i obrzęk płuc oraz zwyrodnienie nabłonka kanalików krętych. U niektórych szczurów wystąpiło martwicze zapalenie nerek. U zwierząt, które padły, obserwowano także zwiększenie względnej masy płuc (*Smirnova 1971*).

W ostrym narażeniu inhalacyjnym na heksafluoropropen u zwierząt obserwowano zmiany w nerkach, a przy większym stężeniu – uszkodzenie płuc. Do objawów klinicznych zatrucia heksafluoropropenem można zaliczyć: osowiałość, drgawki kloniczne oraz skurcze. Badania biochemiczne wykazały zwiększenie stężenia jonów fluorkowych i aktywności LDH w moczu, a także zwiększenie stężenia kreatyniny oraz azotu mocznikowego w surowicy narażanych zwierząt. W badaniach patomorfologicznych stwierdzono przekrwienia narządów wewnętrznych, krwotoki i obrzęk płuc, a w histopatologicznych – zwyrodnienie nabłonka kanalików krętych. U niektórych szczurów wystąpiło martwicze zapalenie nerek. U zwierząt, które padły, obserwowano ponadto zwiększenie względnej masy płuc. U zwierząt narażonych na heksafluoropropen o stężeniu około 800 mg/m³ nie obserwowano zmian w nerkach, a o stężeniu około 2000 mg/m³ obserwowano odwracalne zmiany w nerkach – u połowy narażanych zwierząt w przeciągu miesiąca nastąpiła regeneracja uszkodzeń. Heksafluoropropen o stężeniach powyżej 2000 mg/m³ wywoływał nieodwracalne zmiany nerczycowe. Dla szczurów stężenie heksafluoropropenu około 2500 mg/m³ uznano za progowe dla uszkodzeń nerek w narażeniu ostrym (Clayton 1977; Kennedy 1990).

Opisane objawy dotyczą przede wszystkim szczurów jako gatunku najbardziej wrażliwego na heksafluoropropen. U innych badanych gatunków (myszy, królików, świnek morskich) obserwowano przede wszystkim objawy nefrotoksyczne w działaniu ostrym.

Toksyczność przedłużona

Samce szczura Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na heksafluoropropen (HFP) o stężeniach: 0; 1331 lub 2020 mg/m³ przez 2 tygodnie. Zwierzętom pobierano mocz do analizy w celu identyfikacji fluorków. Po zakończeniu narażenia część zwierząt poddano badaniom patomorfologicznym.

Tabela 2.
Wyniki badań toksyczności heksafluoropropenu (HFP) w eksperymentach inhalacyjnych na zwierzętach w warunkach narażenia przedłużonego i podprzewlekłego

Gatunek zwierząt	Warunki narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley	14 dni narażenia 4 h/dzień 5 dni/tydz. 0; 1331; 2020 mg/m ³ 14 dni obserwacji	– brak zmian patomorfologicznych – brak zmian w stężeniu jonu fluorkowego w moczu; wartość NOEC – 2020 mg/m ³	Brown 1976

Pozostałe szczury badano po 14-dniowym okresie rekonwalescencji. Nie zaobserwowano różnic w stężeniu jonów fluorkowych w moczu zwierząt w grupach narażanych na heksafluoropropen i w grupie kontrolnej. Nie odnotowano również zmian patologicznych, które mogłyby być skutkiem narażenia na związek (Brown 1976).

W innym 14-dniowym eksperymencie szczury samce Crl:CD narażano inhalacyjnie na heksafluoropropen o stężeniach: 0; 62; 312 lub 1247 mg/m³. Po zakończeniu narażenia krew i mocz szczurów poddano analizie. Przeprowadzono badania patomorfologiczne zwierząt tuż po zakończeniu narażenia oraz po 14 dniach obserwacji. Nie obserwowano znaczących zmian u szczurów narażanych na heksafluoropropen o stężeniu 62 lub 312 mg/m³. U szczurów narażanych na największe stężenie heksafluoropropenu (1247 mg/m³) wystąpiła nerczyca o niewielkim nasileniu oraz rozproszone zwyrodnienia kanalików kory nerki. Po okresie rekonwalescencji zmiany w nerkach ustąpiły (Kinney i in. 1985).

Myszy Crl:CD-1 narażano inhalacyjnie na heksafluoropropen o stężeniach: 0; 31; 125 lub 468 mg/m³ przez 14 dni. Przeprowadzono analizę krwi zwierząt oraz badania patomorfologiczne bezpośrednio po zakończeniu narażenia oraz po 14 dniach rekonwalescencji. W porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, zmiany obserwowano jedynie w grupie narażanej na substancję o największym stężeniu (468 mg/m³). Obserwowano statystycznie istotne zwiększenie względnej masy nerek oraz regenerację kanalików kory nerki pod koniec trwania eksperymentu. Skutki toksyczności heksafluoropropenu na nerki ustąpiły po 14 dniach obserwacji (Kelly 1988).

Wyniki obserwacji zwierząt narażanych na heksafluoropropen w badaniach toksyczności przedłużonej i podprzewlekłej zostały przedstawione w tabeli 2.

