



Kwas benzoesowy

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

Benzoic acid

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

RENATA SOĆKO

<https://orcid.org/0000-0002-4304-9563>

e-mail: sambuszek.7@gmail.com

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

ANNA BRODA

NDS	0,5 mg/m ³ (0,1 ppm)
NDSCh	1,5 mg/m ³ (0,3 ppm)
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
I	substancja o działaniu drażniącym
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6-8.07.2022 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 16.03.2023 r.

Streszczenie

Kwas benzoesowy ze względu na właściwości przeciwutleniające jest stosowany jako środek konserwujący żywność. Ponadto stosuje się go w przemyśle chemicznym i farmaceutycznym. Kwas benzoesowy jest produkowany w Europejskim Obszarze Gospodarczym i/lub importowany do niego w wielkotonażowych ilościach (100 000 ÷ 1 000 000 t/rok). U ludzi kwas benzoesowy może powodować nieimmunologiczną pokrzywkę kontaktową (rumień i obrzęk), którą uważa się za reakcję z podrażnienia. Doświadczalne wartości LD₅₀/LC₅₀ uzyskane w badaniach na zwierzętach (bez względu na drogę narażenia) wskazują na niewielką toksyczność ostrą kwasu benzoesowego. W przypadku narażenia na kwas benzoesowy drogą inhalacyjną skutkiem krytycznym (oprócz działania drażniącego) jest działanie układowe. W badaniach na zwierzętach (szczury) wykazano, że kwas benzoesowy o stężeniach 25 mg/m³ i większych powodował m.in. zmiany w płucach w postaci zapalenia śródmiąższowego i zwłóknienia. Wartość NOAEC dla skutków układowych i miejscowych

¹ Wartości NDS i NDSCh kwasu benzoesowego zostały w dniu 16.03.2023 r. przyjęte na 104. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 120) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr IL.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

wyznaczono na poziomie 12,6 mg/m³. Na podstawie obserwacji u ludzi oraz badań na zwierzętach nie można stwierdzić, że kwas benzoesowy wykazuje działanie mutagenne i genotoksyczne. W badaniach jedno- i wielopokoleniowych przeprowadzonych na gryzoniach nie wykazano wpływu narażenia na kwas benzoesowy na rozrodczość. W przypadku kwasu benzoesowego skutkiem krytycznym (oprócz działania drażniącego) jest działanie układowe, w związku z którym zaproponowano wartość NDS równą 0,5 mg/m³. Wartość NDSC_h przyjęto równą 3-krotności wartości NDS, tj. 1,5 mg/m³, z notacją „I” (substancja o działaniu drażniącym). Kwas benzoesowy dobrze wchłania się przez skórę, dlatego zaproponowano oznaczenie związku notacją „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

Słowa kluczowe: kwas benzoesowy, toksyczność, działanie drażniące, narażenie zawodowe, wartość NDS.

Abstract

Benzoic acid is used as a food preservative due to its antioxidant properties. In addition, it is used in the chemical and pharmaceutical industries. Benzoic acid is produced and/or imported to the European Economic Area in large quantities (100,000–1,000,000 t/year). In humans, benzoic acid may cause non-immune contact urticaria (erythema and swelling), which is considered an irritant reaction. The experimental LD₅₀/LC₅₀ values obtained in animal studies (regardless of the route of exposure) indicate a low acute toxicity of benzoic acid. In case of inhalation exposure to benzoic acid, the critical effect (apart from irritating effect) is systemic in nature. Animal studies (rats) have shown that benzoic acid at concentrations of 25 mg/m³ and higher caused, among others, changes in the lungs in the form of interstitial inflammation and fibrosis. The NOAEC value for systemic and local effects was set at 12.6 mg/m³. On the basis of observations in humans and animal studies, it cannot be concluded that benzoic acid has mutagenic and genotoxic effects. In single and multi-generation studies in rodents, exposure to benzoic acid showed no effect on reproduction. In the case of benzoic acid, the critical effect (apart from the irritating effect) is the systemic effect, based on which the MAC value of 0.5 mg/m³ was proposed. The short term exposure value was assumed equal to 3 times the MAC value, i.e. 1.5 mg/m³, with the notation “I” (irritant). Benzoic acid is well absorbed through the skin, therefore it was proposed to designate the compound with the notation “skin” (dermal absorption may be as important as inhalation).

Keywords: benzoic acid, toxicity, irritating effect, occupational exposure, MAC value.

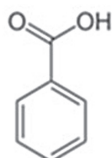
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Kwas benzoesowy to organiczny związek chemiczny, najprostszy aromatyczny kwas karboksylowy. Zbudowany jest z pierścienia benzenowego zawierającego jedną grupę karboksylową.

Ogólna charakterystyka kwasu benzoesowego (ECHA 2012; 2022; MAK 2018; PubChem 2022):

- nazwa chemiczna kwas benzoesowy (nazwa wg IUPAC i CAS)
- numer CAS 65-85-0
- numer EINECS 200-618-2
- numer indeksowy 607-705-00-8
- wzór sumaryczny C₇H₆O₂;
C₆H₅COOH
- wzór strukturalny



- wzór SMILES C1=CC=C(C=C1)C(=O)O
- synonimy: kwas benzenokarboksylowy; kwas fenylokarboksylowy; E210; karboksybenzen.

Kwas benzoesowy ma zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm.), którą przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie kwasu benzoesowego zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 ze zm.

Table 1. Harmonized classification and labeling of benzoic acid according to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council, as amended

Nazwa chemiczna (oraz synonimy)	Numer indeksowy	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie	
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Kwas benzoesowy	607-705-00-8	200-618-2	65-85-0	Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1 STOT RE 1 (płuca, droga inhalacyjna)	H315 H318 H372	GHS08 GHS05 Dgr	H315 H318 H372

Objaśnienia:

Klasy zagrożenia:

- STOT RE 1. – Działanie toksyczne na narządy docelowe w następstwie powtarzanego narażenia, kat. 1.
 Skin Irrit. – Działanie żrące/drażniące na skórę (dot. działania drażniącego – kat. 2).
 Eye Dam. – Poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy (dot. poważnego uszkodzenia oczu – kat. 1).

Zwroty wskazujące rodzaj zagrożenia:

- H315 – Działa drażniąco na skórę.
 H318 – Powoduje poważne uszkodzenie oczu.
 H372 – Powoduje uszkodzenie narządów (płuca, droga inhalacyjna).

Hasło ostrzegawcze:

- Dgr – Niebezpieczeństwo.



GHS05



GHS08

Rycina 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem

Figure 1. “Danger” Signal Word Codes. Pictograms as defined in Regulation EC No. 1272/2008 have a black symbol on a white background with a red border

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne kwasu benzoesowego (ECHA 2012; 2022; MAK 2018; PubChem 2022):

- postać kryształy w kształcie płatków lub igieł bądź sypki proszek o kwaśnym smaku
- zapach brak danych
- masa cząsteczkowa 122,12 g/mol
- temp. topnienia 122,4°C
- temp. wrzenia 249,2°C
- temp. zapłonu 121 ÷ 131°C
- temp. samozapłonu nie ulega samozapłonowi
- prężność par w temp. 25°C 0,0009 hPa (stężenie pary nasyconej 4,4 mg/m³)
- gęstość 1,321 g/cm³
- stała dysocjacji pKa = 4,19 (OECD 2004)
- log K_{O/w} (współczynnik podziału oktanol/woda) 1,87
- stabilność termiczna: sublimuje >100°C; bezwodnik tworzy się w temp. ok. 150°C; dekarboksylacja zachodzi w temp. ok. 370°C
- rozpuszczalność w wodzie: bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie (ECHA 2012): 2,9 g/l, pH 2,9 w temp. 20°C 5 g/l, pH 5 w temp. 20°C 15 g/l, pH 9, w temp. 20°C 3,4 g/l, w temp. 25°C

- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: rozpuszcza się w różnym stopniu w większości rozpuszczalników organicznych (np. w acetonie, benzenie, chloroformie, dobrze w etanolu i eterze dietylowym)
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm = 5,08 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,197 ppm (20°C, 101,3 kPa).

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

W przeszłości kwas benzoesowy pozyskiwano ze smoły węglowej. Obecnie kwas benzoesowy do celów przemysłowych jest otrzymywany na drodze syntetycznej, m.in. w procesie utlenienia toluenu, np. z wykorzystaniem nadmanganianu potasu (*Juršić* 1989) lub na drodze hydrolizy benzonitrylu przez benzamid do kwasu benzoesowego wg poniższego schematu (*Chemat* 2002):



Związek można wytwarzać także w procesie dekarboksylacji bezwodnika ftalowego w obecności katalizatorów (*Sax, Lewis* 1987).

Kwas benzoesowy jest produkowany w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG) i/lub importowany do niego w wielkotonażowych ilościach (100 000 ÷ 1 000 000 t/rok). Według informacji zawartych na stronie ECHA substancję

w ramach rozporządzenia REACH zarejestrowało 16 podmiotów: z Niemiec, Holandii, Irlandii, Finlandii, Estonii, Francji, Hiszpanii, Rumunii i Belgii (ECHA 2022).

Kwas benzoesowy został dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej jako środek konserwujący żywność (Rozporządzenie... 2011). Ze względu na właściwości przeciwutleniające dodaje się go do żywności, żeby zapobiegać rozwojowi drobnoustrojów, pleśni lub drożdży, przez co wydłuża się termin przydatności produktów spożywczych. Do wielu produktów spożywczych jest używany również jako aromat, np. warzonych napojów bezalkoholowych, bezmlecznych dipów, ciast (głównie jabłecznika), gumy do żucia, napojów owocowych, margaryny oraz lodów (*Statham* 2006).

Ponadto w EOG i/lub Szwajcarii kwas benzoesowy stosuje się jako biocyd w weterynarii oraz dodatek do żywności i pasz dla zwierząt. Znajduje także szerokie zastosowanie w przemyśle chemicznym oraz farmaceutycznym (Podręczny słownik chemiczny 2004).

W warunkach pracy zawodowej (produkcja i stosowanie substancji) głównymi drogami narażenia na kwas benzoesowy jest droga inhalacyjna i kontakt ze skórą.

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia dla kwasu benzoesowego w środowisku pracy, substancja ta nie jest więc monitorowana i dlatego nie znajduje się w ogólnopolskiej bazie danych prowadzonej przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Bydgoszczy i Główny Inspektorat Sanitarny (GIS 2019).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Jednorazowe przyjęcie kwasu benzoesowego drogą pokarmową w ilości 1 ÷ 1,5 g spowodowało u ludzi zaburzenia żołądkowe, nudności i wymioty (MAK 2018).

