Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2025, nr 2(124), s. 107–125 DOI: 10.54215/PiMOSP/3.124.2025
Nadesłano: 2.04.2025 r.
Przyjęto do druku: 29.04.2025 r.
https://www.ciop.pl/pimosp_strona PRACA PRZEGLĄDOWA

# Tritlenek diboru – frakcja wdychalna
## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego[1,2]

# Boron trioxide – inhalable fraction
## Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

ADAM DARAGÓ
https://orcid.org/0000-0002-1801-3227
e-mail: adam.darago@umed.lodz.pl
JOANNA STRAGIEROWICZ
https://orcid.org/0000-0003-1137-8239

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Medical University of Lodz, Łódź, Poland

| | |
|---|---|
| **NDS** | 5,0 mg/m$^3$ |
| **NDSCh** | nie ustalono |
| **NDSP** | nie ustalono |
| **DSB** | nie ustalono |
| **Repr. 1B** | substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria 1B |

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18-20.10.2023 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 18.03.2025 r.

**Streszczenie**

Tritlenek diboru ($B_2O_3$) jest bezwonną, lekko gorzką substancją, która w temperaturze otoczenia występuje w postaci bezbarwnych, półprzezroczystych grudek lub twardych białych kryształów. Tritlenek diboru reaguje powoli z wodą, w wyniku czego powstaje kwas borowy. Brak jest danych dotyczących toksyczności związku dla ludzi. W badaniach pracowników zakładów przetwórstwa boraksu narażonych na pyły zawierające tritlenek diboru przez okres 11 lat stwierdzono jedynie zwiększone podrażnienie nosa, oczu i gardła. Późniejsze badania z udziałem tej samej grupy pracowników nie wykazały żadnego negatywnego wpływu 7-letniego narażenia na funkcje płuc. Jedyne opisane w literaturze badanie długoterminowe (do 23 tygodni) narażenia szczurów i psów drogą inhalacyjną na wyższe stężenia tritlenku diboru również nie wykazało żadnych objawów toksyczności ogólnoustrojowej oraz żadnych zmian w ocenie histopatologicznej narządów i tkanek. Brak jest danych na temat skutków odległych wywoływanych przez tritlenek diboru, przy czym powstający

[1] Wartość NDS tritlenku diboru – frakcji wdychalnej została w dniu 18.03.2025 r. przyjęta na 110. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 126) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

[2] Zrealizowano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy", finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych". Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

w obecności wody kwas borowy nie indukował mutacji w testach in vitro i in vivo. Kwas borowy nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy. Krytycznym działaniem kwasu borowego był wpływ na płodność i rozwój szczurów, skutku tego nie potwierdzono dla tritlenku diboru w badaniach na szczurach narażanych inhalacyjnie. Ze względu na niską toksyczność ostrą u zwierząt laboratoryjnych (mediany dawek śmiertelnych >3000 mg/kg mc.) oraz brak objawów toksyczności w eksperymentach podprzewlekłych proponuje się przyjęcie wartości NDS na poziomie 5 mg/m$^3$ dla frakcji wdychalnej ze względu na potencjalne szkodliwe działanie boru na rozrodczość, co stanowi dwukrotne pomniejszenie wartości NDS dla pyłów niesklasyfikowanych. Ze względu na potencjalne działanie szkodliwe na rozrodczość proponuje się także zastosować oznakowanie symbolem „Repr. 1B".

**Słowa kluczowe:** tritlenek diboru, toksyczność, reprotoksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

**Abstract**

Boron trioxide ($B_2O_3$) is an odorless, slightly bitter substance that occurs at ambient temperature in the form of colorless, translucent lumps or hard, white crystals. Boron trioxide reacts slowly with water to form boric acid. There is no data on the toxicity of compound in humans. In studies of employees of borax processing plants exposed to dust containing boron trioxide for 11 years, only increased irritation of the nose, eyes and throat was found. Later studies on the same group of employees did not show any negative effects of 7-year exposure on lung function. The only long-term study (up to 23 weeks) of inhalation exposure of rats and dogs to higher concentrations of boron trioxide, available in the literature, also did not show any signs of systemic toxicity or any changes in the histopathological assessment of organs and tissues. There is no data on the long-term effects caused by boron trioxide, while boric acid formed in the presence of water did not induce mutations in in vitro and in vivo tests. Boric acid did not show carcinogenic potential in mice. The critical effect of boric acid was its effect on fertility and development in rats, this effect was not confirmed for boron trioxide in studies on rats exposed by inhalation. Due to the low acute toxicity in laboratory animals (median lethal doses of >3000 mg/kg/bw) and the lack of toxicity symptoms in subchronic experiments, it is proposed to adopt the MAC value at the level of 5 mg/m$^3$ for the inhalable fraction, which is a two-fold reduction of the MAC value for dusts not classified due to the potential harmful effect of boron on reproduction. Due to the potential harmful effect on reproduction, it is proposed to use the "Repr. 1B" symbol.

**Keywords:** boron trioxide, toxicity, reprotoxicity, occupational exposure, OEL (MAC).

Adres do korespondencji/Contact details: Adam Daragó, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: adam.darago@umed.lodz.pl

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

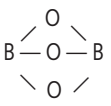
### Ogólna charakterystyka substancji

Tritlenek diboru ($B_2O_3$) to nieorganiczny związek chemiczny z grupy tlenków kwasowych, w którym bor występuje na III stopniu utlenienia. Istnieje ponad 200 minerałów zawierających tlenek boru, z czego cztery najważniejsze minerały zawierające bor to boraks, kernit, kolemit i uleksyt (USGS 2022). Bor jest niezbędnym mikroelementem dla większości roślin i istnieją dowody na to, że jest on również niezbędny dla zwierząt oraz ludzi (*Rainey* i in. 1999).

Tritlenek diboru jest bezwonną, lekko gorzką substancją, która w temperaturze otoczenia występuje w postaci bezbarwnych, półprzezroczystych grudek lub twardych białych kryształów. Ciała te są kruche i higroskopijne, reagują powoli z wodą, w wyniku czego powstaje kwas borowy. Tlenek boru jest rozpuszczalny w alkoholu i glicerolu (Kirk-Othmer Encyclopedia 1984; *O'Neil* i in. 2001). Zarówno techniczne, jak i wysokiej czystości (99,99%) odmiany tritlenku diboru są produkowane w postaci szkła (topionego) lub proszku (*Sax, Lewis* 1987).

Ogólna charakterystyka tritlenku diboru:

- wzór sumaryczny $B_2O_3$
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna IUPAC bicyclo[1.1.1]diboroxane
- nazwa CAS diboron trioxide
- numer CAS 1303-86-2
- numer indeksowy 005-008-00-8
- numer WE 215-125-8

– synonimy: tlenek boru; tritlenek boru; bezwodnik kwasu borowego.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie wg tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 zamieszczono w tabeli 1 i przedstawiono na rycinie 1.

## Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne tritlenku diboru (ATSDR 2010; EPA 2006; HSDB 2023):

– postać: ciało stałe; białe lub bezbarwne szkliste granulki
– masa cząsteczkowa: 69,62 g/mol
– temperatura topnienia: 450°C
– temperatura wrzenia: 1860°C (1013 hPa)
– gęstość (w temp. 20°C): 2,46
– rozpuszczalność: w wodzie ulega uwodnieniu do kwasu borowego, rozpuszczalny w alkoholu i glicerynie.

## Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Tritlenek diboru jest wytwarzany w piecu poprzez reakcję boraksu z kwasem siarkowym. W temperaturze powyżej 750°C stopiona warstwa tlenku boru oddziela się od siarczanu sodu. Jest on następnie dekantowany i chłodzony. Otrzymywany w ten sposób tritlenek diboru ma czystość na poziomie 96 ÷ 97% (*Patnaik* 2003).

Inną metodą otrzymywania $B_2O_3$ jest ogrzewanie kwasu borowego w temperaturze powyżej ~300°C. Kwas borowy początkowo w temperaturze około 170°C rozkłada się na parę wodną ($H_2O(n)$) i kwas metaborowy ($HBO_2$), a dalsze ogrzewanie powyżej 300°C powoduje wytworzenie większej ilości pary wodnej i tritlenku diboru. Reakcje przebiegają następująco:

$$H_3BO_3 \rightarrow HBO_2 + H_2O$$
$$2\ HBO_2 \rightarrow B_2O_3 + H_2O$$

Kwas borowy przechodzi do bezwodnego mikrokrystalicznego $B_2O_3$ w ogrzewanym złożu fluidalnym (*Kocakuşak* i in. 1996). Staranne kontrolowanie tempa ogrzewania pozwala uniknąć powstawania żużlu w miarę wydzielania się wody.

**Tabela 1.** Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzającej zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 dla $B_2O_3$
**Table 1.** Harmonized classification and labeling of hazardous substances according to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council for $B_2O_3$

| Międzynarodowa terminologia chemiczna | Numer indeksowy | Numer WE | Numer CAS | Klasa zagrożenia i kody kategorii | Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia |
|---|---|---|---|---|---|
| Tritlenek diboru | 005-008-00-8 | 215-125-8 | 1303-86-2 | Repr. 1B | H360FD |

Objaśnienia:
Repr. 1B – Substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 1B.
H360FD – Może działać szkodliwie na płodność. Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.