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Warunki narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Szczury Crl:CD	14 dni 6 h/dzień 5 dni/tydz. 0; 62; 312; 1247 mg/m ³ 14 dni obserwacji	1247 mg/m ³ – łagodna nerczyca i zwyrodnienie kanalików nerkowych, zmiany ustąpiły po 14 dniach rekonwalescencji; wartość NOAEC – 312 mg/m ³	<i>Kinney i in.</i> 1985
Myszy Crl:CD-1	14 dni 6 h/dzień 5 dni/tydz. 0; 31; 125; 468 mg/m ³ 14 dni obserwacji	468 mg/m ³ – odwracalne zmiany w nerkach; zwiększona względna masa nerek; pod koniec trwania narażenia – regeneracja w kanalikach kory nerek; wartość NOAEC – 125 mg/m ³	<i>Kelly</i> 1988
Szczury	34 narażenia przez 4 h 0; 630; 1120 mg/m ³	1120 mg/m ³ – zwiększona względna masa nerek i kory nadnerczy, zmiany w aktywności kory nadnerczy, zmniejszony poziom kwasu askorbinowego w nadnerczach; wartość NOAEC – 630 mg/m ³	<i>Smirnova</i> 1971
Szczury Crl:CD	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tydz. 0; 62; 312; 935 mg/m ³ 28 dni obserwacji	– brak zmian w przyroście masy ciała i w masie organów wewnętrznych – brak zmian patologicznych; 312 lub 935 mg/m ³ – zwiększony poziom jonów F ⁻ w moczu (skutek metabolizmu heksafluoropropenu), nadmiar sodu we krwi, wzmożone wydalanie moczu i zmniejszona jego osmolarność 935 mg/m ³ – znaczące statystycznie zmniejszenie liczby limfocytów we krwi u samców; wartość NOAEC – 62 mg/m ³	<i>Stadler</i> 1989
Myszy Crl:CD-1	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tydz. 0; 62; 312; 935 mg/m ³ 28 dni obserwacji	– zmniejszona względna i bezwzględna masa nerek u samic we wszystkich narażanych grupach; 312 lub 935 mg/m ³ – regeneracja w kanalikach proksymalnych nerek, cytomegalia i martwica komórek nabłonka kanalików nerkowych; zmiany nieodwracalne po 28-dniowym okresie rekonwalescencji; wartość NOAEC – 62 mg/m ³ – zmiany mikroskopowe w nerkach	<i>Stadler</i> 1989
Szczury	6 mies. 5 h/dzień 0; 28; 45 mg/m ³	28 lub 45 mg/m ³ – zwiększona względna masa nerek, zmniejszona względna masa śledziony 45 mg/m ³ – zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zmniejszona aktywność cholinesterazy, zwiększona względna liczba neutrofilów we krwi; wartość LOAEC – 28 mg/m ³	<i>Smirnova</i> 1971
Myszy	5,5 mies. 5 h/dzień 0; 28; 45 mg/m ³	45 mg/m ³ – zmniejszony przyrost masy ciała, zmniejszona względna liczba reakcji warunkowych (13,9% w porównaniu do 58,4% w grupie kontrolnej)	<i>Smirnova</i> 1971
Świnki morskie	6 mies. 5 h/dzień 0; 28; 45 mg/m ³	28 lub 45 mg/m ³ zwiększony poziom jonów F ⁻ w kościach 45 mg/m ³ – zmniejszony przyrost masy ciała	<i>Smirnova</i> 1971

Toksyczność podprzewlekła

Szczury narażano inhalacyjnie (34 razy po 4 h) na heksafluoropropen (HFP) o stężeniu 630 mg/m³

lub 1120 mg/m³. Nie stwierdzono padnięć zwierząt. Nie odnotowano także zmian w: wynikach badań morfologicznych krwi obwodowej, aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy ani zawartości

azotu resztkowego w surowicy. U szczurów narażanych na heksafluoropropen o większych stężeniach obserwowano zmiany w: aktywności kory nadnerczy, zwiększeniu masy względnej kory nadnerczy, zmniejszeniu zawartości kwasu askorbinoowego w nadnerczach, zwiększeniu zakresu wahań liczby eozynofiliów we krwi obwodowej oraz nieznacznym zmniejszeniu wartości cholesterolu całkowitego i frakcji cholesterolowych. W tej grupie zwierząt odnotowano statystycznie istotne zwiększenie względnej masy nerek. Nie stwierdzono natomiast patomorfologicznych zmian w innych narządach wewnętrznych (Smirnova 1971).

Szczury Crl:CD narażano na heksafluoropropen o stężeniach: 0; 62; 312 lub 935 mg/m³ przez 90 dni, a następnie zwierzęta obserwowano przez kolejne 28 dni. Przyrost masy ciała zwierząt był monitorowany cotygodniowo, przy jednoczesnej obserwacji ilości pobieranego pokarmu i wody przez zwierzęta. Badania krwi i moczu wykonywano przed rozpoczęciem narażenia, w trakcie narażenia (po 45 dniach) oraz po jego zakończeniu. U części szczurów badania patomorfologiczne wykonywano bezpośrednio po zakończeniu narażenia, u pozostałych – po 28 dniach rekonwalescencji. Nie obserwowano zmian w przyroście masy ciała narażanych szczurów ani w ilości przyjmowanego pokarmu w porównaniu do wyników u zwierząt w grupie kontrolnej. U samców narażanych na heksafluoropropen o największym stężeniu (935 mg/m³) obserwowano zwiększone spożycie wody, a także zmniejszenie liczby limfocytów we krwi. U szczurów obu płci z grup narażanych na heksafluoropropen o stężeniu 312 lub 935 mg/m³ odnotowano znaczące statystycznie zwiększenie stężenia fluorków w moczu, a ponadto wzmożenie wydalania moczu i zmniejszenie jego osmolalności, a także większe stężenie sodu we krwi. U narażanych zwierząt nie obserwowano zmian masy narządów wewnętrznych ani żadnych zmian patomorfologicznych (Stadler 1989).