Spożycie nieznanej dawki kwasu benzoesowego wywołało reakcję astmatyczną, nieżyt nosa lub pokrzywkę u 47 na 100 obserwowanych pacjentów z astmą (MAK 2018; *Rosenhall, Zetterström* 1975).

W literaturze opisano także badanie, w którym ochotnicy otrzymywali doustnie kwas

benzoesowy: początkowo 1000 mg dziennie przez 5 dni, następnie 1500, 2000 i 2500 mg/dzień co 5 dni. Spośród 12 uczestników 3 otrzymało 35 g w ciągu 20 dni. U tych ochotników obserwowano wyraźne objawy, takie jak: nudności, bóle głowy, osłabienie, pieczenie i podrażnienie przełyku oraz zaburzenia trawienia (*Nair* 2001).

Po dziennym spożyciu kwasu benzoesowego w ilości 300 ÷ 400 mg przez okres do 62 dni u 6 mężczyzn (nieznana liczba wszystkich badanych) nie stwierdzono zmian w obrazie krwi, składzie moczu, bilansie azotowym ani w samopoczuciu (WHO 2000).

U ludzi dzienne przyjęcie doustne poniżej 500 mg kwasu benzoesowego nie wywołało żadnych objawów (MAK 2018).

Wartość dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI) kwasu benzoesowego i jego soli jako dodatków do żywności wynosi 5 mg/kg mc. (EFSA 2016).

Reakcje skórne po spożyciu

Nawracające zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej, podobne do objawów rumienia wielopostaciowego (np. tworzenie się strupów lub owrzodzeń na ustach, języku lub błonie śluzowej jamy ustnej), oraz zmiany na skórze (zmiany grudkowo-plamowe na dłoniach i przedramionach) opisano u 5 z 7 badanych pacjentów z nietolerancją kwasu benzoesowego jako dodatku do żywności. U 4 pacjentów, którzy przestrzegali diety wolnej od kwasu benzoesowego i benzoesanów, przez okres 6 ÷ 30 miesięcy nie odnotowano wyżej wymienionych objawów. W przypadku pozostałych 3 pacjentów nie stosujących tej diety odnotowano jedną lub dwie nawracające zmiany na błonach śluzowych lub na skórze w ciągu 12 ÷ 29 miesięcy. Przeprowadzenie testu płatkowego u 7 pacjentów spowodowało u nich reakcje na 5-procentowy kwas benzoesowy w wazelinie (brak danych dotyczących czasu reakcji). Podczas przeprowadzenia testów płatkowych objawy w obrębie błony śluzowej jamy ustnej nawracały w różnym stopniu u niektórych z badanych (Lewis i in. 1989).

Miejscowy wpływ na skórę i błony śluzowe

Nieimmunologiczne reakcje natychmiastowe

Kwas benzoesowy może wywoływać nieimmunologiczne natychmiastowe reakcje rumieniowe lub pokrzywkowe. Obraz kliniczny z obrzękiem lub naciekami w górnej warstwie skóry właściwej często występował w połączeniu ze swędzeniem lub pieczeniem. Możliwe są jednak również reakcje czysto rumieniowe.

Nieimmunologiczne natychmiastowe reakcje skórne na kwas benzoesowy są częściej zgłaszane w przypadku osób z narażeniem pozazawodowym. Doniesienia te dotyczą na przykład pacjentów z okołoustnymi reakcjami pokrzywkowymi lub zapaleniem warg w wyniku przypuszczalnej nietolerancji benzoesanu sodu w paście do zębów (Aguirre i in. 1993; Muñoz i in. 1996) oraz dzieci z natychmiastowymi reakcjami okołoustnymi na sos sałatkowy zawierający kwas benzoesowy (Clemmensen, Hjorth 1982).

Reakcje pokrzywkowe na kwas benzoesowy obserwowano u 14 z 40 dzieci, u których przeprowadzono 20- lub 30-minutowe testy płatkowe (Rademaker, Forsyth 1989) oraz u kilku testowanych pacjentów z nietolerancją balsamu peruwiańskiego (Forsbeck, Skog 1977). W dwóch przypadkach reakcje te można było stłumić przez wcześniejsze podanie środka przeciwhistaminowego (Forsbeck, Skog 1977).

Kwas benzoesowy aplikowano na skórę twarzy (na jedną stronę fałdu nosowo-wargowego) i pleców 10 mężczyznom (2 Azjatów i 8 osobom pochodzenia kaukaskiego) o jasnej karnacji, zamieszkującym rejon zatoki San Francisco. U badanych nie stwierdzono widocznej choroby skóry, a z wywiadu wynikało, że nigdy nie chorowali na atopowe zapalenie skóry. Po 15 min od aplikacji 2,5-procentowego kwasu benzoesowego na skórę twarzy u badanych odnotowano istotną statystycznie (w porównaniu do skóry pleców) reakcją pokrzywkową ($p < 0,05$). Natomiast w przypadku zastosowania mniejszego stężenia kwasu benzoesowego, tj. 0,625%, reakcja pokrzywkowa (nieimmunologiczna) była znamienne statystycznie większa na skórze pleców ($p < 0,05$) w porównaniu ze skórą twarzy (Zhai i in. 2012).

Test na działanie drażniące kwasu benzoesowego o stężeniach: 7,5; 15 i 30%, rozpuszczonego w etanolu, przeprowadzono u 5 ÷ 10 ochotników. Kwas (0,1 ml) w postaci opatrunku okluzyjnego nanoszono na uszkodzoną skórę na okres 72 h. Kwas o stężeniu 7,5% spowodował umiarkowane działanie drażniące, natomiast już przy stężeniu 15-procentowym odnotowano znaczne działanie drażniące wraz z nadżerkami (Frosch, Kligman 1976).

Wyniki badań klinicznych produktów kosmetycznych zawierających kwas benzoesowy

W holenderskim badaniu przeprowadzonym od stycznia do kwietnia 1985 r. na grupie 627 pacjentów potraktowanych 5-procentowym kwasem benzoesowym (w wazelinie) wykazano reakcję na skórze na tę substancję u 1,3% badanych (de Groot i in. 1986).

Większy odsetek reakcji (1,9%) na 5-procentowy benzoesan sodu odnotowano wśród 465 pacjentów z 7 francuskich klinik dermatologicznych. Reakcję wywołaną przez kwas benzoesowy oceniono jako dodatnią u 2,1% badanych. Odnotowane reakcje najczęściej występowały u pacjentów

w podeszłym wieku i wiązały się z przewlekłym zapaleniem skóry nóg (Meynadier i in. 1982).

W badaniu dotyczącym nietolerancji kosmetyków uczestniczyło 5202 pacjentów, z którymi przeprowadzono wywiad chorobowy oraz zebrano wyniki testów płatkowych. W grupie osób z reakcją alergiczną na kosmetyki (63 pacjentów) reakcja pozytywna na kwas benzoesowy wystąpiła tylko u 1 osoby (Broeckx i in. 1987).

W badaniach belgijskich wśród 8521 pacjentów testowanych w latach 1985 i 1997 dodatnie reakcje na kwas benzoesowy wystąpiły u 25 osób (0,3%), (Goossens i in. 1998).

W latach 1995-1998 w Centrum Dermatologicznym Buxtehude przebadano 2273 pacjentów testowanych na balsam peruwiański. Wśród badanych stwierdzono 445 dodatnich reakcji. Spośród tych pacjentów 102 zostało następnie przetestowanych na 20 głównych składników balsamu peruwiańskiego, w tym 5-procentowy kwas benzoesowy w wazelinie. Uzyskano 20 pozytywnych reakcji. Badanie nie zawiera opisu reakcji drażniących (Hausen 2001).

W jednej z fińskich klinik oceniano reakcje skórne na podstawie przeprowadzonych testów płatkowych z użyciem kwasu benzoesowego. Kwas benzoesowy (stężenie nieokreślone) wywołał reakcję uznaną za alergiczną lub drażniącą odpowiednio u 18 i 21 spośród 417 badanych osób. Zdaniem autorów badań przyczyną reakcji sklasyfikowanych jako alergiczne mogło być działanie drażniące tej substancji (Kanerva i in. 2001).

Testy płatkowe przeprowadzone u 285 pacjentów z objawami okołoustnymi (określonymi jako alergiczne) wykazały reakcję alergiczną na 5-procentowy kwas benzoesowy w wazelinie u 3 pacjentów (autorzy pracy wynik ten uznali za istotny), (Torgerson i in. 2007).

Działanie uczulające na skórę

U 25 ochotników przeprowadzono test maksymalizacji. W odstępach jednodniowych zastosowano pięć trwających 48 h aplikacji 2-procentowego preparatu kwasu benzoesowego w wazelinie (w tym samym czasie pod opatrunek okluzyjny wprowadzono 2,5-procentowy dodecylosiarczan sodu). U żadnego z 25 ochotników nie wystąpiła reakcja alergiczna. Następnie po 10 dniach

przerwy przeprowadzono ponownie prowokację przy użyciu tego samego preparatu (dodecylosiarczan sodu), który tym razem aplikowano na skórę w stężeniach 5 ÷ 10% na 1 h. Tym razem również nie obserwowano wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu kwasu benzoesowego (Nair 2001; Opdyke 1979).

Po wstępnej indukcji uczulenia 5- lub 10-procentowym nadtlenkiem dibenzoilu w teście maksymalizacji 10 ochotników, którzy zareagowali na preparat, nie zareagowało na prowokację 5-procentowym kwasem benzoesowym w wazelinie (Leyden, Kligman 1977).

Wyniki opisanych badań doświadczalnych nie wskazują na właściwości uczulające kwasu benzoesowego.

Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

Dziennie spożycie kwasu benzoesowego do 1000 mg przez okres do 92 dni nie powodowało skutków ubocznych (WHO 2000).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych dotyczących skutków narażenia ludzi na kwas benzoesowy lub jego sole.