GHS08

**Rycina 1.** Piktogram i kod hasła ostrzegawczego
**Figure 1.** Signal word pictogram and code

Tritlenek diboru tworzy się również, gdy diboran ($B_2H_6$) reaguje z tlenem w powietrzu lub śladowymi ilościami wilgoci (AirProducts 2011):

$$2\ B_2H_6\,(g) + 3\ O_2\,(g) \rightarrow 2\ B_2O_3\,(s) + 6\ H_2\,(g)$$
$$B_2H_6\,(g) + 3\ H_2O\ (g) \rightarrow B_2O_3\,(s) + 6\ H_2\,(g)$$

Stopiony tlenek boru reaguje z krzemianami.

Szacowany rozkład zużycia związków boru w Stanach Zjednoczonych w 2008 r. wynosił: szkło i ceramika – 74%, mydła, detergenty i wybielacze – 6%, rolnictwo – 3%, emalie i glazura – 3%, pozostałe 14% w innych gałęziach przemysłu (USGS 2009, cyt. za ATSDR 2010). Kwas borowy stosuje się w kosmetykach, farmaceutykach i przyborach toaletowych. Dodatkowo jest wykorzystywany w celu zmniejszenia palności izolacji celulozowych, waty bawełnianej w materacach i kompozytach drewnianych. Tlenek boru dodaje się do materiałów celulozowych w celu hamowania procesów spalania. Borany są wykorzystywane do produkcji klejów i dodawane do smarów, płynów hamulcowych, płynów do obróbki metali, środków chemicznych do uzdatniania wody i dodatków do paliw (USGS 2008, cyt. za ATSDR 2010).

Ponadto pracownicy innych gałęzi przemysłu, w tym zajmujących się produkcją włókna szklanego i innych wyrobów szklanych, środków czystości i piorących, nawozów, pestycydów i kosmetyków, również mogą być narażeni na związki boru (*Stokinger* 1981).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących wielkości stężeń tritlenku diboru w powietrzu na stanowiskach pracy. Większość dostępnych prac opisuje narażenie na różne związki boru, głównie bazując na przeliczeniach na pył całkowity lub na ilość czystego boru. Zgłoszone stężenia pyłu boraksu w różnych obszarach dużego zakładu wydobywczego i rafinacji boraksu wahały się 1,1 ÷ 14,6 mg/m$^3$ dla pyłu całkowitego (*Garabrant* i in. 1985), a średnie stężenie pyłu kwasu borowego/tritlenku diboru w zakładzie produkującym kwas borowy dla pyłu całkowitego wynosiło 4,1 mg/m$^3$ (*Garabrant* i in. 1984). W próbkach powietrza z obiektów w USA, do których pakowano i wysyłano boraks, mierzono średnie stężenie pyłu w zakresie 3,3 ÷ 18 mg cząstek stałych/m$^3$ (*Culver* i in. 1994). Próbki pyłów w tych obiektach składały się głównie z różnych rodzajów boranów i zawierały wagowo bor 11,8 ÷ 15,2%. W innym badaniu stężeń pyłu w próbkach powietrza z zakładu produkującego boraks w USA średnie całkowite stężenie pyłu wahało się 0,29 ÷ 18,95 mg cząstek stałych/m$^3$ przy średniej procentowej zawartości boru w pyle 5,6 ÷ 10,1% (*Woskie* i in. 1994).

Z przedstawionego w tabeli 2 zestawienia zbiorczego danych dotyczących narażenia pracowników na tritlenek diboru w latach 2020-2021 wynika, że w Polsce nie odnotowano w tym czasie narażenia na ten związek (GIS 2023).

**Tabela 2.** Zestawienie zbiorcze danych dotyczących narażenia pracowników na tritlenek diboru w latach 2020-2021
**Table 2.** Summary of data on workers' exposure to diboron trioxide in 2020-2021

| Nazwa substancji [numer CAS] | PKD (Polska Klasyfikacja Działalności) | 2020 r. | | | 2021 r. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | liczba pracowników zatrudnionych w warunkach | | | liczba pracowników zatrudnionych w warunkach | | |
| | | >0,1 NDS ÷ 0,5 NDS | >0,5 NDS ÷ NDS | >NDS | 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS | >0,5 NDS ÷ NDS | >NDS |
| Tritlenek diboru [1303-86-2] | – | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ogółem: | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

### Obserwacje kliniczne

#### *Działanie ostre*

W literaturze światowej brak jest danych dotyczących zatruć tritlenkiem diboru u ludzi. Istnieje jedynie obszerna baza danych dotycząca przypadkowych lub celowych zatruć u ludzi boranami. Przegląd ponad 700 przypadków ostrego narażenia na kwas borowy u dorosłych i dzieci wykazał, że 88,3% przypadków przebiegało bezobjawowo. Chociaż raport dostarczył jedynie ograniczonych informacji na temat zależności dawka–odpowiedź, podano zakresy dawek kwasu borowego 0,1 ÷ 55 g i 0,01 ÷ 89 g odpowiednio dla przypadków objawowych i bezobjawowych (*Litovitz* i in. 1988).

Istnieją doniesienia o śmiertelnych przypadkach zatruć u ludzi drogą pokarmową w wyniku omyłkowego lub celowego spożycia dużych dawek kwasu borowego. Chociaż doustne dawki śmiertelne kwasu borowego podano jako 2 ÷ 3 g dla niemowląt, 5 ÷ 6 g dla dzieci i 15 ÷ 30 g dla dorosłych, dane są w dużej mierze niepotwierdzone. W wyniku przypadkowego spożycia preparatu zawierającego 2,5% wodnego roztworu kwasu borowego pięcioro niemowląt popadło w letarg, wystąpiły wymioty i biegunka, a następnie zgon w ciągu 3 dni po intoksykacji (szacowana dawka: 4,5 ÷ 14 g kwasu borowego). W literaturze znajduje się również opis zatrucia śmiertelnego 77-letniego mężczyzny po spożyciu 30 g kwasu borowego oraz 45-letniego mężczyzny po spożyciu około 280 g kwasu borowego. W obu przypadkach objawy kliniczne były podobne: wymioty, biegunka, rumień, sinienie kończyny, ostra niewydolność nerek i zgon z powodu niewydolności krążenia (ATSDR 2010; EU RAR 2009; REACH 2022a; 2022b; US EPA 2004; WHO 1998a; 1998b).

#### *Działanie drażniące*

Z przeglądu literatury wynika, że w wielu badaniach naukowych szeroko udokumentowano ostre działanie toksyczne u pracowników po wdychaniu tlenku boru, kwasu borowego i innych boranów w postaci pyłu. Najczęściej odnotowanymi objawami były: podrażnienie nosa, oczu i gardła, kaszel oraz duszność. Nie stwierdzono negatywnego wpływu tych związków na czynność płuc, a obserwowane skutki były spowodowane aktywacją receptorów czuciowych. Skutki te uznano za sensoryczne skutki drażniące, które zwykle obserwuje się w normalnych populacjach przy braku nadwrażliwości układu oddechowego. Stwierdzono również, że skutki te najprawdopodobniej spowodowało fizyczne narażenie na pył związków boru, a nie chemiczne działanie drażniące. Dlatego klasyfikacja zagrożenia jako drażniącego dla układu oddechowego nie jest uzasadniona (EU RAR 2009).

#### *Działanie uczulające*

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania uczulającego na skórę lub drogi oddechowe u ludzi narażonych zawodowo na związki boru (EC 2009; EU RAR 2009).

#### *Działanie podprzewlekłe i przewlekłe*

Oprócz licznych przypadków ostrego zatrucia kwasem borowym, dostępne są również dane dotyczące skutków przewlekłego narażenia na kwas borowy lub boraks stosowanych w lecznictwie. Wielokrotne stosowanie związków boru na skórę powodowało różnorodne objawy, w tym zapalenie skóry, łysienie, utratę apetytu, a także takie objawy ogólnoustrojowe, jak nudności, wymioty, biegunkę oraz ogniskowe lub uogólnione zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (ATSDR 2010; EC 2009; WHO 1988a; 1988b).

### Badania epidemiologiczne

W badaniach populacji pracowników narażonych na wdychanie pyłów tritlenku diboru i boranu sodu o średnich stężeniach 1,8 mg boru/m$^3$ i 3,1 mg boru/m$^3$, zatrudnionych w przemyśle związanym z przetwórstwem i wydobyciem boraksu, zgłaszano zwiększoną częstość występowania objawów ostrego podrażnienia górnych dróg oddechowych i oczu. Średni czas trwania narażenia pracowników wynosił 11,4 lat (±8,1 lat), (*Garabrant* i in. 1984; 1985). W podsumowaniu badania autorzy wyrazili wątpliwość, czy odnotowane objawy były wynikiem ostrego, czy też powtarzającego się narażenia. Późniejsze badania tej samej populacji, ale o innym charakterze, wykazały, że narażenie przez okres 7 lat zatrudnienia nie wpływa istotnie na parametry czynności płuc (np. FEV1), (*Hu* i in. 1992; *Wegman* i in. 1994). Wyniki te dają podstawy do twierdzenia, że borany nie wpływają w sposób znaczący na parametry oceny czynności płuc przy obserwowanym narażeniu.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych dla tritlenku diboru u różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tabeli 3.

#### *Narażenie drogą dożołądkową*

Związki z grupy boranów wykazują niską toksyczność ostrą w testach na zwierzętach po narażeniu drogą pokarmową. Mediana dawki śmiertelnej ($LD_{50}$) u szczurów wynosi >3000 mg/kg mc. dla tritlenku diboru i kwasu borowego. Zaobserwowane skutki subletalne obejmowały depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ataksję i drgawki (ATSDR 2010; EC 2009; EU RAR 2009; REACH 2022a; 2022b; WHO 1998a; 1998b).