W podobnych warunkach narażano inhalacyjnie myszy Crl-CD-1 na heksafluoropropen o stężeniach: 0; 62; 312 lub 935 mg/m³ przez 90 dni, po czym zwierzęta obserwowano przez następne 28 dni. Myszy badano i obserwowano w sposób analogiczny jak w przypadku szczurów. U narażanych myszy nie obserwowano zmian w przyroście masy ciała ani w ilości przyjmowanego pokarmu, ale u samic z grupy narażanej na heksafluoropropen

o największym stężeniu (935 mg/m³) obserwowano zwiększoną konsumpcję wody. Nie obserwowano zmian hematologicznych u narażanych myszy. U samców narażanych na heksafluoropropen o stężeniu 312 lub 935 mg/m³ odnotowano znaczące statystycznie zwiększenie przypadków niebieskawego zabarwienia brzucha, nie znaleziono jednak bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego tego skutku z narażeniem na heksafluoropropen. U samic we wszystkich narażanych grupach odnotowano zmniejszenie względnej masy nerek, a u samic narażanych na największe stężenie heksafluoropropenu (935 mg/m³) obserwowano ponadto zmniejszenie względnej masy serca. U myszy obu płci z grup narażanych na heksafluoropropen o stężeniu 312 lub 935 mg/m³ obserwowano zmiany mikroskopowe w nerkach: zmiany regeneracyjne w kanalikach proksymalnych nerek, cytomegalię i martwicę komórek nabłonka kanalików nerkowych w trakcie narażenia i po jego zakończeniu – w 45. i 90. dniu eksperymentu. Cytomegalię i nefropatię obserwowano u myszy także po okresie rekonwalescencji (Stadler 1989).

Smirnova szczury i świnki morskie narażała przez 6 miesięcy, a myszy przez 5,5 miesiąca (5 h/dzień) na heksafluoropropen o stężeniu 28 lub 45 mg/m³. U myszy i świnek morskich narażanych na heksafluoropropen o większym stężeniu obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała. Nie odnotowano ani zmian w parametrach morfologicznych krwi, ani zmian stężenia azotu resztkowego we krwi obu gatunków. U myszy narażanych na heksafluoropropen o większym stężeniu obserwowano natomiast zmniejszenie względnej liczby reakcji warunkowych w stosunku do maksymalnej możliwej liczby reakcji (13,9%) w porównaniu do wyników u zwierząt w grupie kontrolnej (58,4%), (brak szczegółowych informacji w pracy źródłowej), (Smirnova 1971).

U szczurów narażanych na heksafluoropropen o większym stężeniu pod koniec trwania eksperymentu obserwowano: zwiększenie względnej liczby neutrofilów i aktywności fosfatazy alkalicznej oraz zmniejszenie aktywności cholinesterazy. U szczurów narażanych na heksafluoropropen o mniejszym stężeniu, tj. 28 mg/m³, nie obserwowano zmian w aktywności wymienionych wcześniej enzymów. W obu grupach narażanych szczurów, w stopniu zależnym od wielkości stężenia,

odnotowano natomiast zwiększenie względnej masy nerek i zmniejszenie względnej masy śledziony w porównaniu do zwierząt w grupie kon-

trolnej. U badanych zwierząt obserwowano również zwiększenie aktywności kory nadnerczy (Smirnova 1971).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Działanie mutagenne na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania mutagennego heksafluoropropenu (HFP) na ludzi.

Działanie mutagenne na zwierzęta

Wyniki badań dotyczących działania mutagennego i genotoksycznego heksafluoropropenu (HFP) na zwierzęta zostały przedstawione w tabeli 3.

Heksafluoropropen nie działał mutagenie w teście Ames z zastosowaniem szczepów: TA98, TA100, TA1535 i TA1537 bakterii *Salmonella* Typhimurium, zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (Russell, Krahn 1980). Z uwagi na nefrotoksyczny mechanizm działania metabolitów heksafluoropropenu, zbadano także mutagenne działania dwóch cysteinowych S-koniugatów. W teście Ames z zastosowaniem szczepów: TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538 bakterii *Salmonella* Typhimurium również uzyskano wynik ujemny, także po dodaniu frakcji S9 wątroby szczura (Green, Odum 1985).

Tabela 3.

Wyniki testów genotoksycznego i mutagennego działania heksafluoropropenu (HFP)

Typ testu/szczep/rodzaj komórek	Wynik w warunkach in vitro		Piśmiennictwo
	bez aktywacji	z aktywacją	
Mutacje genowe			
<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1537	–	–	<i>Russel, Krahn</i> 1980
Komórki jajnika chomika chińskiego CHO; lokus HPRT	–	–	<i>Stahl</i> 1988
Aberracje chromosomowe			
Komórki jajnika chomika chińskiego CHO	+	+	<i>Rickard i in.</i> 1986
Typ testu/gatunek	Warunki narażenia in vivo	Wynik	Piśmiennictwo
Test mikrojądrowy			
Mysz Crl:CD-1, samce, szpik kostny	inhalacja 6 h, $\leq 7360 \text{ mg/m}^3$	+	<i>Vlachos, Sarrif</i> 1986
Dominujące mutacje letalne			
Szczur Charles River CD	inhalacja samców 6 h/dz., 5 dni, $\leq 2450 \text{ mg/m}^3$; samice badane 12 dni po kryciu	–	Bio/dynamics 1987
Nieplanowa synteza DNA			
Szczur Alpk:ApfSD, hepatocyty	inhalacja 6 h, $\leq 9200 \text{ mg/m}^3$	–	<i>Fox</i> 1997

Objaśnienia:

+ wynik dodatni, – wynik ujemny.