Podsumowanie

Według opinii komitetu RAC (ECHA 2012) zgodnie z rozporządzeniem CLP kwas benzoesowy został zaklasyfikowany jako Skin Irrit. 2, H315, ponieważ wyniki uzyskane z badań u ludzi wskazują, że jest on zdolny do wywoływania nieimmunologicznej pokrzywki kontaktowej, którą uważa się za reakcję z podrażnienia (Lahti, Basketter 2006). Reakcja ta (rumień i obrzęk) nie wymaga wcześniejszego uczulenia. Częstość jej występowania była duża (>80%), (Larmi i in. 1989a; 1989b), a wielkość objawów zależała od zastosowanej dawki (Basketter, Wilhelm 1996), nośnika (Lahti i in. 1993) oraz stopnia uszkodzenia skóry (Larmi i in. 1989a; 1989b; Zhai i in. 2012).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i podostra (krótkoterminowa)

Doświadczalne wartości LD_{50}/LC_{50} uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na niewielką toksyczność ostrą kwasu benzoesowego bez względu na drogę narażenia (tab. 2). Wartości LD_{50} kwasu benzoesowego po naniesieniu na skórę królika przekraczają kilka tysięcy miligramów na kilogram masy ciała (>2000, >5000, a nawet >10 000 mg/kg mc.), (ECHA 2022; Monsanto Company 1981d; OECD 2004).

W badaniach przeprowadzonych na białych królikach nowozelandzkich (5 samców i 5 samic), którym naniesiono 5000 mg kwasu benzoesowego/kg mc. (opatrunek okluzyjny zwilżony solą fizjologiczną, 24 h) na uszkodzoną skórę grzbietu, nie stwierdzono objawów klinicznych ani przypadków śmiertelnych wśród narażanych zwierząt. Wartość LD_{50} jest zatem większa od 5000 mg/kg mc. W badaniu sekcyjnym tylko u jednego zwierzęcia stwierdzono blade nerki (Monsanto Company 1981d).

W przypadku narażenia drogą inhalacyjną wartości LC_{50} były znacznie bardziej zróżnicowane: $>26 \div 12\,200 \text{ mg/m}^3$ (BUA 1993; OECD 2004).

Narażenie szczurów na kwas benzoesowy w postaci par (1 h inhalacji) o stężeniu 26 mg/m^3

– przekraczającym stężenie pary nasyconej wynoszące $4,4 \text{ mg/m}^3$ – nie wywołało zgonów wśród zwierząt. Wartość LC_{50} jest zatem większa od 26 mg/m^3 (BUA 1993).

W przypadku narażenia szczurów na kwas benzoesowy w postaci pyłu (narażenie 4-godzinne) wartość LC_{50} wynosiła powyżej $12\,200 \text{ mg/m}^3$. U narażanych zwierząt nie stwierdzono przypadków śmiertelnych (OECD 2004).

Podobnie w badaniu na szczurach szczepu Sprague-Dawley narażanych drogą inhalacyjną na kwas benzoesowy w postaci pyłu przez 6 h, wartość LC_{50} była duża i wynosiła ponad 1200 mg/m^3 (ECHA 2022).

Wartości LD_{50} kwasu benzoesowego po narażeniu szczurów i myszy drogą pokarmową wynoszą ponad 2000 mg/kg mc. Wyjątkiem był kot, który okazał się bardziej wrażliwym zwierzęciem (630 mg/kg mc.), (ECHA 2022; Monsanto Company 1981c; OECD 2004).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach Sprague-Dawley (samce i samice) kwas benzoesowy podany dożołądkowo w dawce LD_{50} wynoszącej 3790 mg/kg mc. spowodował u narażanych zwierząt osłabienie i drgawki (Monsanto Company 1981c).

Tabela 2. Wartości LD_{50}/LC_{50} kwasu benzoesowego wyznaczone dla zwierząt doświadczalnych

Table 2. LD_{50}/LC_{50} values of benzoic acid determined for laboratory animals

Gatunek, szczep zwierząt	Droga podania, czas narażenia	Wartość LD_{50}/LC_{50}	Piśmiennictwo
Szczur	<i>per os</i>	2565 mg/kg mc.	OECD 2004
Szczur Sprague-Dawley, ♂, ♀	<i>per os</i>	3790 mg/kg mc.	Monsanto Company 1981c
Mysz	<i>per os</i>	2250 mg/kg mc.	OECD 2004
Kot	<i>per os</i>	630 mg/kg mc.	ECHA 2022
Królik	aplikacja na skórę	>2000 mg/kg mc.	OECD 2004
Królik New Zealand White, 5 ♂, 5 ♀	aplikacja na skórę na 24 h, opatrunek okluzyjny zwilżony solą fizjologiczną	5000 mg/kg mc.	Monsanto Company 1981c
Królik	aplikacja na skórę	>10 000 mg/kg mc.	ECHA 2022
Szczur	inhalacyjna na parę, 1 h	>26 mg/m ³	BUA 1993
Szczur	inhalacyjna na pył, 4 h	>12 200 mg/m ³	OECD 2004
Szczur Sprague-Dawley	inhalacyjna na pył, 6 h	>1200 mg/m ³	ECHA 2022

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

Tabela 3. Wyniki badań toksyczności podostrej inhalacyjnej i pokarmowej kwasu benzooesowego u zwierząt doświadczalnych
Table 3. Results of subacute inhalation and oral toxicity studies of benzoic acid in laboratory animals

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt w grupie	Warunki doświadczenia, stężenie/dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Narażenie drogą inhalacyjną			
Szczur CD (SD), 10 ♂, 10 ♀	0 (kontrola), 2,5; 12,6 mg/m ³ , 6 h/dzień, 5 dni/tydz., narażenie tylko przez nos, czystość związku: 99,6%, czas narażenia: 4 tyg.	12,6 mg/m ³ : NOAEC dla działania miejscowego i układowego – nie stwierdzono istotnych statystycznie wymienionych poniżej skutków: krtań: nacieczenie komórek jednojądrzastych (1/10 ♂, niewielkie; kontrola 0/10); węzły chłonne, zuchwowe: przerost (2/10 ♂, minimalny; kontrola 0/10); płuca: nacieczenie komórek jednojądrzastych (2/10 ♂, 2/10 ♀, minimalne; kontrola 0/10), eozynofilowe (2/10 ♀, niewielkie; kontrola 0/10); gardło: nacieczenie komórek jednojądrzastych (1/10 ♂, minimalne; kontrola 0/10) zakres badań: obserwacje kliniczne, masa ciała, spożycie pokarmu, badania okulistyczne, parametry krwi, masy narządów, badania histopatologiczne (makro- i mikroskopowe); badanie przeprowadzone zgodnie z wytycznymi OECD Test Guideline 412	The Personal Care Products... 2010
Szczur CD (SD), 10 ♂, 10 ♀	0 (kontrola), 25; 250, 1200 mg/m ³ , 6 h/dzień, 5 dni/tydz., narażenie całym ciałem, czas narażenia: 4 tyg.	≥25 mg/m ³ : płuca: zapalenie śródmiąższowe (wielogniskowe do uogólnionego, nacieczenia komórek zapalnych), zwłóknienie śródmiąższowe; zmiany zależne od stężenia; histopatologicznie badano tylko płuca; nie stwierdzono żadnych skutków układowych ≥250 mg/m ³ : czerwona wydzielina z nosa (od 4. dnia); nie wykazano istotnych statystycznie skutków układowych (♀: nieistotne ↓ (o 8%) bezwzględnej masy nerek, nieistotne statystycznie ↓ masy ciała) 1200 mg/m ³ : śmiertelność (1/10 ♂, 1/10 ♀); ↓ przyrostów masy ciała; ↓ liczby trombocytów; ♂: ↓ względnej i bezwzględnej masy wątroby; ♀: ↓ względnej i bezwzględnej masy nerek, ↓ względnej i bezwzględnej masy tchawicy/płuca zakres badań: obserwacje kliniczne, pomiar masy ciała, hematologia, chemia kliniczna, pomiar masy narządów (serce, nerki, płuco/tchawica, mózg, wątroba, śledziona), badania histopatologiczne (nadnercza, małżowiny nosowe, mózg, trzustka, okrężnica, przysadka, przelyk, prostata/macica, oczy z nerwem wzrokowym, ślinianka zuchwowa, jądra, jajniki, jelito czcze, gruczoły Harderiana, śledziona, serce, mostek, nerki, żołądek, wątroba, grasica, płuca, tarczyca, węzły chłonne oskrzelowo-płucne, pęcherz moczowy, gruczoł sutkowy) 250 mg/m ³ : NOAEC dla skutków układowych; <25 mg/m ³ : NOAEC dla skutków miejscowych OECD Test Guideline 412	Velsicol Chemical Company 1981
Narażenie drogą pokarmową			
Szczur Wistar, 5 ± 15 ♂	0 (kontrola), 30 000 mg/kg paszy (0, ok. 3600 mg/kg mc./dzień), czas regeneracji: 19 ÷ 30 dni u 15 zwierząt, czas narażenia: 5 dni	ok. 3600 mg/kg mc./dzień: od 4. dnia: ataksja, drżenie, pobudzenie, agresywne zachowanie, drgawki; ok. 50-procentowa śmiertelność po 5 dniach jelito: krwotok; mózg: martwica kory gruszkowatej i warstwy ziarnistej powięzi zębatej; brak związanych z narażeniem zmian histologicznych w sercu, wątrobie i nerkach	Kreis i in. 1967

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek, szczepek, płeć, liczba zwierząt w grupie	Warunki doświadczenia, stężenie/dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur Wistar, 5 ÷ 10 ♂	0 (kontrola), 11 000 mg/kg paszy (0, ok. 1320 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: 7, 14 lub 35 dni	ok. 1320 mg/kg mc.: ↓ przyrostów masy ciała (po 35 dniach); brak zaburzeń neurologicznych oraz brak zmian patologicznych w mózgu	Kreis i in. 1967
Mysz, Bulb/C, 3 ♂	0 (kontrola), 100, 200 mg/l wody pitnej (0, ok. 18, 36 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: 10 dni	ok. 18 mg/kg mc. i powyżej: wątroba: ↑ aktywności urykazy rozległe hepatocyty z eozynofilami w cytoplazmie, pojedyncze komórki martwicze i wakuolizacja, ↓ stężenia chromatyny w jądrze komórkowym, ↑ ilości włókien kolagenowych; badano tylko wątrobę	Aktaci in. 2003
Kot, 4 ♂	0 (kontrola), 100, 200 mg/kg mc./dzień (15 dni) lub 0 (kontrola), 130 ÷ 160 mg/kg mc./dzień (23 dni) lub 0 (kontrola), 300 ÷ 420 mg/kg mc./dzień (3 ÷ 4 dni), w paszy, czas narażenia: 3 ÷ 23 dni	do 160 mg/kg mc. (23 dni): NOAEL 200 mg/kg mc. (15 dni): NOAEL 300 ÷ 420 mg/kg mc. (34 dni): śmiertelność (2/4), przeczulica, ślinotok, osłabienie; wątroba: infiltracja makrofagów i fibroblastów; hepatocyty: pienista, ziarnista cytoplazma; kanaliki nerkowe: obrzęk; żołądek: owrzodzenie; brak zmian w mózgu i rdzeniu kręgowym	Bedford, Clarke 1972

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

↓ – zmniejszenie.