#### *Narażenie drogą dermalną*

Zwiazki z grupy boranów wykazują niską toksyczność ostrą w testach na zwierzętach po narażeniu drogą dermalną. Wartość $LD_{50}$ dla tlenku boru wynosi >2000 mg/kg mc. u szczurów. $LD_{50}$ u królików rasy nowozelandzkiej białej (NZW) wynosi również powyżej 2000 mg/kg mc. dla kwasu borowego, jednak w badaniu tym nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych i nie badano wyższych dawek. Miejscowe skutki działania toksycznego, w tym rumień, obrzęk, atonia, łuszczenie skóry, martwica i podrażnienia skóry, odnotowano 24 h po narażeniu (ATSDR 2010; EU RAR 2009; REACH 2022a; 2022b).

#### *Narażenie drogą inhalacyjną*

Związki boru wykazują niską toksyczność ostrą w testach na zwierzętach po narażeniu inhalacyjnym. Odnotowane w badaniach średnie stężenia śmiertelne ($LC_{50}$) u szczurów wynoszą >2 mg/l dla tritlenku diboru i kwasu borowego. Podczas pierwszych 30 min ekspozycji u narażanych zwierząt stwierdzono obecność wydzieliny z oczu i zgarbioną postawę ciała. U większości zwierząt zmiany te utrzymywały się jeszcze po wyjęciu z komory. Wszystkie odnotowane objawy działania toksycznego ustąpiły w ciągu maksymalnie 7 dni po narażeniu (ATSDR 2010; EU RAR 2009; REACH 2022a; 2022b).

#### *Działanie drażniące*

*Podrażnienie dróg oddechowych*

Wyniki badań na zwierzętach dostarczają ograniczonych danych dotyczących działania drażniącego na drogi oddechowe. W badaniach narażenia inhalacyjnego szczurów na kwas borowy odnotowano wydzielinę z nosa i oczu, która utrzymywała się u większości zwierząt po wyjęciu z komory. Wszystkie obserwowane skutki ustąpiły do 7. dnia po zakończeniu narażenia (EU RAR 2009; REACH 2022b).

W badaniu depresji oddechowej wywołanej podrażnieniem sensorycznym dróg oddechowych przeprowadzonym na samcach myszy Swiss-Webster stwierdzono, że jest mało prawdopodobne, aby kwas borowy działał drażniąco na drogi oddechowe. Z uwagi na brak możliwości osiągnięcia stężenia aerozolu powodującego 50-procentową depresję oddechową ($RD_{50}$) u myszy najwyższe stężenie kwasu borowego (1096 mg/m$^3$) spowodowało depresję oddechową na poziomie 19%. Na podstawie tych danych $RD_{50}$ dla kwasu borowego oszacowano na wartość >1096 mg/m$^3$. *Kirkpatrick* (2010) wykazał zmniejszenie częstości oddechów o 9% po zastosowaniu narażenia na stężenie 221 mg/m$^3$. Biorąc pod uwagę, że znaczna depresja układu oddechowego jest obserwowana tylko na poziomach powyżej limitu pyłu uciążliwego (10 mg/m$^3$), jest mało prawdopodobne, aby związki z tej grupy (borany) były substancjami drażniącymi drogi oddechowe.

**Tabela 3.** Wartości median dawek śmiertelnych tritlenku diboru u zwierząt laboratoryjnych (RTECS 2023)
**Table 3.** Median lethal dose values of diboron trioxide in laboratory animals (RTECS 2023)

| Gatunek zwierząt | Droga narażenia | Wartość $LD_{50}/LC_{50}$ |
|---|---|---|
| Szczur | inhalacyjna | 150 mg/m$^3$/2 h* |
| Mysz | dootrzewnowa | 1868 mg/kg mc. |
| Mysz | dożołądkowa | 3163 mg/kg mc. |
| Szczur | dożołądkowa | 3150 mg/kg mc. |

Objaśnienie:
* Najniższe opublikowane stężenie śmiertelne.

*Podrażnienie skóry*

Dostępne dane literaturowe wskazują, że związki z grupy boranów prawdopodobnie nie działają drażniąco na skórę. W badaniu na królikach NZW, którym kwas borowy nakładano na nienaruszoną lub uszkodzoną skórę (dawka 500 mg, 24 h), wykazano, że nie spowodował on podrażnienia skóry. Działania drażniącego na skórę nie wykazano również w eksperymencie przeprowadzonym na królikach NZW, którym kwas borowy (5 ml, roztwór 10-procentowy) aplikowano na nienaruszoną lub uszkodzoną skórę (nie podano czasu narażenia), (EU RAR 2009; REACH 2022b). Chociaż nie podano szczegółowych informacji, doniesiono również, że tlenek boru nie działa drażniąco na skórę (EC 2009).

*Podrażnienie oczu*

Chociaż w badaniach na zwierzętach odnotowano niewielkie działanie drażniące na oczy, skutki te nie były wystarczające, aby uzasadnić klasyfikację zagrożeń dla związków z tej grupy. W badaniu podrażnienia oczu przeprowadzonym przy użyciu protokołu podobnego do wytycznych Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) dotyczących badań TG 405 kwas borowy (100 mg) aplikowano do jednego oka każdego z sześciu królików NZW, które obserwowano do 21 dni po wkropleniu. Odnotowano zaczerwienienie spojówek, chemozę i niewielki wpływ na tęczówkę. Zmiany w tęczówce i spojówce cofnęły się w ciągu odpowiednio 48 h i 7 dni po aplikacji (EU RAR 2009; REACH 2022b). Chociaż nie podano szczegółowych informacji, uważa się, że tlenek boru również nie działa drażniąco na oczy (EC 2009).

***Działanie uczulające na skórę***

Dostępne informacje wskazują, że związki z grupy boranów prawdopodobnie nie wykazują działania uczulającego na skórę. W teście przeprowadzonym na kawiach domowych (samce/samice) zgodnie z OECD TG406 kwas borowy o stężeniu 95% nie powodował uczulenia skóry (zwilżonej wodą destylowaną w celu zwiększenia kontaktu) zarówno w fazie indukcji, jak i prowokacji (EU RAR 2009; REACH 2022b).

Badania działania uczulającego tritlenku diboru nie są dostępne (EC 2009; REACH 2022a).

***Podsumowanie***

Przytoczone dane z piśmiennictwa świadczą o bardzo niskiej toksyczności ostrej tritlenku diboru u zwierząt laboratoryjnych oraz o jego słabym działaniu drażniącym na skórę i błony śluzowe przy jednoczesnym braku działania uczulającego.

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

***Narażenie drogą dożołądkową***

Szereg badań oceny toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych na zwierzętach wykazało, że głównym narządem docelowym toksyczności boru są jądra, co prowadzi do niekorzystnych skutków dla reprodukcji i rozwoju u samców. Często obserwowano także działanie niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, czyli zmniejszenie ilości czerwonych krwinek (EU RAR 2009; REACH 2022b; US EPA 2004).

Na podstawie dwuletniego badania szczurów pod kątem toksycznego wpływu narażenia na kwas borowy na jądra oraz parametry hematologiczne wykazano, że najniższy poziom zaobserwowanego szkodliwego skutku (LOAEL) wyniósł 58,5 mg boru/kg mc./dzień (co odpowiada 334 mg kwasu borowego/kg mc./dzień), (EC 2009; EU RAR 2009; REACH 2022b; US EPA 2004).

W badaniu toksyczności podprzewlekłej szczury Sprague-Dawley (SD), (10/płeć/grupę) narażano na kwas borowy w paszy w dawkach: 0 mg/kg mc./dzień, 15 mg/kg mc./dzień, 50 mg/kg mc./dzień, 149 mg/kg mc./dzień, 500 mg/kg mc./dzień lub 1490 mg/kg mc./dzień przez 13 tygodni (co odpowiada 0 mg boru/kg mc./dzień, 2,6 mg boru/kg mc./dzień, 8,8 mg boru/kg mc./dzień, 26 mg boru/kg mc./dzień, 88 mg boru/kg mc./dzień i 260 mg boru/kg mc./dzień). Po podaniu dwóch najwyższych dawek zaobserwowano przyspieszony oddech, wygiętą postawę ciała, krwawą wydzielinę z nosa, plamy moczu na brzuchu, stan zapalny oczu, łuszczenie skóry oraz obrzęk łap i ogonów. Dodatkowo u wszystkich samców wystąpiła atrofia jąder, całkowity zanik nabłonka plemnikotwórczego i zmniejszony rozmiar kanalików nasiennych. Odnotowane objawy dla dwóch najwyższych dawek były powiązane ze zmniejszonym spożyciem paszy i zmniejszonym przyrostem masy ciała. Na podstawie powyższych skutków (zmniejszenie masy ciała, kliniczne objawy toksyczności ogólnoustrojowej oraz zanik jąder) określono 90-dniowy NOAEL wynoszący 149 mg/kg mc./dzień (co odpowiada 26 mg boru/kg mc./dzień). Wszystkie zwierzęta otrzymujące najwyższą

dawkę padły w 6. tygodniu trwania eksperymentu (EU RAR 2009; REACH 2022b; US EPA 2004).