Indukcję mutacji genowych przez heksafluoropropen badano także w teście w warunkach *in vitro* na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) w lokus HPRT (genu kodującego fosforybozylotransferazę hipoksantynową). Nie wykazano działania mutagennego heksafluoropropenu zarówno w układzie bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (Stahl 1988).

W badaniach w warunkach *in vitro* heksafluoropropen badano także pod kątem indukowania strukturalnych aberracji chromosomowych w komórkach CHO. Znaczące zwiększenie liczby komórek z aberracjami chromosomowymi w stosunku do komórek kontrolnych było zależne od zastosowanego stężenia heksafluoropropenu. Wynik dodatni testu stwierdzono zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i z aktywacją metaboliczną (Rickard i in. 1986).

Badania w warunkach *in vivo* przeprowadzono na komórkach szpiku kostnego myszy CrI:CD-1. Zwierzęta narażano inhalacyjnie na heksafluoropropen o stężeniach: 0; 613; 1900; 7360 mg/m³ przez 6 h. Wymaz szpiku kostnego był pobierany po: 24, 48 i 72 h od zakończenia narażenia. Toksyczność związku wobec komórek szpiku była widoczna przez zmniejszenie liczby erytrocytów polichromatycznych w stosunku do normochromatycznych we wszystkich grupach narażanych samców i wśród samic narażanych na heksafluoropropen o największych stężeniach. U samic nie obserwowano statystycznie znaczącego zwiększenia liczby polichromatycznych erytrocytów z mikrojądrami w żadnej z grup. U samców natomiast odnotowano statystycznie istotne zwiększenie mikrojąder w szpiku kostnym myszy z grupy narażanej na heksafluoropropen o największym stężeniu (Vlachos, Sarrif 1986).

W innym badaniu w warunkach *in vivo* samce szczura Alpk:APfSD narażano inhalacyjnie na heksafluoropropen o stężeniach: 0; 6130; 9200 mg/m³ przez 6 h. Heksafluoropropen nie indukował nieplanowej syntezy DNA w hepatocytach szczurów (Fox 1997).

Samce szczurów Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na heksafluoropropen o stężeniach: 0; 153; 613; 2450 mg/m³ 6 h/dzień przez 5 dni, a następnie kojarzono z samicami. Heksafluoro-

propen nie indukował dominujących mutacji letalnych u potomstwa narażanych samców z nienarażanymi samicami (Bio/dynamics 1987).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania rakotwórczego heksafluoropropenu (HFP) na ludzi i zwierzęta.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość

Działanie na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących działania reprotoksycznego heksafluoropropenu (HFP) na ludzi.

Działanie na zwierzęta

Nie obserwowano działania heksafluoropropenu (HFP) na rozrodczość zwierząt. W 90-dniowych badaniach inhalacyjnych przeprowadzonych na myszach i szczurach, opisanych szczegółowo w rozdziale dotyczącym toksyczności podprzewlekłej, nie odnotowano zwiększenia masy jąder ani jajników, ani żadnych zmian patologicznych w narządach rozrodczych (Stadler 1989).

Samce szczurów Sprague-Dawley narażano inhalacyjnie na heksafluoropropen o stężeniach: 156; 624 lub 2494 mg/m³ 6 h/dzień przez 5 dni, a następnie kojarzono z samicami. Badaniu poddano ciężarne samice oraz płody. U wszystkich narażanych samców stwierdzono, zależne od wielkości stężenia, zmniejszenie przyrostu masy ciała, a w grupie narażanej na największe stężenie obserwowano także zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu oraz wzrost względnej masy nerek. Narażenie na heksafluoropropen nie wpłynęło jednak na: wskaźnik padnięć zwierząt, płodność samców, wskaźnik krycia ani implantację zarodków (Bio/dynamics 1987).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Ding i in. (1980) narażali króliki na heksafluoropropen (HFP) o stężeniu około 6200 mg/m³ (nie określono czasu narażenia). Absorpcję związku przez płuca określono na 12,46%, a 88,35% (dawki wchłoniętej) uległo degradacji do nielotnych produktów. Największe stężenie heksafluoropropenu u narażanych zwierząt odnotowano w: nerkach, kościach i płucach. Nie wykryto substancji w moczu.

Metabolizm i wydalanie

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że metabolizm heksafluoropropenu (HFP) u szczurów zachodzi na drodze koniugacji z glutationem. Przemiany te przedstawiono na rysunku 2.

W wyniku koniugacji mogą powstawać dwa produkty: jeden przez podstawienie atomu fluoru (*S*-(1,2,3,3,3-pentafluoropropenylo)glutination; PFPG), a drugi przez nasycenie podwójnego wiązania (*S*-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropilo)glutination; HFPG). W wątrobie głównym produktem jest PFPG wydalany do żółci. HFPG jest z kolei metabolitem powstającym również w nerkach (w warunkach *in vitro*). Dalsze przemiany prowadzą do powstania *N*-acetylo-*S*-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropilo)cysteiny, która (jako jedyny metabolit) jest wydalana z moczem (ECETOC 2005).