↑ – zwiększenie.

W przypadku kotów dawkę 630 mg kwasu benzoesowego/kg mc. przyjęto za najmniejszą dawkę śmiertelną, w której kwas powodował u narażanych zwierząt skutki neurotoksyczne (agresywność, przeczulica), obniżoną temperaturę ciała, a także zmiany w płucach, wątrobie i nerkach (ECHA 2022).

Dojrzałym albinotycznym samicom szczura Sprague-Dawley podawano drogą pokarmową codziennie przez 60 dni kwas benzoesowy w dawce równej 10-krotnej wartości dopuszczalnego dziennego pobrania (ADI), czyli 50 mg/kg mc. W celu oceny zmian hematologicznych, biochemicznych, histopatologicznych i genotoksycznych pobrano próbki krwi, wątroby i nerek. Stopień uszkodzenia wątroby i nerek oceniano testem kometowym (ocena działania genotoksycznego) i badaniem histopatologicznym. Po 60 dniach narażenia na kwas benzoesowy stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie liczby płytek krwi ($p \leq 0,01$), nieistotne zwiększenie liczby limfocytów, białych krwinek i hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby granulocytów i erytrocytów. Oznaczone po 60 dniach w surowicy aktywności enzymów wskaźnikowych wątroby (aminotransaminazy: alaninowa (ALT) i asparaginianowa (AST)) i fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz stężenie kreatyniny (wskaźnik uszkodzenia nerek) były istotnie większe u szczurów

narażonych. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu mocznika pomiędzy grupą narażaną i kontrolną. Za pomocą testu kometowego wykazano różnego stopnia uszkodzenia DNA w komórkach wątroby i nerek (patrz podrozdział „Działanie mutagenne i genotoksyczne”). Badaniem histopatologicznym wykazano zmiany destrukcyjne i zwyrodnieniowe w wątrobie i nerkach zwierząt narażanych. W wątrobie odnotowano niewielką martwicę, włóknienie okołowrotne wątroby i niewielkie nacieki zapalne w przestrzeni wrotnej, natomiast przekrwienie i wakuolarne zwyrodnienie były umiarkowane. W przypadku nerek martwica kanalików nerkowych była w stopniu umiarkowanym, a obrzęk i śródmiąższowe zapalenie nerek niewielkie. Wyniki badania wskazują, że kwas benzoesowy dodawany do żywności (spożywany przez dłuższy czas w nadmiarze) może wykazywać działanie genotoksyczne i wywoływać uszkodzenie wątroby i nerek, co może mieć poważne konsekwencje dla zdrowia człowieka (Abo-El-Sooud i in. 2018).

Wyniki badań toksyczności podostrej inhalacyjnej i pokarmowej kwasu benzoesowego u zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 3.

Doświadczalne wartości LD_{50}/LC_{50} uzyskane w badaniach na zwierzętach (szczur, mysz, królik, pies) wskazują na niewielką toksyczność ostrą

kwasu benzoowego bez względu na drogę narażenia. Wyjątek stanowi kot (LOEC = 630 mg/kg mc.). Uważa się, że wrażliwość kota na kwas benzoowy wynika z ograniczonego metabolizmu tego związku w jego organizmie, nie ma to jednak znaczenia dla ludzi.

Kwas benzoowy należy do substancji o działaniu układowym. W badaniach toksyczności podostrej inhalacyjnej wykazano, że skutkiem krytycznym narażenia na kwas benzoowy oprócz silnego działania drażniącego jest działanie układowe. W badaniach na zwierzętach (szczury) wykazano, że kwas benzoowy o stężeniu 12,6 mg/m³ (NOAEC) nie powodował skutków toksycznych w postaci zapalenia śródmiąższowego i zwłóknienia płuc, które obserwowano przy stężeniach >25 mg/m³. Wartość NOAEC dla skutków układowych wyznaczono na poziomie 250 mg/m³.

Miejscowe działanie na skórę i błony śluzowe zwierząt laboratoryjnych

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na królikach nie wykazano działania drażniącego kwasu benzoowego lub notowano niewielkie działanie drażniące na skórę (BUA 1993; ECHA 2022; Monsanto Company 1981b).

W większości badań wykazano, że kwas benzoowy wykazuje silne działanie drażniące na oczy królika (ECHA 2022). Odnotowano uszkodzenia rogówki, które w niektórych przypadkach były nieodwracalne (BUA 1993; ECHA 2022; Monsanto Company 1981a; 1983). W teście Draize'a nie zanotowano działania drażniącego na skórę (OECD 2004).

W teście na nieimmunologiczne reakcje przeprowadzonym u kawy domowej odnotowano wyraźny obrzęk uszu po 30 ÷ 40 min od aplikacji na tę okolicę 20-procentowego kwasu benzoowego w etanolu. Skutku tego nie stwierdzono, kiedy substancję naniesiono na skórę grzbietu, brzucha lub boki zwierząt. Skutki naniesionych preparatów zawierających: 0,2; 1 lub 5% kwasu benzoowego były mniej wyraźne i zależne od stężenia (Lahti, Maibach 1984). W przeciwieństwie do kawy domowej szczury i myszy nie wykazywały wrażliwości lub wykazywały mniejszą wrażliwość na 20-procentowy kwas benzoowy (Lahti, Maibach 1985).

W badaniach działania uczulającego z użyciem kwasu benzoowego uzyskano ujemne wyniki w teście lokalnych węzłów chłonnych

przeprowadzonym na myszach CBA/J przy użyciu 5, 10 lub 20% kwasu benzoowego w acetonie (Gerberick i in. 1992), w teście Buehlera z 20-procentowym kwasem benzoowym w wodzie (Gad i in. 1986) oraz z nierozcieńczonym kwasem benzoowym (ECHA 2022).

Ujemne wyniki uzyskano również w teście maksymalizacji przeprowadzonym u kawy domowej Hartley z użyciem 10- (indukcja śródskórna) i 20-procentowego (miejscowa indukcja i prowokacja) kwasu benzoowego (Gad i in. 1986) oraz w teście obrzęku ucha myszy na myszach CF-1 z zastosowaniem 20-procentowego kwasu benzoowego (indukcja i prowokacja), (Gad i in. 1986).

Toksyczność kwasu benzoowego badano również w warunkach in vitro przy użyciu testu przesiewowego przeprowadzonego na hodowlach mysich komórek wątrobiaka hepa1C1C7, określając aktywność enzymatyczną białka – lucyferazy po aktywacji odpowiedzi antyoksydacyjnej bez aktywacji metabolicznej (test KeratinoSens) oraz w zmodyfikowanej procedurze rozpoznawania potencjalnych prohaptenów przez dodanie frakcji S9 (frakcja z wątroby szczura indukowanej produktem Aroclor). Wyniki obu testów były ujemne (Natsch, Emter 2008; Natsch, Haupt 2013). Podobny eksperyment przeprowadzono w warunkach in vitro na linii komórek ludzkiej skóry (HaCaT). Badanie reaktywności chemicznej oznaczonej z wykorzystaniem deplecji GSH dało ujemne wyniki dla kwasu benzoowego (McKim i in. 2010).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej przedstawiono w tabeli 4.

Skutki toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej kwasu benzoowego u zwierząt doświadczalnych narażanych drogą pokarmową dotyczą wszystkich układów/narządów. W zależności od dawki substancji u narażonych zwierząt obserwowano: zaburzenia neurologiczne (niezborność ruchową, drżenie, ogólne pobudzenie, agresywność), przekrwienie i zmiany w narządach, zmiany aktywności enzymów wątroby.

Wartości NOAEL kwasu benzoowego dla działania układowego zawierają się w przedziale <160 ÷ 1000 mg/kg mc.

Tabela 4. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej kwasu benzoesowego u zwierząt doświadczalnych narażanych drogą pokarmową**Table 4.** Results of subchronic and chronic toxicity studies of benzoic acid in laboratory animals exposed via the oral route

Gatunek, szczep, płeć, liczba zwierząt w grupie	Warunki doświadczenia, dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur, szczep nieokreślony, 20 ♂, 20 ♀	0 (kontrola), 5000, 10 000 mg/kg paszy (0, ok. 450, 900 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: 16 tygodni	ok. 900 mg/kg mc.: NOAEL (masa ciała, spożycie paszy, masa narządów, przeżywalność, histologia); ograniczony projekt i dokumentacja badania	<i>Kieckebusch, Lang 1960</i>
Szczur Sprague-Dawley, 20 ♂, 20 ♀	0 (kontrola), 5000, 20 000 mg/kg paszy (0, ok. 250, 1000 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: 1 rok	ok. 250 mg/kg mc.: NOAEL; ok. 1000 mg/kg mc.: ↓ przyrostów masy ciała; badanie słabo opisane, badania japońskie z 1978 r. niedostępne	<i>Nair 2001</i>
Szczur Wistar, 30 ♂, 20 ♀	0 (kontrola) ÷ 15 000 mg/kg paszy (0 ÷ ok. 750 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: 18 miesięcy	ok. 750 mg/kg mc.: ↑ śmiertelności (30%, kontrola: 12%), ↓ masy ciała i przyrostów masy ciała, ↓ spożycia paszy, brak zmian w zachowaniu; badanie słabo opisane	<i>Marquardt 1960</i>
Szczur Wistar, 10 ♂, 10 ♀	0 (kontrola), 40 mg/kg mc./dzień, z paszą, następnie przez 13 dni przez zgłębnik czas narażenia: 18 miesięcy	40 mg/kg mc.: ♂: ↓ spożycia wody i pokarmu; badanie słabo opisane i wyeliminowane	<i>Shtenberg, Ignatev 1970</i>
Szczur Sprague-Dawley CrI:CD(SD), pokolenie F ₀ : 30 ♂, 30 ♀ (30 miotów), kontrola: 10 ♂, 10 ♀	0 (kontrola), 7500, 11 500, 15 000 mg/kg paszy (0, ok. 500, 750, 1000 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: pokolenie F ₀ : samce: 2 tyg. przed kojarzeniem aż do czasu zabicia (10 ÷ 11 tyg.), samice: 2 tyg. przed kojarzeniem, 2 tyg. podczas kojarzenia, 3 tyg. w okresie ciąży, 3 tyg. podczas laktacji aż do zabicia (10 ÷ 11 tyg.); badanie zgodne z wytycznymi OECD Test Guideline 443	pokolenie F ₀ , dawki 500, 750, 1000 mg/kg mc./dzień: brak wpływu na przeżycie zwierząt i na masę badanych narządów; badanie kliniczne nie wykazało żadnych widocznych zaburzeń i patologii; wyniki badań biochemicznych (hematologia, analiza moczu i poziom kwasów żółciowych) nie odbiegały od wartości oznaczonych u zwierząt z grupy kontrolnej, brak wpływu na zdolności rozrodcze zwierząt; ww. badanie przeprowadzono również u zwierząt z pokolenia F ₁ i F ₂ (patrz tab. 5) ok. 1000 mg/kg mc./dzień: NOAEL	<i>Turnbull i in. 2021</i>
Mysz, szczep nieokreślony, 50 ♂, 50 ♀	0 (kontrola), 80 mg/kg mc./dzień, przez zgłębnik, czas narażenia: 3 miesiące	80 mg/kg mc.: ↓ przyrostów masy ciała; badano: spożycie pokarmu, przyrosty masy ciała + kliniczna obserwacja; badania ograniczone ze względu na braki w dokumentacji	<i>Shtenberg, Ignatev 1970</i>
Mysz, szczep nieokreślony,	0 (kontrola), 40, 80 mg/kg mc./dzień, w paszy, czas narażenia: 3, 8 lub 18 miesięcy	≥40 mg/kg mc.: ↓ masy ciała, ↑ śmiertelności, ↑ masy wątroby, śledziona, jajniki, powiększone płuca; badanie rosyjskie z 1965 r. słabo opisane	<i>Nair 2001</i>