W innym badaniu (13 tygodni) myszom B6C3F1 (10/płeć/grupę) podawano z paszą kwas borowy w dawkach (samce/samice): 0/0 mg/kg mc./dzień, 194/169 mg/kg mc./dzień, 405/560 mg/kg mc./dzień, 811/1120 mg/kg mc./dzień, 1622/2240 mg/kg mc./dzień lub 3246/4480 mg/kg mc./dzień, co odpowiada 0/0 mg boru/kg mc./dzień, 34/47 mg boru/kg mc./dzień, 71/98 mg boru/kg mc./dzień, 142/196 mg boru/kg mc./dzień, 284/392 mg boru/kg mc./dzień i 568/784 mg boru/kg mc./dzień u samców/samic. Zastosowanie najwyższej dawki wiązało się z padnięciem 8/10 samców oraz 6/10 samic przed zakończeniem badania, a u zwierząt obserwowano zgarbioną postawę, odwodnienie i łuszczącą się skórę na ogonach. Narażenie na trzy najwyższe dawki związane było z istotnym zmniejszeniem średniej masy ciała. Ponieważ degenerację i atrofię kanalików nasiennych stwierdzono przy dawce 142 mg boru/kg mc./dzień, NOAEL ustalono na 71 mg boru/kg mc./dzień u samców (EU RAR 2009; REACH 2022b; US EPA 2004).

W badaniu przeprowadzonym na szczurach SD (35/płeć/grupę) zwierzęta narażano na kwas borowy w dawkach: 0 mg/kg mc./dzień, 33 mg/kg mc./dzień, 100 mg/kg mc./dzień lub 334 mg/kg mc./dzień przez 2 lata (co odpowiada 0 mg boru/kg mc./dzień, 5,9 mg boru/kg mc./dzień, 17,5 mg boru/kg mc./dzień i 58,5 mg boru/kg mc./dzień). Samce w grupie otrzymującej największą dawkę wykazywały zgarbioną postawę ciała, stan zapalny i krwawą wydzielinę z oczu, złuszczanie się skóry ogona i opuszek łap oraz skurczenie moszny. W grupie otrzymującej najwyższą dawkę zaobserwowano zmniejszenie masy ciała zarówno u samców, jak i u samic. Istotne zmniejszenie objętości czerwonych krwinek i zmniejszenie stężenia hemoglobiny obserwowano głównie u samców otrzymujących najwyższe dawki. Również u samców narażonych na najwyższą dawkę w 6., 12. i 24. miesiącu życia odnotowano atrofię jąder i zwyrodnienie kanalików nasiennych. Badanie mikroskopowe tej tkanki ujawniło zanik nabłonka nasiennego i zmniejszony rozmiar kanalików nasiennych w jądrach. NOAEL wynoszący 100 mg kwasu borowego/kg mc./dzień (co odpowiada 17,5 mg boru/kg mc./dzień) został określony na podstawie skutków toksyczności ogólnoustrojowej, zaburzeń hematologicznych oraz zaniku jąder obserwowanych przy narażeniu na najwyższe dawki (EU RAR 2009; REACH 2022b; US EPA 2004).

***Narażenie drogą inhalacyjną***

Dostępne są ograniczone dane z badań na zwierzętach. Szczury narażone na aerozol tlenku boru o stężeniu 470 mg/m$^3$ przez 10 tygodni i samice psów narażone na aerozol tlenku boru o stężeniu 57 mg/m$^3$ przez 23 tygodnie nie wykazywały żadnych oznak toksyczności ani nie zaobserwowano u nich żadnych znaczących zmian w tkankach (*Wilding* i in. 1959; 1960).

***Narażenie drogą dermalną***

Brak dostępnych danych.

### Neurotoksyczność

Choć u ludzi zatrutych kwasem borowym w bardzo dużych dawkach obserwowano depresję OUN, nic nie wskazywało, żeby chemikalia z tej grupy miały właściwości neurotoksyczne (EU RAR 2009).

W badaniu oceniającym potencjalną neurotoksyczność szczurom SD (10/płeć/dawkę) podano kwas borowy przez zgłębnik w pojedynczej dawce 2000 mg/kg mc. Zwierzęta obserwowano przez 14 dni. Chociaż nie stwierdzono padnięć ani klinicznych objawów toksyczności, na koniec badania w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano zmniejszenie całkowitego przyrostu masy ciała o 16%. Codzienne obserwacje zachowania zwierząt, ich aktywności motorycznej oraz dodatkowo wykonana ocena histopatologiczna nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie neurotoksyczne związków boru (REACH 2022b).

Brak skutków wskazujących na neurotoksyczne działanie tlenku boru (aerozol) stwierdzono również w badaniu przeprowadzonym na szczurach, które narażano na związek o stężeniach: 470 mg/m$^3$ (73 mg boru/m$^3$) przez 10 tygodni, 175 mg/m$^3$ (27 mg boru/m$^3$) przez 12 tygodni lub 77 mg/m$^3$ (12 mg boru/m$^3$) przez 24 tygodnie (ATSDR 2010).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Na podstawie dostępnych informacji uważa się, że związki boru nie mają potencjału mutagennego ani genotoksycznego (ATSDR 2010; EU RAR 2009; REACH 2022b; US EPA 2004). W badaniach in vitro z wykorzystaniem kwasu borowego uzyskano wyniki negatywne w testach takich jak:

test bakteryjny odwrotnej mutacji szczepów *Salmonella* Typhimurium (test Amesa); testy mutacji genów komórek ssaków (komórki chłoniaka myszy L5178Y); badania aberracji chromosomowych u ssaków z wykorzystaniem komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) i ludzkich limfocytów obwodowych; testy wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach ssaków (uszkodzenie i/lub naprawa DNA) na komórkach CHO i ludzkich limfocytach obwodowych; nieplanowana synteza DNA (uszkodzenie i/lub naprawa DNA) w komórkach ssaków przy użyciu hepatocytów szczura.

W teście mikrojądrowym szpiku kostnego myszy in vivo z kwasem borowym związek nie wywoływał aberracji chromosomowych (ATSDR 2010).

## Działanie rakotwórcze

### *Działanie rakotwórcze u ludzi*

Żadne badania epidemiologiczne nie wykazały związku pomiędzy narażeniem na bor a rozwojem raka. Jednakże niektórzy badacze sugerują, że narażenie na bor w wodzie pitnej może wiązać się z mniejszą częstością występowania niektórych typów nowotworów u ludzi. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC), Narodowy Program Toksykologiczny (NTP) i Agencja Ochrony Środowiska (EPA) nie sklasyfikowały boru pod kątem rakotwórczości u ludzi (US EPA 2004).

### *Działanie rakotwórcze na zwierzęta*

Dostępne informacje wskazują, że borany i inne związki boru prawdopodobnie nie są rakotwórcze. Doustne narażenie na kwas borowy myszy, którym wszczepiono komórki nowotworu prostaty, spowodowało znaczne zmniejszenie wzrostu guza i zmniejszenie poziomu antygenu nowotworowego w surowicy (ATSDR 2010).

W badaniu oceny rakotwórczości kwasu borowego myszom B6C3F1 (50/płeć/grupę) przez 2 lata podawano związek w paszy w ilości: 0 ppm, 2500 ppm lub 5000 ppm (co odpowiada 0 mg kwasu borowego/kg mc./dzień, 446 mg kwasu borowego/kg mc./dzień i 1150 mg kwasu borowego/kg mc./dzień). Samce myszy wykazały zwiększoną atrofię jąder (grupa kontrolna: 3/49; niska dawka: 6/50; wysoka dawka: 27/47) oraz rozrost komórek śródmiąższowych w jądrach (grupa kontrolna: 0/49; niska dawka: 0/50; wysoka dawka: 7/47). Nie odnotowano żadnych nowotworów u badanych zwierząt, dlatego NOAEL dla działania kancerogennego odpowiadał najwyższej dawce 1150 mg kwasu borowego/kg mc./dzień (201 mg boru/kg mc./dzień). Z grupy zwierząt kontrolnych oraz otrzymujących najwyższą dawkę wybrano po 10 osobników z każdej płci (z 50 badanych), a pobrane narządy poddano analizie histopatologicznej. Nie wykazano istotnych zmian.

W dwóch kolejnych badaniach dwuletniego narażenia drogą pokarmową na kwas borowy: szczurów na dawkę 81 mg boru/kg mc./dzień oraz psów na dawkę 6,8 mg boru/kg mc./dzień nie znaleziono dowodów na działanie kancerogenne związków boru. Wnioski dotyczące rakotwórczości w badaniu na psach były ograniczone, ponieważ ocenę makroskopową oraz histopatologiczną wykonano jedynie wśród 1 ÷ 2 zwierząt/płeć/dawkę/czas.

Brak danych dotyczących nowotworów u ludzi i zwierząt w następstwie narażenia na związki boru drogą oddechową (ATSDR 2010; EU RAR 2009; REACH 2022b; US EPA 2004).

## Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość

### *Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość u ludzi*

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono badań oceniających działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ tritlenku diboru na rozrodczość u ludzi. Jedynie *Tarasenko* i in. (1972) opisali badanie przeprowadzone na 28 mężczyznach pracujących przy produkcji kwasu borowego i narażonych zawodowo na aerozol niezidentyfikowanych związków boru o stężeniach 22 ÷ 80 mg/m$^3$ przez ≥10 lat (*Tarasenko* i in. 1972). W badaniach tych wykazano zmniejszoną liczbę i ruchliwość plemników oraz podwyższoną zawartość fruktozy w nasieniu w porównaniu z grupą kontrolną (ATSDR 2010).

### *Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych*

Ze względu na wysokie p$K_a$ kwasu borowego borany nieorganiczne po tym, jak zostaną wchłonięte przez organizm ludzki lub zwierzęcy, występują w nim niemal wyłącznie w postaci niezdysocjowanego kwasu borowego. Trwa dyskusja dotycząca klasyfikacji nieorganicznych związków boru jako toksyn reprodukcyjnych.