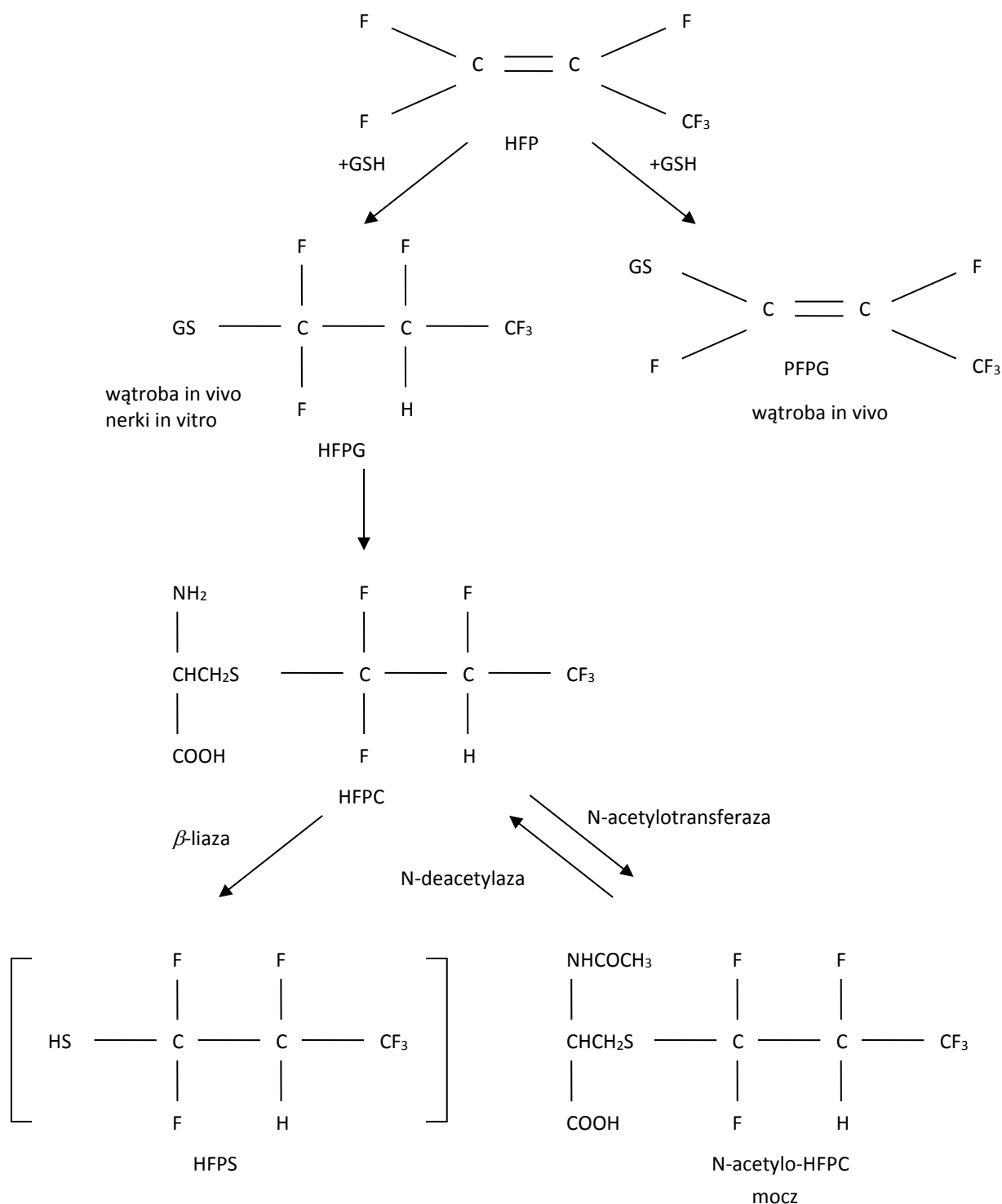
Samce szczura Wistar narażano jednorazowo na heksafluoropropen o stężeniu 4910 mg/m³. Stężenie to nie było podtrzymywane i po upływie 1 h heksafluoropropen był niewykrywany. Mocz narażanych zwierząt zbierano do 24 h po ustaniu narażenia. W przeciągu 6 h po narażeniu z moczem wydalano około 10% podanej dawki, a w dalszej części doby – 1%. W moczu zidentyfikowano *N*-acetylo-*S*-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropilo)cysteinę (*N*-acetylo-HFPC) jako metabolit heksafluoropropenu. W kolejnym eksperymencie, u narażanych szczurów badano w podobnych warunkach żółć oraz mocz w okresie 8 h i analizowano pod względem metabolitów heksafluoropropenu.

W żółci zidentyfikowano dwa koniugaty z glutationem: *S*-(1,2,3,3,3-pentafluoropropenylo)glutination (PFPG) oraz *S*-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropilo)glutination (HFPG) w proporcji 50: 1. W moczu, jak poprzednio, wykryto jeden metabolit – *N*-acetylo-HFPC, w ilości, która odpowiadała 8% podanej dawki (Koob, Dekant 1990).

Ci sami badacze wykazali koniugację heksafluoropropenu z glutationem także w badaniach w warunkach *in vitro* z zastosowaniem frakcji wątroby i nerek szczura. Reakcja była katalizowana przez cytozolową i mikrosomową *S*-transferazę glutationową. Opisano powstawanie dwóch produktów – jednego przez podstawienie atomu fluoru (HFPG) i drugiego przez wiązanie glutationu w miejsce podwójnego wiązania heksafluoropropenu (PFPG). W mikrosomach wątrobowych powstawały oba produkty (PFPG – 240 nmol/min/mg; HFPG – 136 nmol/min/mg). W mikrosomach nerkowych nie obserwowano koniugacji z glutationem, jedynie we frakcji cytozolowej wykryto HFPG (46 nmol/min/mg). Ogólnie przemiany metaboliczne zachodziły w większym stopniu w wątrobie niż w nerkach (9-krotnie). Nie wykryto metabolizmu tlenowego (Koob, Dekant 1990).

Inni autorzy wykazali, że oba koniugaty z cysteiną (HFPG i PFPG) mogą być substratami dla enzymu β -liazy, który wykazuje większą aktywność w stosunku do HFPC (Green, Odum 1985).