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

↓ – zmniejszenie.

↑ – zwiększenie.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania *in vitro*

W kilku testach indukcji odpowiedzi, tj. naprawy indukowanej, czyli systemu SOS (*save our souls*), u *Escherichia coli* i *Salmonella Typhimurium* oraz w innych testach przeprowadzonych z użyciem kwasu benzoesowego na bakteriach w warunkach aktywacji metabolicznej lub bez niej uzyskiwano zawsze wyniki ujemne (*Adams i in. 2005; ECHA 2022; Nonaka 1989*).

W teście kometowym przeprowadzonym na limfocytach człowieka odnotowano pęknięcia nici DNA tylko w przypadku podania kwasu benzoesowego o największym badanym stężeniu wynoszącym 5 mM. W innym badaniu kwas benzoesowy o stężeniach 0,4 mM i większych nie powodował powyższego skutku (*Demir i in. 2010; Yilmaz i in. 2014*). W żadnym z badań dane dotyczące cytotoksyczności nie są dostępne.

W kilku badaniach nie wykazano istotnie zwiększonej częstości występowania wymiany

chromatyd siostrzanych w komórkach człowieka i chomika po zastosowaniu kwasu benzooesowego (Abe, Sasaki 1977). Istotne zwiększenie częstości wymiany chromatyd siostrzanych w limfocytach człowieka odnotowano po zastosowaniu kwasu benzooesowego o stężeniach 0,4 mM i większych (Yilmaz i in. 2009).

Kwas benzooesowy zastosowany w stężeniach do 0,1 mg/ml (0,8 mM) nie indukował aberracji chromosomowych w komórkach CHL (linia komórkowa płuc pochodząca od chomika chińskiego), (ECHA 2012). Niejednoznaczne wyniki uzyskano w przypadku stężeń 1 mg/ml (8,2 mM) i większych (Ishidate 1988; Ishidate i in. 1984; 1988). Natomiast zwiększenie częstości występowania aberracji chromosomowych stwierdzono po substancji użytej w stężeniach 0,4 mM i większych w badaniu na limfocytach człowieka (Yilmaz i in. 2009).

Wpływ kwasu benzooesowego na żywotność komórek testowano na dwóch różnych liniach komórkowych pochodzących z materiału ludzkiego, tj. normalna linia komórek wątroby THLE2 i linia komórkowa HepG2 wyprowadzona z nowotworu wątroby człowieka. Zatrzymanie cyklu komórkowego mierzono za pomocą cytometrii przepływowej z użyciem jodku propidyny. Pomiar poziomu ekspresji dwóch podstawowych genów (p53 i bcl-2), które odgrywają kluczową rolę w cyklu komórkowym i apoptozie, przeprowadzono w komórkach HepG2 z wykorzystaniem Real-time PCR (PCR w czasie rzeczywistym pozwala na określenie ilości danej sekwencji w próbce za pomocą pomiarów fluorescencji). W badaniu tym kwas benzooesowy zmniejszał żywotność badanej linii komórkowej i hamował cykl komórkowy, jak również wykazywał działanie apoptotyczne, co wskazuje, że jest on czynnikiem o dużym potencjale cytotoksycznym i genotoksycznym (El-Hefny i in. 2020).

W teście mikrojądrowym przeprowadzonym w warunkach bez aktywacji metabolicznej na limfocytach człowieka wykazano indukcję mikrojąder przez kwas benzooesowy o stężeniach 1,6 mM i większych (Yilmaz i in. 2009).

Badania in vivo

W teście mozaiki (wzórów skrzydeł) skrzydeł *Drosophila melanogaster* uzyskano dodatni wynik z kwasem benzooesowym tylko przy największym badanym stężeniu 50 mM. Po zastosowaniu kwasu benzooesowego o mniejszych stężeniach uzyskano ujemne wyniki bądź niejednoznaczne. Wpływ

substancji testowej na wynik był mniej wyraźny niż dodatniej kontroli (1 mM EMS), (Demir i in. 2008).

Samce myszy ddY otrzymały w roztworze oliwy jednorazowo *per os* kwas benzooesowy w dawce 1000 mg/kg mc. Czystość kwasu wynosiła 99,5%. Po 3 i 24 h od narażenia za pomocą testu kometowego zbadano komórki pobrane z ośmiu różnych narządów. We wszystkich przypadkach badana substancja nie spowodowała pęknięć nici DNA (Sasaki i in. 2002).

Wpływ narażenia na kwas benzooesowy na stopień uszkodzenia DNA badano u dojrzałych samic szczura Sprague-Dawley Albino, którym podawano drogą pokarmową codziennie przez 60 dni kwas benzooesowy w dawce równej 10-krotności dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI = 5 mg/kg mc.). Stopień uszkodzenia wątroby i nerek oceniano testem kometowym. Po 60 dniach narażenia na kwas benzooesowy wykazano za pomocą testu kometowego różnego stopnia uszkodzenia DNA (istotne zwiększenie wielkości ogona komety, zwiększenie wartości współczynnika Tail Moment (= długość ogona*%DNA w ogonie/100), zwiększenie procent DNA w ogonie oraz zwiększenie długości ogona) w komórkach wątroby i nerek. Wyniki tego badania wskazują, że kwas benzooesowy dodawany do żywności (spożywany przez dłuższy czas w nadmiarze) może wykazywać działanie genotoksyczne i wywoływać uszkodzenie wątroby i nerek, co może mieć poważne konsekwencje dla zdrowia człowieka (Abo-El-Sooud i in. 2018).

Podsumowanie

W testach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na *Escherichia coli* i *Salmonella Typhimurium* oraz innych bakteriach nie stwierdzono działania mutagennego kwasu benzooesowego. Uszkodzenia DNA w limfocytach człowieka odnotowano tylko w przypadku podania związku o największym badanym stężeniu wynoszącym 5 mM. W kilku badaniach nie wykazano istotnie zwiększonej częstości występowania wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach człowieka i chomika. Istotne zwiększenie częstości wymiany chromatyd siostrzanych w limfocytach człowieka odnotowano po zastosowaniu kwasu benzooesowego o stężeniach 0,4 mM i większych. Związek ten nie indukował także aberracji chromosomowych w komórkach CHL (linia komórkowa płuc pochodząca od chomika chińskiego).

Działanie genotoksyczne w komórkach wątroby i nerek wykazano za pomocą testu kometowego

u szczurów narażanych na kwas benzoesowy. W badaniach *in vitro* wykazano, że kwas benzoesowy zmniejszał żywotność i hamował cykl komórkowy dwóch linii komórkowych wątroby (THLE2 i HepG2), jak również wykazywał działanie apoptotyczne, co może wskazywać (jak uważają autorzy badania), że jest czynnikiem o dużym potencjale cytotoksycznym i genotoksycznym.

Działania genotoksycznego/mutagennego, które obserwowano po przeprowadzeniu niektórych testów w warunkach *in vitro*, nie potwierdziły wyniki pochodzące z badań *in vivo*.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

W literaturze nie opisano badań działania rakotwórczego kwasu benzoesowego u ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W literaturze nie opisano badań działania rakotwórczego kwasu benzoesowego na zwierzęta. Wyniki badań działania rakotwórczego na szczurach dotyczą jedynie jego soli – benzoesu sodu. Z badań tych nie wynika, że substancja wykazuje działanie rakotwórcze (Sodemoto, Enomoto 1980; Toth 1984).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość u zwierząt

Wpływ na płodność

W badaniu czteropokoleniowym przeprowadzonym na szczurach (po 20 samców i 20 samic w grupie), którym podawano kwas benzoesowy w dawkach 5000 lub 10 000 mg/kg paszy (ok. 450 lub 900 mg/kg mc./dzień, współczynnik przeliczeniowy 0,09 zgodnie z EFSA 2012), nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na reprodukcję (bezpłodność, opóźniona dojrzałość płciowa, wielkość miotu, całkowita liczba potomstwa, przeżywalność potomstwa) ani ujemnego wpływu na rodziców lub potomstwo (obserwacje kliniczne, pomiar masy ciała, masy narządów, badanie histopatologiczne), (Kieckebusch, Lang 1960).