Większość badań na zwierzętach dotyczących ostrego, podprzewlekłego i przewlekłego narażenia to badania wykorzystujące narażenie drogą pokarmową na bor głównie pod postacią kwasu borowego lub boraksu. Do najczęściej odnotowywanych zmian należały atrofia jąder powiązana ze zmianami histologicznymi jąder oraz negatywnym wpływem na spermatogenezę, jak również zmiany rozwijającego się płodu. Obserwowane skutki często były zależne zarówno od dawki, jak i od czasu trwania narażenia. Najczęściej wykorzystywanym i zarazem najbardziej wrażliwym modelem był szczur, jednak tożsame skutki działania toksycznego boru zaobserwowano również u myszy i psów (ATSDR 2010).

Najczęściej obserwowanymi skutkami toksyczności rozwojowej różnych związków boru (kwas borowy, borany) były: zmniejszenie masy jąder, zanik i zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego, upośledzona spermatogeneza i zmniejszona płodność. Natomiast badania toksyczności prenatalnej dokumentowały najczęściej: wysoką śmiertelność prenatalną i zmniejszoną masę ciała płodu, a także wady rozwojowe, wady oczu, OUN, układu sercowo-naczyniowego i szkieletu (ATSDR 2010). Najwięcej badań przeprowadzono z wykorzystaniem kwasu borowego, który z paszą lub dożołądkowo podawano różnym gatunkom zwierząt doświadczalnych (szczury, myszy i króliki) w ciąży w okresie organogenezy. Wyniki tych badań wykazały zwiększoną ilość resorpcji zwrotnych oraz wady rozwojowe z jednoczesnym potwierdzeniem toksyczności matczynej. Jedynie u szczurów dawka kwasu borowego w przeliczeniu na bor 13,3 mg/kg mc. związana była z niewielkim (6%) zmniejszeniem masy ciała płodów, a dawka 9,6 mg boru/kg mc. nie prowadziła do żadnych zmian u matek i płodów. Dawki te uznano za NOAEL (ECETOC 1995; Health Council of the Netherlands 1998). Poziom we krwi szczurów odpowiadający tej wartości NOAEL wynosi 1270 ng boru/g (*Bolt* i in 2020).

Podobnych badań dla tritlenku diboru nie przeprowadzono.

*Narażenie inhalacyjne*

Wpływ tritlenku diboru na rozrodczość po narażeniu inhalacyjnym szczurów opisali jedynie *Wilding* i in. (1959), którzy zastosowali narażenie przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 12 tygodni i 24 tygodnie. Wartości NOAEL, jakie wyznaczono dla działania toksycznego na jądra i jajniki, wynosiły odpowiednio: 175 mg/m$^3$ (27 mg boru/m$^3$) i 77 mg/m$^3$ (12 mg boru/m$^3$). Wyższych dawek nie badano. Ocena histologiczna jajników i jąder nie wykazała istotnych zmian morfologicznych w porównaniu z odpowiednimi grupami kontrolnymi.

*Narażenie drogą pokarmową*

Z przeglądu literatury wynika, że nie ma badań opisujących wpływ narażenia drogą pokarmową na tritlenek diboru na rozrodczość i rozwój zwierząt doświadczalnych. Dostępne dane opisują najczęściej wpływ kwasu borowego i boraksu, a podane wartości NOAEL są najczęściej przeliczane na ilość czystego boru. W badaniach toksyczności ostrej przeprowadzonych na szczurach i myszach wyznaczone poziomy NOAEL mieściły się w zakresie 44 ÷ 70 mg/kg mc./dzień, dotyczyły zarówno samic, jak i samców i oparte były głównie na zmniejszeniu masy narządów rozrodczych, zaburzonej morfologii nasienia oraz zmianach w ocenie histopatologicznej narządów rozrodczych. Dla podobnych skutków działania toksycznego wyznaczono NOAEL w zakresie 21 ÷ 50 mg/kg mc./dzień po narażeniu podprzewlekłym (do 90 dni). Na podstawie wyników dwuletnich badań na szczurach i psach wyznaczone wartości NOAEL mieściły się w zakresie 3,6 ÷ 24 mg/kg mc./dzień. Wyższych dawek nie badano.

## TOKSYKOKINETYKA

### Absorpcja

Opisane w literaturze objawy podrażnienia górnych dróg oddechowych po narażeniu na pyły tritlenku diboru i kwasu borowego wskazują, że bor może być deponowany w górnych odcinkach dróg oddechowych (*Garabrant* i in. 1984; 1985). Stwierdzono, że u pracowników pracujących przy produkcji boraksu pod koniec zmiany roboczej stężenie boru we krwi i moczu jest o około rząd wielkości wyższe niż na początku zmiany roboczej, co sugeruje, że wdychany bor jest wchłaniany i rozprowadzany po całym organizmie (*Culver* i in. 1994).

### Metabolizm

Bor jest pierwiastkiem śladowym i nie jest metabolizowany w organizmie. Borany występują w organizmie w postaci kwasu borowego, jedynej formie boru wydalanej z moczem.

### Eliminacja i wydalanie

Ponad 94% szacowanej całkowitej ilości kwasu borowego (średnio 11,84 mg boru/dzień) wdychanego i spożywanego przez chińskich pracowników zostało wydalone w ciągu 24 h z moczem (*Xing* i in. 2008), co określono na podstawie procentu szacunkowej dawki dziennej odzyskanej w moczu. U szczurów, które wdychały aerozole tritlenku diboru o średnim stężeniu 77 mg/m$^3$ przez okres 22 tygodni, w moczu wykryto średnio 11,90 mg boru/kg/dzień w porównaniu z 0,24 mg/kg/dzień w grupach kontrolnych (*Wilding* i in. 1959).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Z przeglądu literatury wynika, że nia ma dostępnych żadnych danych z badań u ludzi opisujących mechanizm działania toksycznego na układ nerwowy, pokarmowy, wątrobę lub nerki potwierdzający objawy obserwowane w przypadkach zatruć dużymi dawkami związków boru. U zwierząt doświadczalnych najistotniejszym skutkiem działania toksycznego związków boru są zaburzenia w narządach rozrodczych (jądra) prowadzące do nieprawidłowości w reprodukcji i rozwoju.

Chociaż w kilku badaniach oceniano możliwe mechanizmy toksycznego wpływu na reprodukcję, dokładny mechanizm działania toksycznego związków boru pozostaje nieznany. U szczurów opóźniona spermiacja (zahamowane uwalnianie dojrzałych plemników) wydaje się charakterystycznym objawem toksyczności dla jąder, po którym następuje złuszczanie nabłonka zarodkowego i atrofia przy wyższych dawkach (*Treinen, Chapin* 1991). Hodowle komórkowe komórek Leydiga i Sertoliego narażane na działanie 10 mM kwasu borowego nie wykazywały zmniejszonej reakcji na indukcję wytwarzania testosteronu, ale charakteryzowały się obniżeniem poziomów wewnątrzkomórkowego cAMP po stymulacji hormonem folikulotropowym (*Ku* i in. 1993b). Ponadto produkcja mleczanu i pirogronianu (głównych źródeł energii dla komórek Sertoliego) prawdopodobnie w wyniku borowania kofaktorów NAD (*Ku* i in. 1993b) oraz synteza kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) uległy znacznemu zmniejszeniu, co sugeruje, że złuszczanie się nabłonka zarodkowego i zanik jąder mogą wynikać z upośledzonej produkcji energii i mitozy/mejozy w komórkach Sertoliego (*Fail* i in. 1998). Jednakże opóźniona spermiacja oceniana w badaniach in vivo wydaje się występować przy niższych poziomach ekspozycji komórek Sertoliego niż zakłócenie produkcji energii i syntezy DNA, co utrudnia stwierdzenie, czy skutki reprodukcyjne są zależne od hormonów, czy od metabolizmu (*Fail* i in. 1998; *Ku* i in. 1993a).

Nieznany jest również mechanizm toksyczności rozwojowej. *Fail* i in. (1998) sugerują, że zmniejszenie masy ciała płodu, najbardziej czuły skutek końcowy obserwowany u szczurów (*Heindel* i in. 1992), może wynikać z hamowania mitozy obserwowanego u wirusów, bakterii, drożdży, owadów i innych bezkręgowców. Hiperacetylacja tkanek embrionalnych myszy jest silnie powiązana z wadami rozwojowymi szkieletu po narażeniu na inhibitory deacetylazy histonów, takie jak kwas walproinowy i trichostatyna A. Myszy, którym podano dootrzewnowo kwas borowy w dawce 175 mg boru/kg (w postaci kwasu borowego) w 8. dniu ciąży, wykazywały hiperacetylację somitów embrionalnych, hamowanie deacetylazy histonowej i zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych szkieletu (zrośnięte żebra i kręgi, zmiany typowej liczby segmentów osiowych w różnych obszarach osiowych). Związek tych skutków biochemicznych i morfologicznych sugeruje, że wady rozwojowe szkieletu wywołane kwasem borowym mogą wynikać z hamowania deacetylazy histonowej. *Wéry* i in. (2003) donieśli o przesunięciu w stronę czaszki przedniej granicy ekspresji genów hoxc6 i hoxa6 u płodów ciężarnych szczurów, którym podano przez zgłębnik dwie dawki 88 mg boru/kg mc./dzień (w postaci kwasu borowego) w 9. dniu ciąży. Kontrolę pozycji i rozwój kręgów płodowych powiązano z aktywnością tych genów. Nie wiadomo, czy hamowanie deacetylazy histonowej, jak sugerują *Fail* i in. (1998), jest odpowiedzią genów hoxa6 i hoxc6 na narażenie *in utero* na wysokie dawki boru.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie zasadniczo nie ma danych na temat łącznego działania tritlenku diboru z innymi ksenobiotykami.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne informacje na temat toksyczności boru po narażeniu drogą inhalacyjną pochodzą z badań narażenia zawodowego (*Wegman* i in. 1994) oraz