Samce szczura Sprague-Dawley narażano na heksafluoropropen o stężeniu 15 940 mg/m³ przez 30 min. Analizowano ilość jonu fluorkowego wydalanego z moczem w okresie do dwóch tygodni po narażeniu. Zaobserwowano wzrost wydalania fluorków w pierwszej dobie po zakończeniu narażenia oraz między 4. ÷ 6. i 13. ÷ 14. dniem. Autorzy badania sugerują, że cykliczne wydalanie jonu fluorkowego może wynikać z recyrkulacji jeli-towo-wątrobowej, która powodowała czasowe magazynowanie substancji. U narażanych szczurów obserwowano trzy dni po zakończeniu narażenia duże stężenia glukozy i krwi utajonej w moczu (Dilley i in. 1974).



Rys. 2. Schemat metabolizmu heksafluoropropenu (HFP): HFP – heksafluoropropen; GSH – zredukowana forma glutationu; HFPG – S-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropenyl)glutation; PFPG – S-(1,2,3,3,3-pentafluoropropenyl)glutation; HFPC – S-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropenyl)cysteine; N-acetylo-HFPC – N-acetylo-S-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropenyl)cysteine; HFPS - 1,1,2,3,3,3-heksafluoropropeno-1-tiol (na podstawie ECETOC 2005)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Sugerowany mechanizm działania nefrotoksycznego heksafluoropropenu (HFP) jest związany ze szlakiem metabolicznym na drodze S-koniugacji z glutationem, a w szczególności z hydrolizą koniugatu. Powstały S-koniugat cysteiny jest rozkładany przez β -liazę, w wyniku czego powstają reaktywne tirole. Przemiany te są szczególnie nasilone w nerkach, ze względu na dużą aktywność enzymu

β -liazy, zwłaszcza w proksymalnych kanalikach nerkowych. W nerkach ponadto występuje duża aktywność N-deacetylazy, enzymu antagonistycznego do N-acetylotransferazy, który umożliwia przekształcenie merkaptanów z powrotem do S-koniugatów cysteiny, przyczyniając się do zwiększenia puli aktywnych tioli (Lock 1988; Bil-ska i in. 2007).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji dotyczących działania łącznego heksafluoropropenu (HFP) z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutków działania heksafluoropropenu (HFP) od wielkości narażenia w badaniach inhalacyjnych na zwierzętach przedstawiono w tabeli 2. W badaniach 14-dniowych obserwowane zmiany w nerkach (nerczyca o niewielkim nasileniu, zwyrodnienie kanalików nerkowych, zwiększenie masy względnej nerek) były przejściowe. Oszacowano wartość NOAEC u szczurów na poziomie 312 mg/m^3 oraz 125 mg/m^3 u myszy (Kinney i in. 1985; Kelly 1988). U szczurów w dłużej trwającej narażeniu (34 inhalacje) poza zmianami w nerkach obserwowano również działanie na nadnercza (zwiększenie masy względnej kory nadnerczy i zmniejszenie zawartości kwasu askorbinoowego). Zmiany te nie występowały, gdy stężenie heksafluoropropenu wynosiło 630 mg/m^3 (NOAEC), (Smirnova 1971).

W eksperymentach 90-dniowych, zarówno w przypadku myszy, jak i szczurów, wartość NOAEC wynosiła 62 mg/m^3 . U szczurów heksafluoropropen o stężeniu 312 mg/m^3 spowodował: większe stężenie jonów F^+ w moczu, większą objętość wydalanego moczu, a także hipernatremię we krwi, a heksafluoropropen o stężeniu 935 mg/m^3 u samców spowodował zmniejszenie

liczby limfocytów we krwi. U myszy narażanych na heksafluoropropen o stężeniu 312 mg/m^3 i większym wystąpiły nieodwracalne zmiany w nerkach (cytomegalia i martwica komórek nabłonka kanalików), (Stadler 1989).

W badaniach 6-miesięcznych u narażanych szczurów zaobserwowano: zwiększenie względnej masy nerek oraz śledziony w grupie zwierząt narażanych na heksafluoropropen o stężeniu wynoszącym 28 mg/m^3 , zmiany aktywności enzymów we krwi (fosfatazy alkalicznej, cholinoesterazy) oraz wzrost liczby neutrofilii (45 mg/m^3) we krwi. U myszy (narażanych przez 5,5 miesiąca) obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała, a także zmniejszenie względnej liczby reakcji warunkowych. U świnek morskich narażanych przez 6 miesięcy na heksafluoropropen o stężeniu 45 mg/m^3 obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała, a o stężeniu 28 mg/m^3 odnotowano jedynie zwiększenie zawartości fluoru w kościach. Na podstawie 5,5- ÷ 6-miesięcznych eksperymentów wyznaczono stężenie LOAEC na poziomie 28 mg/m^3 dla szczurów i świnek morskich oraz samo stężenie jako wartość NOAEC dla myszy (Smirnova 1971).

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

Najwyższe dopuszczalne stężenie dla heksafluoropropenu (HFP) w państwach Unii Europejskiej zostało ustalone jedynie w Belgii na poziomie 0,6 mg/m³. Podobną wartość zaproponowano w ACGIH – 0,6 mg/m³. W Rosji dopuszczalny poziom ustalono na 5 mg/m³ (GESTIS 2015; SER 2015).