Również w badaniu dwupokoleniowym nie stwierdzono wpływu narażenia na kwas benzoesowy na rozrodczość badaną u obu płci szczurów szczepu Sprague-Dawley CrI:CD(SD)

w okresie prenatalnym i pourodzeniowym. Zwierzęta otrzymywały w paszy kwas benzoesowy o stężeniach: 0 (kontrola), 7500, 11 500 lub 15 000 mg/kg paszy (ppm). Stężenia te wybrano na podstawie wyników wstępnych badań i na podstawie średniego spożycia pokarmu, w przeliczeniu wynoszą one w przybliżeniu: 0 (kontrola), 500, 750 lub 1000 mg/kg mc./dzień. U zwierząt z pokolenia rodzicielskiego (F₀) nie stwierdzono żadnych widocznych zaburzeń i patologii oraz wpływu na zdolności rozrodcze tych zwierząt. W pokoleniu F₁ i F₂ podawanie kwasu benzoesowego nie wpłynęło na zdolności rozrodcze, na rozwój układu odpornościowego i nerwowego oraz wszystkie pozostałe badane parametry (przeżycie zwierząt, wzrost i cechy rozwojowe, masa narządów, stan narządów, toksyczność ogólnoustrojowa, patologia kliniczna – hematologia, chemia surowicy, analiza moczu, kwasy żółciowe i hormony tarczycy). W doświadczeniu tym największe badane stężenie kwasu benzoesowego w paszy (15 000 ppm), odpowiadające dawce ok. 1000 mg/kg mc./dzień, przyjęto za wartość NOAEL (Turnbull i in. 2021).

Nie stwierdzono działania uterotroficznego kwasu benzoesowego w badaniach na szczurach i myszach. Substancja była również nieaktywna w stosunku do receptorów estrogenowych człowieka (ekspresja receptora ERα), (Ashby i in. 1997).

Toksyczność rozwojowa

Wyniki badań toksyczności rozwojowej zamieszczono w tabeli 5.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach szczepu Wistar, którym podano dożołądkowo przez zgłębnik kwas benzoesowy w dawce 510 mg/kg mc. w 9. dniu ciąży, nie odnotowano wpływu narażenia ani na ciężarne samice, ani na płody (Kimmel i in. 1971). W innym badaniu natomiast przeprowadzonym także na szczurach szczepu Wistar, które otrzymywały dożołądkowo przez zgłębnik kwas benzoesowy w dawkach 25 mg/kg mc. lub w większych, pomiędzy 6. a 15. dniem ciąży stwierdzono zwiększenie liczby resorpcji płodów (nieokreślono, czy były to resorpcje wczesne, czy późne), (Nair 2001). Ta sama grupa badaczy odnotowała również zwiększenie liczby resorpcji płodów chomików, których ciężarne samice otrzymywały kwas benzoesowy w dawkach 30 mg/kg mc. i większych (Nair 2001).

Tabela 5. Badania toksyczności rozwojowej u zwierząt laboratoryjnych narażanych na kwas benzoesowy
Table 5. Developmental toxicity studies in laboratory animals exposed to benzoic acid

Gatunek, szczep i płeć zwierząt, liczebność grupy	Warunki narażenia	Wyniki	Piśmiennictwo
Prenatalna toksyczność rozwojowa			
Szczur Wistar, zwierzęta narażane 7 ♀, zwierzęta kontrolne 6 ♀	9. dnia ciąży, dawki: 0 (kontrola); 510 mg/kg mc. /dzień, przez zgłębnik, badanie w 20. dniu ciąży	510 mg/kg mc.: samice ciężarne: brak klinicznych objawów; płody: brak działania fetotoksycznego, brak ↑ częstości resorpcji i występowania wad rozwojowych	<i>Kimmel</i> i in. 1971
Szczur Wistar, 20 ♀	między 6. a 15. dniem ciąży, dawki: 0 (kontrola); 5; 25; 50; 500 mg/kg mc. /dzień, przez zgłębnik, badanie w 21. dniu ciąży	≥25 mg/kg mc.: samice ciężarne: brak istotnych zmian; płody: ↑ częstości resorpcji (brak informacji, czy resorpcje wczesne, czy późne)	<i>Nair</i> 2001
Chomik złoty, 21 ÷ 24 ♀	między 6. a 10. dniem ciąży, dawki: 0 (kontrola); 6; 30; 60; 600 mg/kg mc. /dzień, przez zgłębnik, badanie w 16. dniu ciąży	≥30 mg/kg mc.: samice ciężarne: brak istotnych zmian; płody: ↑ częstości resorpcji (brak informacji, czy resorpcje wczesne, czy późne) 600 mg/kg mc.: samice ciężarne: brak istotnych skutków; płody: ↑ częstości występowania wad rozwojowych	<i>Nair</i> 2001
Prenatalna i postnatalna toksyczność rozwojowa			
Szczur Sprague-Dawley CrI:CD(SD), pokolenie F ₀ : 30 ♂, 30 ♀ pokolenie F ₁ : 20 ♂, 20 ♀ kontrola: 10 ♂, 10 ♀ pokolenie F ₂ : 20 ÷ 25 ♂, 20 ÷ 25 ♀	0 (kontrola), 7500, 11 500, 15 000 mg/kg paszy (0, ok. 500, 750, 1000 mg/kg mc. /dzień), badanie pokoleniowe (F ₀ , F ₁ , F ₂) czas narażenia: pokolenie F ₀ : samce; 2 tyg. przed kojarzeniem aż do czasu zabicia (10 ÷ 11 tyg.), samice: 2 tyg. przed kojarzeniem, 2 tyg. podczas kojarzenia, 3 tyg. w okresie ciąży, 3 tyg. podczas laktacji aż do zabicia (10 ÷ 11 tyg.); pokolenia F ₁ : wybrane potomstwo narażano od odsadzenia do eutanazji (kohorta 1A [PND 91, 10 tyg.], kohorta 2A [PND 78, 8 tyg.], kohorta 2B [PND 22, 1 dzień], kohorta 3 [PND 59, 5,5 tyg.] i kohorta 1B [do zabicia po ocenie wpływu na rozrodzość]), pokolenia F ₂ : wybrane potomstwo narażano od odsadzenia do eutanazji (PND 91, 10 tyg.)	pokolenie F ₀ , dawki 500, 750, 1000 mg/kg mc. /dzień: brak wpływu na przeżycie zwierząt i masę badanych narządów; badanie kliniczne nie wykazało żadnych widocznych zaburzeń i patologii; wyniki badań biochemicznych (hematologia, analiza moczu i poziom kwasów żółciowych) nie odbiegały od wartości oznaczonych u zwierząt z grupy kontrolnej, brak wpływu na zdolności rozrodcze zwierząt pokolenie F ₁ , dawki 500, 750, 1000 mg/kg mc. /dzień: brak wpływu na wszystkie badane parametry (przeżycie zwierząt, wzrost i rozwój, masa narządów, budowa narządów, stan układu immunologicznego, nerwowego i parametry neurobehawioralne, takie jak reakcja na bodźce akustyczne wywołujące lęk, aktywność lokomocyjna, zdolność uczenia się i zapamiętywania, podobnie wyniki badań biochemicznych krwi, analiza moczu, poziom kwasów żółciowych i hormonów tarczycy oraz zdolności rozrodcze nie odbiegały od wartości oznaczonych u zwierząt z grupy kontrolnej pokolenie F ₂ , dawki 500, 750, 1000 mg/kg mc. /dzień: nie zaobserwowano działań niepożądanych ani toksyczności ogólnoustrojowej, ok. 1000 mg/kg mc. /dzień: NOAEL	<i>Turnbull</i> i in. 2021

Objaśnienia:

PND (*postnatal day*) – dzień po urodzeniu.

♂ – samiec.

♀ – samica.

↑ – zwiększenie.

Podsumowanie

W badaniach jedno- i wielopokoleniowych przeprowadzonych na myszach i szczurach nie wykazano wpływu narażenia na kwas benzoesowy na rozrodzość zwierząt, nawet wówczas, kiedy ciężarne samice narażano na badaną substancję w dużych dawkach (450, 900 lub 1000 mg/kg mc./dzień).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że opisane skutki toksyczności rozwojowej obejmującej skutki fetotoksyczne, embriotoksyczne oraz teratogenne (nieprawidłowości w budowie szkieletu, nieprawidłowości rozwojowe) występują u potomstwa samic, które w okresie ciąży narażano na kwas benzoesowy drogą pokarmową (substancja

podawana w paszy lub przez zgłębnik). Wśród objawów stwierdzono zwiększoną częstość resorpcji (25 i 30 mg/kg mc./dzień). Zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych stwierdzono jedynie u chmika złocistego narażanego na kwas benzoesowy w dawce 600 mg/kg mc.

Kwas benzoesowy nie znajduje się na liście substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego (Endocrine disruptor... 2022).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących wchłaniania kwasu benzoesowego po narażeniu drogą inhalacyjną.

U ludzi, szczurów, psów i chomików wykazano, że po narażeniu drogą pokarmową kwas benzoesowy wchłania się szybko i praktycznie całkowicie (ECHA 2022).

U ludzi maksymalne stężenie kwasu benzoesowego w osoczu osiągnęte jest w ciągu 1 ÷ 2 h po spożyciu (ECHA 2022).

Wchłanianie jelitowe kwasu benzoesowego badano *ex vivo* (pozaustrojowo) w odcinkach jelita cienkiego, pobranych od szczurów perfundowanych tą substancją (Cong i in. 2001). W badanych odcinkach jelita obserwowano szybkie i nierównomierne wchłanianie, największe w jelicie czczym i nieco mniejsze w jelicie krętym. Wzór absorpcji odpowiadał rozkładowi nośnika – kwasu monokarboksylowego (Mct1), co sugeruje, że nośnik ten może odgrywać rolę we wchłanianiu kwasu benzoesowego. Wykazano również, że absorpcja opiera się na dyfuzji niezdysojowanej cząsteczki i jest zależna od wartości pH.

Wchłanianie przez skórę kwasu benzoesowego zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* badano u różnych gatunków zwierząt, takich jak szczur, mała (reżus), pies, kawia domowa, oraz u ludzi. Poszczególne badania przedstawiono w tabeli 6. Podsumowując te dane, można stwierdzić, że wchłanianie przez skórę u ludzi w warunkach *in vivo* wynosiło w większości badań około 40% (indywidualne wyniki mieszczą się w zakresie 14 ÷ 42,6%), a w warunkach *in vitro* zakres wynosił 30 ÷ 70%.

Badanie wchłaniania kwasu benzoesowego przez skórę ludzi i szczurów badano także w warunkach *in vitro* w roztworach wodnych lub mieszaninie etanolu/roztworach wodnych. Wyniki badania wskazują maksymalne szybkości przepływu

10 ÷ 20 µg/cm²/h dla małych stężeń kwasu benzoesowego (np. 4 mg/ml) i do 166±59 µg/cm²/h dla dużych stężeń (40 mg/ml), (Nielsen, Nielsen 2006; Nielsen, Sørensen 2012; Nielsen i in. 2009; van de Sandt i in. 2004).