dwóch badań eksperymentalnych z udziałem ludzi (*Cain* i in. 2004; 2008), jednak nie dotyczą bezpośrednio tritlenku diboru, ale innych związków boru w przeliczeniu na czysty bor. W badaniach tych uznano, że najbardziej czułym skutkiem jest zwiększenie ilości wydzieliny z nosa. Ochotnicy narażeni na działanie ≥4,5 mg boru/m$^3$ (≥30 mg boranu sodu/m$^3$) przez 20 min podczas narażenia zgłaszali podrażnienie nosa i gardła (*Cain* i in. 2004). Autorzy zidentyfikowali minimalny najniższy poziom obserwowanego działania niepożądanego (LOAEL) wynoszący 1,5 mg boru/m$^3$ w przypadku zwiększonej wydzieliny z nosa u ochotników narażanych przez 47 min (*Cain* i in. 2008). Pracownicy zakładu przetwórstwa boraksu narażeni na 6-godzinne średnie ważone w czasie stężenie (TWA) w zakresie 0,44 ÷ 3,1 mg boru/m$^3$ (5,7 ÷ 14,6 mg cząstek stałych/m$^3$) zgłaszali podrażnienie nosa, oczu i gardła (*Wegman* i in. 1994). Chociaż wyznaczenie NOAEL lub LOAEL w tym badaniu jest problematyczne, to wytypowanie dróg oddechowych jako układu najbardziej wrażliwego na działanie toksyczne potwierdzają długoterminowe badania na zwierzętach (*Wilding* i in. 1959).

Badania na zwierzętach dotyczące narażenia na tritlenek diboru ograniczają się do serii badań, w których szczury albinosy poddawano działaniu aerozoli tritlenku diboru przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 10 tygodni przy średnim stężeniu 470 mg/m$^3$ tritlenku diboru (73 mg boru/m$^3$), ($n$ = 20 szczurów), 12 tygodni przy 175 mg/m$^3$ tritlenku diboru (27 mg boru/m$^3$), ($n$ = 4) oraz 24 tygodnie przy 77 mg/m$^3$ tritlenku diboru (12 mg boru/m$^3$), ($n$ = 70), (*Wilding* i in. 1959). Badanie histopatologiczne wielu narządów i tkanek (płuca, tchawica, trzustka, tarczyca, nadnercza, oko, kość udowa, żebra, szpik kostny, wątroba, serce, śledziona, nerki, mózg, żołądek, jelita, jajnik, jądra, węzły chłonne i mięśnie) u szczurów narażonych i kontrolnych nie wykazały żadnych zmian związanych z narażeniem, z wyjątkiem pojedynczych przypadków czerwonawego wysięku z nosa po najwyższym stężeniu (73 mg boru/m$^3$). Chociaż do badania włączono psy (trzy psy poddano narażeniu na 57 mg/m$^3$ tritlenku diboru – 9 mg boru/m$^3$ przez 23 tygodnie), ocenę ograniczono do objawów toksyczności ogólnoustrojowej, masy ciała, badań hematologicznych i zatrzymania sulfobromoftaleiny będącego miarą czynności wątroby (*Wilding* i in. 1959). Nie stwierdzono żadnych negatywnych skutków zdrowotnych związanych z narażeniem na tritlenek diboru w porównaniu z grupą kontrolną.

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

### Istniejące wartości NDS i NDSCh

Wartości NDS i NDSCh tritlenku diboru w różnych państwach podano w tabeli 4. Wartość NDS obowiązująca w Polsce (10 mg/m$^3$) nie odbiega wyraźnie od wartości zalecanych w innych państwach.

### Podstawy istniejących normatywów higienicznych

Tritlenek diboru od 2012 r. znajduje się na liście kandydackiej substancji stanowiących bardzo duże zagrożenie (SVHC: Substances of Very High Concern) publikowanej przez ECHA (ED/87/2012).

Komitet ECHA ds. Oceny Ryzyka (Committee for Risk Assessment, RAC) wydający opinie na temat dopuszczalnego stężenia w środowisku pracy zgodnie z dyrektywą w sprawie substancji rakotwórczych, mutagenów i substancji reprotoksycznych (2004/37/WE) oraz dyrektywą w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym ze środkami chemicznymi w miejscu pracy (98/24/WE) jest w trakcie opracowania zebranych danych dotyczących boru i jego związków, tj.: kwasu borowego [10043-35-3], tetraboranu dipotasu [1332-77-0], tetraboranu disodu [1330-43-4] oraz tritlenku diboru [1303-86-2]. Zgodnie z przedstawionym harmonogramem w okresie od 28 czerwca 2023 r. do 26 września 2023 r. przeprowadzono konsultacje. Prawny termin na przyjęcie opinii to 23 lutego 2025 r.

W 2019 r. RAC przyjął dokument pt. „Opinia proponująca zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie na poziomie UE dla: kwasu borowego, tritlenku diboru, hydratu heptatlenku tetraboronu disodowego, bezwodnego tetraboranu disodu, soli sodowej kwasu ortoborowego, dekahydratu tetraboranu disodu i pentahydratu tetraboranu disodu". W dokumencie dokonano oceny toksycznego działania boranów na rozrodczość. Na podstawie

**Tabela 4.** Wartości dopuszczalnych stężeń ustalone dla tritlenku diboru w różnych państwach (GESTIS 2023; Health Council of the Netherlands 2005)
**Table 4.** Limit values for boron trioxide established in different countries (GESTIS 2023; Health Council of the Netherlands 2005)

| Państwo | TWA – stężenie średnie ważone czasem dla zmiany roboczej 8 h | | STEL – stężenie krótkoterminowe | |
|---|---|---|---|---|
| | ppm | mg/m$^3$ | ppm | mg/m$^3$ |
| Belgia | | 10 | | – |
| Dania | | 10 | | 20 |
| Francja | | 10 | | – |
| Hiszpania | | 10 | | – |
| Holandia | | 1 | | 3[a] |
| Kanada – Québec | | 10 | | – |
| Korea Południowa | | 10 | | – |
| Łotwa | | 5 | | – |
| Norwegia | | 10 | | – |
| Nowa Zelandia | | 10 | | – |
| Polska | | 10 | | – |
| RPA | | 10 | | – |
| RPA – górnictwo | | 10 | | 20[a] |
| Rumunia | | 10 | | 15[a] |
| Szwajcaria | | 1,8 (frakcja wdychalna) | | – |
| USA – ACGIH | | 10 | | – |
| USA – OSHA | | 15 (pył całkowity) | | – |
| Wielka Brytania | | 10 | | 20 |

Objaśnienie:
[a] Średnia wartość z 15 min.

dostępnych badań na zwierzętach dotyczących wpływu boranów na rozrodczość określono dawkę odpowiadającą 10-procentowemu wzrostowi niekorzystnego skutku (wpływ na funkcje rozrodcze i płodność oraz wpływ na rozwój) w porównaniu z grupą kontrolną (wartość $ED_{10}$). Wartości $ED_{10}$ i LOAEL ustalono dla siedmiu boranów, w tym dla tritlenku diboru, stosując współczynniki konwersji dla równoważnej dawki boru. Według opinii RAC skutki zaobserwowane dla badanych boranów można ekstrapolować na pozostałe związki boru, ponieważ w warunkach fizjologicznych ulegają przemianie w niezdysocjowany kwas borowy. RAC wyznaczył wartość $ED_{10}$ wynoszącą 17,5 mg/kg mc./dzień ekwiwalentu boru (B) dla wpływu na funkcje rozrodcze i płodność oraz wartość LOAEL wynoszącą 13,3 mg/kg mc./dzień ekwiwalentu B dla wpływu na rozwój. Ponadto RAC przedstawił analizę dostępnych badań epidemiologicznych, stwierdzając jednocześnie, że brak zaobserwowanych skutków u ludzi nie jest sprzeczny ze skutkami zaobserwowanymi u zwierząt, ponieważ poziomy narażenia ludzi były poniżej NOAEL u zwierząt laboratoryjnych. $ED_{10}$ dla wpływu na funkcje seksualne i płodność dla tritlenku diboru wynosi 56 mg/kg mc./dzień, a LOAEL 43 mg/kg mc./dzień. Ponadto żaden z czynników modyfikujących nie miał zastosowania zgodnie z suplementem. W związku z tym w przypadku siedmiu boranów zastosowanie miałyby ogólne stężenia graniczne (GCL), (wynoszące 0,3% dla substancji działających szkodliwie na rozrodczość kategorii 1A lub 1B), a specyficzne stężenia graniczne (SCL) należy usunąć (ECHA 2019).