W ACGIH wartość normatywu ustalono na podstawie poziomu NOAEC 62 mg/m³ oszacowanego na podstawie 3-miesięcznego badania inhalacyjnego na szczurach i myszach opisanego przez *Stadlera* (1989). Uszkodzenie nerek określono jako skutek krytyczny. U szczurów narażanych na większe stężenia heksafluoropropenu (312 lub 935 mg/m³) wystąpiły takie skutki działania związku na nerki, jak: zwiększony poziom jonów fluorkowych w moczu, wzmożone wydalanie moczu, zmniejszenie jego osmolalności. U myszy z grup narażanych na heksafluoropropen o większym stężeniu, tj. 312 lub 935 mg/m³, obserwowano natomiast takie zmiany mikroskopowe w nerkach, jak: zmiany regeneracyjne w kanalikach proksymalnych nerek, cytomegalię oraz martwicę komórek nabłonka kanalików nerkowych (*Stadler* 1989).

Podstawą normatywu rosyjskiego było stężenie LOAEC 28 mg/m³ uzyskane na podstawie wyników 6-miesięcznego badania inhalacyjnego na szczurach opisanego w pracy *Smirnowej* (1971). U szczurów narażanych na heksafluoropropen o stężeniu 28 lub 45 mg/m³ odnotowano zwiększenie względnej masy nerek i zmniejszenie względnej masy śledziony w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej, w stopniu zależnym od wielkości stężenia, a także zwiększenie aktywności kory nadnerczy. U szczurów narażanych na heksafluoropropen o większym stężeniu, tj. 45 mg/m³, obserwowano ponadto: zwiększenie względnej liczby neutrofilów, aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi oraz zmniejszenie aktywności cholinoesterazy w surowicy (*Smirnowa* 1971).

Europejska Agencja ds. Chemikaliów na stronie internetowej zamieściła propozycje wartości DNEL heksafluoropropenu dla pracowników – 0,62 mg/m³ dla powtarzanego narażenia oraz 46 mg/m³ dla narażenia ostrego. Dla populacji generalnej wartości DNEL wyniosły: 0,15 mg/m³ dla

powtarzanego narażenia oraz 34 mg/m³ dla narażenia ostrego (ECHA 2015).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Za podstawę do oszacowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) heksafluoropropenu (HFP) w środowisku pracy zaproponowano stężenie przyjęte w NOAEC 62 mg/m³, które zostało uzyskane przez *Stadlera* (1989), w 3-miesięcznym badaniu inhalacyjnym przeprowadzonym na szczurach i myszach.

Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych uznał, że dane pochodzące z pracy *Smirnowej* (1971) są mniej wiarygodne. Uszkodzenie nerek określono jako skutek krytyczny. U szczurów narażanych na heksafluoropropen o stężeniu 312 lub 935 mg/m³ wystąpiły takie skutki działania związku na nerki, jak: zwiększony poziom jonów fluorkowych w moczu, wzmożone wydalanie moczu oraz zmniejszenie jego osmolalności. U myszy z grup narażanych na heksafluoropropen o stężeniu 312 lub 935 mg/m³ obserwowano takie zmiany mikroskopowe w nerkach, jak: zmiany regeneracyjne w kanalikach proksymalnych nerek, cytomegalię i martwicę komórek nabłonka kanalików nerkowych.

Wartość dla największego dopuszczalnego stężenia (NDS) heksafluoropropenu wyliczono na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \frac{\text{NOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{62 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1} = \\ &= 7,75 \approx 8 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

w którym:

$A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,

$B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (badania wykonano na szczurach),

$C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych (narażenie szczurów trwało 6 miesięcy),

$D = 1$, współczynnik związany z zastosowaniem wartość NOAEC,
 $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny.

Zaproponowano wartość NDS dla heksafluoropropenu na poziomie 8 mg/m^3 . Nie ma podstaw do

zaproponowania dla heksafluoropropenu wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), pułapowego (NDSP) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference Governmental Industrial Hygienists (2010). Documentation of the threshold limit values. Hexafluoropropylene.

Bilska A., Kryczyk A., Włodek L. (2007). Różne oblicza biologicznej roli glutationu. Postępy Hig. Med. Dosw. 61, 438–453.

Bio/dynamics (1987). A dominant lethal inhalation study in rats with hexafluoropropylene. Unpublished report 87-3241, Bio/dynamics Laboratory, East Millstone, New Jersey, USA. Chemical Manufacturers Association, Washington DC, USA [cyt. za: ECETOC 2005].

Brown R.M. (1976). Subacute inhalation toxicity of hexafluoropropylene. Unpublished report 6E-994. Cannon Laboratories, Reading, Pennsylvania, USA. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].

Clayton J.W. (1977). Toxicology of the fluoroalkenes: review and research nee. *Env. Health Persp.* 21, 255–267.

Clayton J.W., Hood D.B., Zapp J.A. (1960). The acute inhalation toxicity of hexafluoropropylene. Unpublished report 50-60. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].

Danishvskii S.L., Kochanov M.M. (1961). On the toxicology of some fluoro-organic compounds. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniia* 5, 3–8 [cyt. za: ECETOC 2005].

Dilley J.V., Carter V.L. Jr, Harris E.S. (1974). Fluoride ion excretion by male rats after inhalation of one of several fluoroethylenes or hexafluoropropene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 27, 582–590.

Ding X., Hu M., Xin P., Xu M. (1985). Hexafluoropropene nephrotoxicity in rabbits. *Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi* 3, 286–288 [cyt. za: ECETOC 2005].

Ding X., Yu H., Liu C., Hu M., Ko F. (1980). Studies on the absorption, distribution and elimination of four organofluorine compounds in rabbits. *Chung-hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 14, 39–42 [abstract].