Podobne szybkości przenikania kwasu benzoesowego przez skórę ludzi oszacowano na podstawie badania przeprowadzonego w warunkach *in vivo*, w którym zastosowano większe stężenie substancji: odsetek kwasu benzoesowego zaabsorbowanego po 24-godzinnej nieokluzyjnej aplikacji na skórę o powierzchni 2000 µg/cm² wyniósł 13,6%. Daje to zaabsorbowaną ilość 272 µg/cm² dla 24-godzinnego okresu obserwacji. Przy założeniu, że szybkość przenikania jest jednorodna, średni strumień wynosi 11 µg/cm²/h (Wester, Maibach 1976). Czynnikiem ograniczającym – i dotyczy to również innych badań z udziałem ludzi, wymienionych w tabeli 6 – jest to, że nie badano przebiegu wchłaniania przez skórę w czasie. Dlatego też strumienie substancji mogą być podane tylko w postaci wartości uśrednionych w dłuższych okresach i istnieje pewien stopień niepewności, który może prowadzić do niedoszacowania strumieni.

Metabolizm i wydalanie

U człowieka głównymi narządami, w których zachodzi metabolizm kwasu benzoesowego, są wątroba i nerki. Mimo że reakcja sprzęgania w korze nerkowej zachodzi szybciej niż w wątrobie, to jednak wątroba ze względu na większą masę i centralne położenie anatomiczne jest uważana za najważniejszy narząd, w którym ma miejsce reakcja sprzęgania z glicyną (ECHA 2022).

U ssaków głównymi metabolitami kwasu benzoesowego są kwas hipurowy powstały w wyniku sprzężenia z glicyną oraz benzoiloglukuronid powstały w wyniku reakcji glukuronidacji (ECHA 2022).

Tabela 6. Wyniki badań wchłaniania kwasu benzoowego przez skórę ludzi i zwierząt
Table 6. Results of studies on the absorption of benzoic acid through the skin of humans and animals

Badany gatunek/ materiał badawczy	Substancja, dawka, powierzchnia aplikacji	Wynik	Piśmiennictwo
Badania in vivo			
Ludzie, 6 badanych, brak szczegółowych danych	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w acetonie, 4 µg/cm ² , 13 cm ² , 24 h, opatrunek nieokluzyjny	wchłanianie przez skórę: 42,6±16,5%, obliczone na podstawie wydalania z moczem w ciągu 5 dni; maksymalna szybkość wchłaniania 3% dawki/h; pozostałości na/w skórze: praktycznie brak (po 24 h)	<i>Feldmann, Maibach 1970; Hunziker i in. 1978</i>
Ludzie, obu płci, 7 (wiek: 22 ÷ 40), 8 (wiek: 65 ÷ 86)	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w acetonie, 4 µg/cm ² , 2,5 cm ² , 24 h, opatrunek nieokluzyjny	wchłanianie przez skórę obliczone na podstawie wydalania z moczem w ciągu 7 dni: 36,2±4,6% (wiek 22 ÷ 40); 19,5±1,6% (wiek 65 ÷ 86); regeneracja powierzchni aplikacji (po 24 h): 45,6±2,8% (wiek 22 ÷ 40); 61,4±2,0% (wiek 65 ÷ 86)	<i>Roskos i in. 1989</i>
Kobiety, 6 ÷ 7	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w metanolu, 3,400, 2000 µg/cm ² , 13 cm ² , 24 h, opatrunek nieokluzyjny	wchłanianie przez skórę obliczone na podstawie wydalania z moczem w ciągu 5 dni: 37,0±16,3%; 25,7±9,9%; 14,4±3,8%	<i>Wester, Maibach 1976</i>
Szczur Osborne- Mendel, ♀, brak innych danych	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w wazelinie, 4 µg/cm ² , 2 cm ² , 5 dni, opatrunek nieokluzyjny	wchłanianie przez skórę obliczone na podstawie wydalania z moczem w ciągu 5 dni: 37,1%	<i>Bronaugh i in. 1982</i>
Szczur Sprague-Dawley, bez sierści, 12 ♀	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w etanolu/wodzie (95/5), 200, 450 nmol/cm ² (24,4; 55,0 µg/cm ²), 1 cm ² , 30 min, opatrunek nieokluzyjny	wchłanianie przez skórę (po 96 h): 26,6±0,7% lub 79,3±3,6%; stężenie w warstwie rogowej skóry po 30 min: 17,6±1,5% lub 48,1±5,1%	<i>Rougier i in. 1983</i>
Małpa rezus, 4 ♀	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w acetonie, 4 mg/cm ² , powierzchnia nieokreślona, 24 h, płukanie po 24 h, opatrunek nieokluzyjny	wchłanianie przez skórę obliczone na podstawie wydalania z moczem w ciągu 7 dni: 66±19%	<i>Bucks i in. 1990</i>
Kawia domowa, bez sierści, 3 ÷ 5 ♀	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w acetonie, 4 µg/cm ² , 1 cm ² , 24 h, opatrunek nieokluzyjny	wchłanianie przez skórę obliczone na podstawie wydalania z moczem w ciągu 5 dni w porównaniu z narażeniem <i>i.p.</i>): 34,2±9,4% (nieuszkodzona skóra); 71,1±19,8% (przerwana skóra); 73,4±14,6% (podrażniona skóra, 2% SDS); 94,1±4,8% (odtłuszczona skóra)	<i>Moon i in. 1990</i>
Kawia domowa Hartley, 3 sztuki, brak innych danych	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w acetonie, 4 µg/cm ² , 1,75 cm ² , 24 h, opatrunek nieokluzyjny	wchłanianie przez skórę obliczone na podstawie wydalania z moczem w ciągu 5 dni w porównaniu z narażeniem <i>i.p.</i> : 31,4±9,1%	<i>Andersen i in. 1980</i>
Badania in vitro			
Ludzka skóra	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w acetonie, 4 lub 40 µg/cm ² , 1 lub 2,5 cm ² , 2 dni	wchłanianie przez skórę: 44,9%	<i>Franz 1975</i>
Ludzka skóra	[¹⁴ C]-kwas benzoowy, rozpuszczony w etanolu, 0,2; 0,3 µg/cm ² , 0,32 cm ² , 72 h, opatrunek okluzyjny	całkowite wchłanianie przez skórę: 60,5±1,8% lub 65,5±7,1% (72 h); regeneracja: 85,7 ÷ 90,3%	<i>Hotchkiss i in. 1992</i>
Ludzka skóra	[¹⁴ C]-kwas benzoowy rozpuszczony w etanolu, 0,2; 0,3 µg/cm ² , 0,32 cm ² , 72 h, opatrunek nieokluzyjny	całkowite wchłanianie przez skórę: 30,9±1,2% lub 37,8±6,9% (72 h); regeneracja: 80,2 ÷ 84,5%	<i>Hotchkiss i in. 1992</i>

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Badany gatunek/ materiał badawczy	Substancja, dawka, powierzchnia aplikacji	Wynik	Piśmiennictwo
Ludzka skóra	kwas benzoesowy (w kilku przypadkach znakowany [¹⁴ C]) rozpuszczony w etanolu/wodzie (1/1); badanie przeprowadzono w 9 laboratoriach zgodnie z metodą OECD Test Guideline 428, 100 µg/cm ² , 0,32 ÷ 3,14 cm ² , 24 h	średnia maksymalna wartość szybkości wchłaniania: 16,54±11,87 µg/cm ² /h; całkowite wchłanianie: 70,6±17,2% (24 h, 8 laboratoriów); regeneracja: 53,6 ÷ 98,5% (7 laboratoriów)	van de Sandt i in. 2004
Ludzka skóra	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy rozpuszczony w wodzie (0,9% NaCl, 1% Tween), dawka nieokreślona, 2,12 cm ² , 48 h	maksymalny przepływ: 12,8±1,4 µg/cm ² /h; regeneracja: 98,2%	Nielsen, Nielsen 2006
Ludzka skóra	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy, rozpuszczony w wodzie (0,9% NaCl, 2% etanol), 4 mg/ml (424 µg), 2,12 cm ² , 48 h	maksymalny przepływ: 20 µg/cm ² /h; regeneracja: 99,0±0,6%	Nielsen i in. 2009
Ludzka skóra	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy rozpuszczony w 45-proc. etanolu w wodzie, 4,40 mg/ml (424, 4240 µg), 2,12 cm ² , 48 h	maksymalny przepływ: 20 µg/cm ² /h; regeneracja: 99,0±0,6%	Nielsen, Sørensen 2012
Skóra szczura, Osborne-Mendel, ♀	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy rozpuszczony w wazelinie, 4,2 µg/cm ² , 1,1 cm ² , 5 dni	wchłanianie przez skórę: 49,1%, stała przepuszczalności: 3,5 × 10 ⁻⁴ cm/h	Bronaugh i in. 1982
Skóra szczura, F344, ♀	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy rozpuszczony w acetonie, 4,6 µg/cm ² , 2 cm ² , 6 h	wchłanianie przez skórę: 53,0±4,6%; regeneracja: 73,9%	Frantz i in. 1990
Skóra szczura, F344, ♂	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy rozpuszczony w etanolu, 0,2; 2,2 µg/cm ² , 0,32 cm ² , 72 h, opatrunek nieokluzyjny	maksymalny przepływ: 3,4 lub 36,5 ng/cm ² /h; całkowite wchłanianie: 48,3±1,2% lub 53,3±7,6% (72 h); regeneracja: 69 ÷ 88,5%	Hotchkiss i in. 1992
Skóra szczura, Sprague-Dawley	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy rozpuszczony w etanolu/wodzie (1/1), zgodnie z OECD Test Guideline 428, 100 µg/cm ² , 1,76 cm ² , 24 h	średnia maksymalna szybkość wchłaniania: 21,21 µg/cm ² /h; całkowite wchłanianie: 89,8±4,3% (24 h); regeneracja: 98,5±1,1%	van de Sandt i in. 2004
Skóra myszy, HRS/ bez sierści	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy rozpuszczony w acetonie, 4,6 µg/cm ² , 2 cm ² , 6 h	wchłanianie przez skórę: 73,6 ÷ 75,5%; regeneracja: 78,6 ÷ 81,6%	Frantz i in. 1990
Skóra kawii domowej, bez sierści	[¹⁴ C]-kwas benzoesowy rozpuszczony w etanolu, 2 µg/cm ² , miejsce aplikacji opłukane po 24 h, oznaczenie po dalszych 24 h	wchłanianie przez skórę: 49,5±2,3% (jako płyn akceptorowy wykorzystano bufor izotoniczny), 60,1±5,5% (jako płyn akceptorowy wykorzystano wodę)	Nathan i in. 1990

Maksymalna szybkość biotransformacji kwasu benzoesowego do kwasu hipurowego u ludzi wynosi średnio 23,0 mg/kg mc./h. Wartość ta jest zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki dobowej 500 mg/kg mc. (21 mg/kg mc./h) stosowanej w leczeniu hiperamonemii (ECHA 2022). U ludzi, królików, szczurów i kawii domowej kwas benzoesowy jest wydalany prawie całkowicie w postaci kwasu hipurowego. U innych gatunków wydalane są również większe ilości benzoilglukuronidu,

np. do 38% u małą (marmozet), 75% u psów i 20% u fretek (ECHA 2022).