Według opinii RAC z 20 września 2019 r. dotyczącej kwasu borowego, tritlenku diboru, heptatlenku disodu tetraboru, hydratu, tetraboranu disodu bezwodnego, soli sodowej kwasu ortoborowego, dekahydratu tetraboranu disodu i pentahydratu tetraboranu disodu, opisano dowody naukowe na to, że działanie szkodliwe na rozrodczość każdej z tych grup substancji wynika z występowania indywiduum chemicznego wspólnego dla wszystkich związków danej grupy. Rozpatrując propozycje dotyczące zharmonizowanej klasyfikacji niektórych związków boru, eksperci państw członkowskich,

z którymi konsultowano się w ramach grupy ekspertów CARACAL (właściwe organy ds. rozporządzeń w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) oraz klasyfikacji, oznakowania i pakowania (CLP)), zwrócili się o dodanie nowych uwag w sekcji 1.1.3.2 części 1 załącznika VI do rozporządzenia (WE) nr 1272/2008. Jak wynika z dyskusji na forum grupy ekspertów CARACAL, uwagi te są niezbędne, aby umożliwić dokładniejszą identyfikację zagrożenia stwarzanego przez mieszaniny, które zawierają kilka substancji należących do tej samej „pozycji grupowej". Zasada addytywności powinna mieć zastosowanie do substancji, w przypadku których stwarzane zagrożenie wynika z obecności lub utworzenia wspólnego indywiduum chemicznego. W związku z tym konieczne jest uwzględnienie udziału tych substancji w ogólnej niebezpiecznej właściwości mieszaniny, proporcjonalnie do ich stężenia, poprzez porównanie mających zastosowanie ogólnych lub specyficznych stężeń granicznych z sumą stężeń obecnych substancji. W sekcji 1.1.3.2 części 1 załącznika VI do rozporządzenia (WE) nr 1272/2008 dodano uwagę 11 i przypisano ją kwasowi borowemu i jego solom oraz innym związkom borowym uwalniającym kwas borowy/boran (rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2023/1434 z dnia 25 kwietnia 2023 r. zmieniające, w celu dostosowania do postępu naukowo-technicznego, rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin w zakresie dodania uwag w załączniku VI część 1 sekcja 1.1.3. oraz rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2023/1435 z dnia 2 maja 2023 r. zmieniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin w odniesieniu do zmiany wpisów w załączniku VI część 3 dotyczących kwasu 2-etyloheksanowego i jego soli, kwasu borowego, tritlenku diboru, heptatlenku disodu tetraboru, hydratu, tetraboranu disodu, bezwodnego, soli sodowej kwasu ortoborowego, dekahydratu tetraboranu disodu i pentahydratu tetraboranu disodu).

Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH), (2001) określiła wartość TLV-TWA na poziomie 10 mg/m$^3$. Zaproponowana wartość TLV-TWA ma minimalizować ryzyko podrażnienia oczu i dróg oddechowych. ACGIH stwierdziła, że dostępnych jest za mało danych, aby przypisać notację rakotwórczości. Brak jest również wystarczających danych, aby przypisać oznaczenie dotyczące skóry lub działania uczulającego. Podstawą wyznaczenia normatywu oprócz danych uzyskanych z eksperymentu na zwierzętach, w którym poza łagodnym podrażnieniem nosa stwierdzono brak skutków ubocznych (NOAEL) po narażeniu na aerozole tritlenku diboru (szczury, 6 h/dzień, 5 dni/tydz.) dla dawek 470 mg/m$^3$ przez 10 tygodni, 175 mg/m$^3$ przez 12 tygodni i 57 mg/m$^3$ przez 24 tygodnie, były także dane z badania wśród pracowników, którzy zgłaszali podrażnienie dróg oddechowych i oczu przy narażeniu na działanie zarówno kwasu borowego, jak i tritlenku diboru (1,2 ¸ 8,5 mg B/m$^3$). Narażeni pracownicy ($n$ = 113) zgłaszali objawy ze strony oczu i dróg oddechowych znacznie częściej niż pracownicy z grupy kontrolnej ($n$ = 214). Jednak ACGIH podkreśliła niepewność dotyczącą zgłaszanych przez pracowników objawów i ich związku ze stężeniem w powietrzu.

Niemiecka Wspólnota Badawcza (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) stwierdziła, że dostępnych jest za mało danych, aby ustalić wartość normatywną (DFG 1999, cyt. za RAC 2019).

Komitet Naukowy ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynników Chemicznych w Pracy (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, SCOEL) nie przedstawił raportu na temat boru lub jego związków.

Opracowanie limitów narażenia zawodowego przez ekspertów z Holandii zakłada, że biorąc pod uwagę średnią masę ciała pracownika (60 ÷ 70 kg) i średnie narażenie drogą inhalacyjną (10 mg/m$^3$) podczas 8-godzinnej zmiany roboczej (retencja w płucach 100%), narażenie na stężenie tritlenku diboru wynoszące 5 mg/m$^3$ (1,5 mg boru/m$^3$) skutkuje dziennym pobraniem na poziomie 0,2 ÷ 0,25 mg boru/kg mc., co stanowi wartość 40-krotnie niższą niż wyznaczone wartości NOAEL (13,3 mg boru/kg mc. i 9,6 mg boru/kg mc.) odpowiednio dla skutków krytycznych: wpływ na płodność oraz indukowanie wad rozwojowych płodu, wyznaczonych na podstawie badań z zastosowaniem kwasu borowego (Health Council of the Netherlands 2005).

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Wartości NOAEC dla tritlenku diboru uzyskane z badań toksyczności ostrej oraz podprzewlekłej po narażeniu inhalacyjnym zwierząt (szczurów ipsów), (*Wilding* i in. 1959) są wyższe niż stężenia związane z ostrym podrażnieniem dróg oddechowych

i oczu u ludzi narażonych na borany (*Cain* i in. 2004; *Wegman* i in. 1994). Zatem stężenia uzyskane w badaniu długoterminowym na szczurach i psach narażanych drogą inhalacyjną na tritlenek diboru o stężeniach 9 ÷ 72 mg B/m$^3$ uznano za niewystarczające do ustalenia wartości NDS (*Wilding* i in. 1959).

Obecnie wartość NDS dla frakcji wdychalnej tritlenku diboru jest ustalona na poziomie wartości NDS dla pyłów nieklasyfikowanych ze względu na toksyczność, tj. 10 mg/m$^3$ (Rozporządzenie Ministra Pracy… 2018). Zatem za wartość NOAEC do wyliczenia wartości NDS dla frakcji wdychalnej tritlenku diboru przyjęto stężenie 10 mg/m$^3$, tj. to stężenie, które odpowiada wartości NDS obowiązującej w Polsce dla frakcji wdychalnej pyłów niesklasyfikowanych ze względu na toksyczność.

$$\mathrm{NDS} = \frac{\mathrm{NOAEC\ mg/m^3}}{\mathrm{UF}}$$

gdzie:

$U_F$ – iloczyn współczynników niepewności:

$A = 1$, związany z wrażliwością osobniczą człowieka,

$B = 1$, związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania,

$C = 1$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (NDS dla pyłów niesklasyfikowanych jako toksyczne dotyczy okresu aktywności zawodowej pracownika),

$D = 1$, do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość NOAEC,

$E = 2$, współczynnik modyfikacyjny dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych (Działanie reprotoksyczne – Może działać szkodliwie na płodność. Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki).

Zatem:

$$\mathrm{NDS} = \frac{\mathrm{NOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{10}{1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2} = 5\ \mathrm{mg/m^3}$$

Proponowana wartość 5 mg/m$^3$ będzie chroniła pracowników przed szkodliwym działaniem tritlenku diboru na rozrodczość. Oszacowano, że narażenie na tritlenek diboru o stężeniu 5 mg/m$^3$ (1,5 mg boru/m$^3$) skutkuje dziennym pobraniem na poziomie 0,2 ÷ 0,25 mg boru/kg mc., co jest wartością 40 razy niższą niż wyznaczona wartość NOAEL (13,3 mg boru/kg mc. i 9,6 mg boru/kg mc.) dla wpływu na płodność oraz indukowanie wad rozwojowych płodu na podstawie badań z zastosowaniem kwasu borowego (Health Council of the Netherlands 2005).

Proponuje się przyjąć stężenie 5 mg/m$^3$ jako wartość NDS, a ze względu na potencjalne działanie szkodliwe na rozrodczość zastosować oznakowanie symbolem „Repr. 1B". Wartość ta będzie chroniła pracowników przed drażniącym działaniem związku. Nie proponuje się wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh), (słabe działanie drażniące); badanie z udziałem ochotników wykazało podrażnienie nosa i gardła przy narażeniu na ≥30 mg boranu sodu/m$^3$ przez 20 min (*Cain* i in. 2004).

Nie ma podstaw do określenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla tritlenku diboru.

## PIŚMIENNICTWO


ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Boron Oxide Documentation.

Air Products (2011). Diborane ($B_2H_6$). Storage and delivery, https://mtl.mit.edu/pipermail/labnetwork/attachments/20130924/7b165e2e/attachment.pdf [dostęp: 16.10.2023].

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2010). Toxicological profile for boron. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

*Bolt H.M., Başaran N., Duydu Y.* (2020). Effects of boron compounds on human reproduction. Arch. Toxicol. 94(3), 717–724. DOI: 10.1007/s00204-020-02700-x.

*Cain W.S., Jalowayski A.A., Kleinman M.* i in. (2004). Sensory and associated reactions to mineral dusts: sodium borate, calcium oxide, and calcium sulfate. J. Occup. Environ. Hyg. 1(4), 222–236. DOI: 10.1080/15459620490432150.

*Cain W.S., Jalowayski A.A., Schmidt R.* i in. (2008). Chemesthetic responses to airborne mineral dusts: boric acid compared to alkaline materials. Int. Arch. Occup. Environ. Health 81(3), 337–345. DOI: 10.1007/s00420-007-0218-8.