ECETOC (2005). Joint assessment of commodity chemicals report nr 48 Hexafluoropropylene (CAS 116-15-4) Brussels, September.

ECHA, The European Chemicals Agency (2015). [cyt. 21.05.2015; <http://echa.europa.eu/>].

Fox V. (1997). Hexafluoropropylene: in vivo rat liver unscheduled DNA synthesis assay. Unpublished report CTL/P/5277. Central Toxicology Laboratory, Macclesfield, Cheshire, UK. APME (Association of Plastics Manufacturers in Europe), Brussels, Belgium [cyt. za: ECETOC 2005].

GESTIS (2015). International limit values for chemical agents (Occupational exposure limits, OELs) International Limit Values IFA [cyt. 21.05.2015; <http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Internationale-Grenzwerte-f%C3%BCr-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp>].

Green T., Odum J. (1985). Structure/activity studies of the nephrotoxic and mutagenic action of cysteine conjugates of chloro- and fluoroalkenes. *Chem. Biol. Interact* 54, 15–31.

HSDB (2015). Hazardous Substances Data Bank. Hexafluoropropylene.

IUCLID (2000). IUCLID dataset, existing chemical substance ID 116-15-4, hexafluoropropene, creation date 18-Feb-2000. European Chemicals Bureau, Ispra, Italy.

Kelly D.P. (1988). Two-week range finding inhalation study with hexafluoropropylene (heksafluoropropen) in mice. Unpublished report 273–88, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].

Kennedy G.L. Jr (1990). Toxicology of fluorine-containing monomers. *Crit. Rev. Toxicol.* 21(2), 149–170.

Kinney L.A., Carpenter S.C., Hartsy M.A., Chromey N.C., Krahn D.F. (1985). Subchronic inhalation toxicity of hexafluoropropylene. Unpublished report 38–85, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].

Koob M., Dekant W. (1990). Metabolism of hexafluoropropene. Evidence for bioactivation by glutathione conjugate formation in the kidney. *Drug. Metab. Dispos.* 18, 911–916.

Limperos G. (1956). Toxicity studies of pyrolysis products of fluorinated polymers. Unpublished report 18–56.

- Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].
- Limperos G., Zapp J.A.* (1952). Progress report on teflon pyrolysis products MR-220, inhalation toxicity tests. Unpublished report HL-1-52. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].
- Lock E.A.* (1988). Studies on the mechanism of nephrotoxicity and nephrocarcinogenicity of halogenated alkenes. *CRC Critical Reviews in Toxicology* 19(1), 23–42.
- Paulet G., Desbrousses S.* (1966). Séance du 13 décembre 1965 sur la toxicité de l'hexafluoropropène (I). *Archive des maladies professionnelles de médecine du travail et de sécurité sociale* 27, 509–510 [abstract].
- Potter C.L., Gandolfi A.J., Nagle R., Clayton J.W.* (1981). Effects of inhaled chlorotrifluoroethylene and hexafluoro-propene on the rat kidney. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59(3), 431–40.
- Rickard L.B., Vlachos D.A., Sarrif A.M.* (1986). Evaluation of the hexafluoropropylene in the in vitro assay for chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Unpublished report 338–86. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].
- Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 127/2008 z dnia 16.12. 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 L* 353 z 31.12.2008 r., 1.
- Rozporządzenie REACH (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18.12.2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (w wersji sprostowanej. *Dz. Urz. UE L* 136 z dnia 29.05.2007 r., 3, z późn. zm.).
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2015). [Database].
- Russell J.F., Krahn D.F.* (1980). Mutagenic activity in the *Salmonella/microsome* assay. Unpublished report 79–80, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].
- Salvaneschi S.* (1971). Tossicità inalatoria acuta de perfluoropropene. Unpublished report. Direzione Centrale delle Ricerche. Montecatini Edison, Milano, Italy [cyt. za: ECETOC 2005].
- SER (2015). The Social and Economic Council of the Netherlands OEL Database <https://www.ser.nl/en/grenswaarden/hexafluoropropen.aspx> [cyt. 21.05.2015].
- Smirnova L.V.* (1971). Toxicological assessment of hexafluoropropylene. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniia* 15, 38–41.
- Stadler J.C.* (1989). Ninety-day inhalation toxicity study in rats and mice with hexafluoropropene. Unpublished report 584–88, Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].
- Stahl R.G.* (1988). Mutagenicity evaluation of hexafluoropropylene in the CHO/HPRT assay. Unpublished report 89–88 with addendum (report 517–88), Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Chemical Manufacturers Association, Washington DC. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].
- Vlachos D.A., Sarrif A.M.* (1986). Mouse bone marrow micronucleus assay of hexafluoropropylene. Unpublished report 692–86. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine. Du Pont, Newark, Delaware, USA [cyt. za: ECETOC 2005].
- Yoshida Y., Harada A., Okamura T., Kono K., Watanabe M., Toyota S., Iwasaki K.* (1977). Acute toxicity of polycarbon monofluoride. *Bull Osaka Medical School* 23, 14–32 [cyt. za: ECETOC 2005].

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA HEKSAFLUROPROPEN

dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
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 układ oddechowy i nerki.
Badania pomocnicze – spirometria i stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i nerki.
Badania pomocnicze – spirometria i stężenie kreatyniny w surowicy krwi.
Częstotliwość badań o okresowych: 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 układ oddechowy i nerki.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi podczas pracy w narażeniu na heksafluoropropen są układ oddechowy i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi podczas pracy w narażeniu na heksafluoropropen są:

- astma oskrzelowa
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych
- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji nerek.

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.

Ze względu na działanie drażniące na układ oddechowy, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.