*Culver B.D., Shen P.T., Taylor T.H.* i in. (1994). The relationship of blood- and urine-boron to boron exposure in borax-workers and usefulness of urine-boron as an exposure marker. Environ. Health Perspect. 102 Suppl. 7(Suppl. 7), 133–137. DOI: 10.1289/ehp.94102s7133.

EC, European Commission (2009). Assessment report on boric oxide – Procudct type B (wood preservative).

ECETOC, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (1995). Reproductive and general toxicology of some inorganic borates and risk assessment for human beings. Technical report no. 63. Brussels, Belgium.

ECHA, European Chemicals Agency (2012). Inclusion of Substances of Very High Concern in the Candidate List (Decision of the European Chemicals Agency). Doc: ED/87/2012.

ECHA, European Chemicals Agency (2019). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Boric acid, Diboron trioxide, Tetraboron disodium heptaoxide hydrate, Disodium tetraborate anhydrous, Orthoboric acid sodium salt, Disodium tetraborate decahydrate and Disodium tetraborate pentahydrate. CLH-O-0000001412-86-300/F. Adopted 20 September 2019, https://echa.europa.eu/documents/10162/584263da-199c-f86f-9b73-422a4f22f1c3 [dostęp: 16.10.2023].

EU RAR, European Union Risk Assessment Report (2009). Boric acid compounds.

*Fail P.A., Chapin R.E., Price C.J.* i in. (1998). General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds. Reprod. Toxicol. 12(1), 1–18. DOI: 10.1016/s0890-6238(97)00095-6.

*Garabrant D.H., Bernstein L., Peters J.M.* i in. (1984). Respiratory and eye irritation from boron oxide and boric acid dusts. J. Occup. Med. 26(8), 584–586. DOI: 10.1097/00043764-198408000-00013.

*Garabrant D.H., Bernstein L., Peters J.M.* i in. (1985). Respiratory effects of borax dust. Br. J. Ind. Med. 42(12), 831–837. DOI: 10.1136/oem.42.12.831.

GESTIS Substance Database (2023). Information system on hazardous substances of the German Social Accident Insurance.

GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2023). Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego dla Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN [materiały niepublikowane].

Health Council of the Netherlands (1998). Committee on Compounds Toxic to Reproduction. Boric acid. Publication no. 1998/19. The Hague: Health Council of the Netherlands.

Health Council of the Netherlands (2005). Diboron trioxide. Health-based reassessment of administrative occupational exposures limits. Publication no. 2000/15OSH/145. The Hague: Health Council of the Netherlands.

*Heindel J.J., Price C.J., Field E.A.* i in. (1992). Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. Fundam. Appl. Toxicol. 18(2), 266–277. DOI: 10.1016/0272-0590(92)90055-m.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2023). National Center for Biotechnology Information. PubChem Annotation Record for boron oxide. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov [dostęp: 16.10.2023].

*Hu X., Wegman D.H., Eisen E.A.* i in. (1992). Dose related acute irritant symptom responses to occupational exposure to sodium borate dusts. Br. J. Ind. Med. 49(10), 706–713. DOI: 10.1136/oem.49.10.706.

Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology (1984). 3rd ed., Vol. 1–26. New York, NY: John Wiley and Sons. p. 4(78) 76 [cyt. za: HSDB 2004].

*Kirkpatrick D.T.* (2010). Airway sensory irritation/respiratory depression (RD50) study of boric acid and sodium tetraborate pentahydrate in male Swiss-Webster mice. Testing laboratory: WIL Research Laboratories, LLC. Report no.: WIL-734001. Owner company: Borates REACH Consortium.

*Kocakuşak S., Akçay K., Ayok T.* i in. (1996). Production of anhydrous, crystalline boron oxide in fluidized bed reactor. Chem. Eng. Process. 35(4), 311–317. DOI: 10.1016/0255-2701(95)04142-7.

*Ku W.W., Chapin R.E., Wine R.N.* i in. (1993a). Testicular toxicity of boric acid (BA): relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. Reprod. Toxicol. 7(4), 305–319. DOI: 10.1016/0890-6238(93)90020-8.

*Ku W.W., Shih L.M., Chapin R.E.* (1993b). The effects of boric acid (BA) on testicular cells in culture. Reprod. Toxicol. 7(4), 321–331. DOI: 10.1016/0890-6238(93)90021-x.

*Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Oderda G.M.* i in. (1988). Clinical manifestations of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. Am. J. Emerg. Med. 6(3), 209–213. DOI: 10.1016/0735-6757(88)90001-0.

*O'Neil M.J., Smith A., Heckelman P.E.* (eds.) (2001). The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.

*Patnaik P.* (2003). Handbook of inorganic chemical compounds. New York: McGraw-Hill.

RAC, Committee for Risk Assessment (2019). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of boric acid, diboron trioxide, tetraboron disodium heptaoxide hydrate, disodium tetraborate anhydrous, orthoboric acid sodium salt, disodium tetraborate decahydrate and disodium tetraborate pentahydrate. CLH-O-0000001412-86-300/F, Adopted 20 September 2019.

*Rainey C.J., Nyquist L.A., Christensen R.E.* i in. (1999). Daily boron intake from the American diet. J. Am. Diet. Assoc. 99(3), 335–340. DOI: 10.1016/S0002-8223(99)00085-1.

REACH Dossier (2022a). Disodium tetraborate, anhydrous (CAS No 1330-43-3).

REACH Dossier (2022b). Dipotassium tetraborate, anhydrous (CAS No 1332-43-3).

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008.

Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2023/1434 z dnia 25 kwietnia 2023 r. zmieniające, w celu dostosowania do postępu naukowo-technicznego, rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin w zakresie dodania uwag w załączniku VI część 1 sekcja 1.1.3. Dz. Urz. UE L 176/3 z 11.07.2023.

Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2023/1435 z dnia 2 maja 2023 r. zmieniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin w odniesieniu do zmiany wpisów w załączniku VI część 3 dotyczących kwasu 2-etyloheksanowego i jego soli, kwasu borowego, tritlenku diboru, heptatlenku disodu tetraboru, hydratu, tetraboranu disodu, bezwodnego, soli sodowej kwasu ortoborowego, dekahydratu tetraboranu disodu i pentahydratu tetraboranu disodu. Dz. Urz. UE L 176/6 z 11.07.2023.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2023). [Atlanta]: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

*Sax N.I., Lewis R.J.* (eds). (1987). Hawley's condensed chemical dictionary. 11th ed. New York: Van Nostrand Reinhold Co.

*Stokinger H.E.* (1981). Boron. In: Clayton G.D., Clayton F.E. (eds.). Patty's industrial hygiene and toxicology. Vol. 2B. Toxicology. 3rd ed. New York, NY: John Wiley and Sons, 2978–3005.

*Tarasenko N.Y., Kasparov A.A., Strongina O.M.* (1972). [Effect of boric acid on the sexual function in males]. Gig. Tr. Prof. Zabol. 11, 13–16.

*Treinen K.A, Chapin R.E.* (1991). Development of testicular lesions in F344 rats after treatment with boric acid. Toxicol. Appl. Pharmacol. 107(2), 325–335. DOI: 10.1016/0041-008x(91)90212-w.

US EPA, United States Environmental Protection Agency (2004). Toxicological review of boron and compounds (CAS No. 7440-42-8). EPA-635/04/052, https://iris.epa.gov/static/pdfs/0410tr.pdf [dostęp: 16.10.2023].

USGS, United States Geological Survey (2022). Mineral Commodity Summaries, January 2022: Boron, https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2022/mcs2022-boron.pdf [dostęp: 16.10.2023].

*Wegman D.H., Eisen E.A., Hu X.* i in. (1994). Acute and chronic respiratory effects of sodium borate particulate exposures. Environ. Health Perspect. 102 Suppl. 7(Suppl. 7), 119–128. DOI: 10.1289/ehp.94102s7119.

*Wéry N., Narotsky M.G., Pacico N.* i in. (2003). Defects in cervical vertebrae in boric acid-exposed rat embryos are associated with anterior shifts of hox gene expression domains. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 67(1), 59–67. DOI: 10.1002/bdra.10031.

WHO, World Health Organization (1998a). Environmental Health Criteria 204: Boron. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

WHO, World Health Organization (1998b). Guidelines for drinking water quality. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

*Wilding J.L., Smith W.J., Yevich P.* i in. (1959). The toxicity of boron oxide. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 20(4), 284–289. DOI: 10.1080/00028895909343718.

*Wilding J.L., Smith W.J., Yevich P.* i in. (1960). The toxicity of boron oxide. U.S. Army Chemical Warefare Laboratories Technical Report. CWLR 2334.

*Woskie S.R., Shen P., Eisen E.A.* i in. (1994). The real-time dust exposures of sodium borate workers: examination of exposure variability. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 55(3), 207–217. DOI: 10.1080/15428119491019041.

*Xing X., Wu G., Wei F.* i in. (2008). Biomarkers of environmental and workplace boron exposure. J. Occup. Environ. Hyg. 5, 141–147. DOI: 10.1080/15459620701845132.

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

dr. n. med. Marcin Rybacki
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 szczególnym zwróceniem uwagi na spojówki oczu, gardła, nosa.
Badania pomocnicze: brak zaleceń.

## Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym zwróceniem uwagi na spojówki oczu, gardła, nosa.
Badania pomocnicze: brak zaleceń.
Częstotliwość badań okresowych: co 2–4 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

## Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych do zatrudnienia w narażeniu na tritlenek diboru.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniem lekarskim do zatrudnienia w narażeniu na tritlenek diboru jest ciąża.

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.