Na podstawie maksymalnej szybkości eliminacji obliczono, że zdolność eliminacji w wyniku reakcji sprzęgania kwasu benzoesowego z glukuronianem i glicyną wynosi około 20 g kwasu benzoesowego/dzień u ludzi (ECHA 2022).

U noworodków szczurów i dojrzałych szczurów z niedoborem białka wykazano, że stężenia wydalanego z moczem kwasu benzoesowego w postaci

kwasy hipurowe były zmniejszone. Około 20% substancji znakowanej izotopem promieniotwórczym zidentyfikowano w moczu jako glukuronid benzoilu (ECHA 2022).

Eliminacja z moczem kwasu benzooesowego, szczególnie w formie metabolitów, zachodzi szybko i jest praktycznie całkowita (94 ÷ 100% w ciągu 24 h) u ludzi, szczurów, chomików i psów (*Bridges* i in. 1970). W przypadku innych gatunków, takich jak fretki i naczelnice (inne niż człowiek), ta droga wydalania wydaje się mniej wydajna. Wydalanie kwasu benzooesowego z kałem i wydalanie z wydychanym powietrzem wydają się drugorzędnymi drogami eliminacji (ECHA 2022).

Ze względu na skuteczne wydalanie kwasu benzooesowego przez większość badanych gatunków nie należy spodziewać się kumulacji tych związków w organizmach (ECHA 2022).

Podsumowanie

Kwas benzooesowy dobrze wchłania się drogą pokarmową. U ludzi maksymalne stężenie w osoczu

osiągane jest w ciągu 1 ÷ 2 h po spożyciu. Wchłanianie przez skórę u ludzi w warunkach *in vivo* wynosiło w większości badań ok. 40%, a w warunkach *in vitro* zakres wynosił 30 ÷ 70%. W literaturze nie ma danych o wchłanianiu tej substancji drogą inhalacyjną.

U człowieka główne narządy, w których zachodzi metabolizm kwasu benzooesowego, to wątroba i nerki. U ssaków głównymi metabolitami kwasu benzooesowego są kwas hipurowy powstały w wyniku sprzężenia z glicyną oraz benzoilglukuronid powstały w wyniku reakcji glukuronidacji.

Wydalanie z moczem kwasu benzooesowego, szczególnie w formie metabolitów, zarówno u ludzi, jak i badanych zwierząt zachodzi szybko i jest praktycznie całkowite (94 ÷ 100% w ciągu 24 h). Natomiast wydalanie z kałem i wydalanie z wydychanym powietrzem wydają się drugorzędnymi drogami usuwania tych substancji. Skuteczne wydalanie związku u większości gatunków powoduje brak kumulacji w organizmach żywych.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie kwasu benzooesowego na oczy i błony śluzowe związane jest z jego kwasowością. Ogólnoustrojowa toksyczność kwasu benzooesowego jest podobna do zatrucia kwasem salicylowym (kwas *o*-hydroksybenzooesowy). Dla obu substancji zakłada się podobny mechanizm polegający na zahamowaniu oddychania mitochondrialnego po wysyceniu połączeń z glicyną lub kwasem glukuronowym (ECHA 2022).

W izolowanych hepatocytach szczura kwas benzooesowy (1 mM) powodował zahamowanie syntezy mocznika o ok. 50% prowadzące do 80-procentowego zmniejszenia stężenia asparagianu w komórkach. Wykazano, że w izolowanych

mitochondriach kwas benzooesowy (1 mM) hamował karboksylazę pirogronianową (*Cyr, Tremblay* 1989).

Kwas benzooesowy może wywoływać natychmiastową nieimmunologiczną odpowiedź lub nieimmunologiczną pokrzywkę kontaktową, w przypadku której nie stwierdza się swoistych przeciwciał IgE. Reakcje te klasyfikowane są jako reakcje drażniące. Są one najczęściej ograniczone do obszaru kontaktu i wykazują wyraźną zależność od powierzchni będącej w kontakcie i od stężenia substancji czynnej (*Clemmensen, Hjorth* 1982; MAK 2018).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie opisano badań dotyczących narażenia łącznego na kwas benzooesowy oraz inne związki.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Wyniki badań pozwalające na analizę zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na kwas benzoesowy przedstawiono w tabeli 7. Wszystkie przeliczenia stężeń

kwasu benzoesowego w paszy na dawki podano za autorami poszczególnych prac badawczych lub za ekspertami niemieckimi.

Tabela 7. Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na kwas benzoesowy
Table 7. Dependence of the toxic effect on the amount of laboratory animals exposure to benzoic acid

Gatunek, szczerp, płeć, liczba zwierząt w grupie	Warunki doświadczenia, stężenie/dawka	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Narażenie drogą inhalacyjną			
Szczur CD (SD), 10 ♂, 10 ♀	0 (kontrola), 12,6 mg /m ³ , 6 h/dzień, 5 dni/tydz., narażenie tylko przez nos, czas narażenia: 4 tygodnie czystość związku: 99,6%	12,6 mg/m ³ : NOAEC dla skutków miejscowych i układowych – nie stwierdzono istotnych statystycznie skutków miejscowych i układowych; badania obejmowały: obserwacje kliniczne, pomiar masy ciała, spożycie pokarmu, badania okulistyczne, parametry krwi, pomiar masy narządów, badania histopatologiczne (makro- i mikroskopowe)	The Personal Care Products... 2010
Szczur CD (SD), 10 ♂, 10 ♀	0 (kontrola), 25; 250, 1200 mg/m ³ , 6 h/dzień, 5 dni/tydz., narażenie całym ciałem, czas narażenia: 4 tygodnie	≥25 mg/m ³ : płuca: zapalenie śródmiąższowe i zwłóknienie śródmiąższowe ≥250 mg/m ³ : czerwona wydzielina z nosa; ♀: ↓ bezwzględnej masy nerek (8%) 1200 mg/m ³ : śmiertelność (1/10 ♂, 1/10 ♀); ↓ przyrostów masy ciała; ↓ liczby trombocytów; ♂: ↓ względnej i bezwzględnej masy wątroby; ♀: ↓ względnej i bezwzględnej masy nerek, ↓ względnej i bezwzględnej masy tchawicy/płuca 250 mg/m ³ : NOAEC dla działania układowego; <25 mg/m ³ : NOAEC dla skutków miejscowych	Velsicol Chemical Company 1981
Narażenie drogą pokarmową			
Szczur Wistar, 30 ♂, 20 ♀	0 ÷ 15 000 mg kwasu benzoesowego/kg paszy (0 ÷ ok. 750 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: 18 miesięcy	ok. 750 mg/kg mc.: śmiertelność wyniosła 30%, ↓ masy ciała i przyrostów masy ciała, ↓ spożycia paszy, brak zmian w zachowaniu; badanie słabo opisane	Marquardt 1960
Szczur, szczerp nieokreślony, 20 ♂, 20 ♀	0, 5000, 10 000 mg kwasu benzoesowego/kg paszy (0, ok. 450, 900 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: 16 tygodni	ok. 900 mg/kg mc.: NOAEL (projekt i dokumentacja badania ograniczone)	Kieckebusch, Lang 1960
Szczur Wistar, 5 ÷ 10 ♂	0, 11 000 mg kwasu benzoesowego/kg paszy (0, ok. 1320 mg/kg mc./dzień), czas narażenia: 7, 14 lub 35 dni	ok. 1320 mg/kg mc.: stwierdzono jedynie ↓ przyrostu masy ciała	Kreis i in. 1967
Szczur Wistar, 5 ÷ 15 ♂	0, 30 000 mg kwasu benzoesowego/kg paszy (0, ok. 3600 mg/kg mc./dzień), czas regeneracji: 19 ÷ 30 dni u 15 zwierząt, czas narażenia: 5 dni	ok. 3600 mg/kg mc./dzień: zaburzenia neurologiczne, śmiertelność 50% zwierząt, badanie patomorfologiczne wykazało zmiany w mózgu i w jelicie	Kreis i in. 1967

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

↓ – zmniejszenie.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) kwasu benzoowego w powietrzu środowiska pracy. W 2021 r. w Stanach Zjednoczonych higieniści amerykańscy (ACGIH) ustalili wartość TWA dla kwasu benzoowego i benzoianów zasadowych. Dla frakcji wdychalnej i par kwasu benzoowego w środowisku pracy ustalona wartość wynosi 0,5 mg/m³.

Zestawienie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń kwasu benzoowego w różnych państwach zamieszczono w tabeli 8.

Uzasadnienie wartości MAK

Niemiecka Komisja Badania Zagrożeń Zdrowia Związkami Chemicznymi w Środowisku Pracy (German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area) dokonała ponownej oceny kwasu benzoowego pod kątem zagrożeń dla zdrowia i życia

człowieka w celu ustalenia maksymalnego stężenia w środowisku pracy (wartość MAK), biorąc pod uwagę wszystkie skutki działania toksycznego tej substancji (miejscowe, krótkotrwałe i przewlekłe), (MAK 2018). Ze względu na brak odpowiednich danych literaturowych narażenia ludzi na kwas benzoowy eksperci niemieccy do wyprowadzenia wartości MAK wykorzystali badania na zwierzętach. Eksperci niemieccy zaliczyli kwas benzoowy do substancji o działaniu układowym i miejscowym (drażniącym).

W przypadku kwasu benzoowego skutkiem krytycznym – oprócz silnego działania drażniącego (zmiany w płucach) – jest działanie układowe. W 4-tygodniowym badaniu inhalacyjnym przeprowadzonym na szczurach (Velsicol Chemical Company 1981) wykazano, że kwas benzoowy o stężeniach 25 mg/m³ i większych powodował miejscową toksyczność płucną w postaci zapalenia śródmiąższowego i zwłóknienia. W innym

Tabela 8. Wartości normatywów higienicznych kwasu benzoowego w różnych państwach (ACGIH 2022; DFG 2022; GESTIS 2022)
Table 8. Values of hygienic standards for benzoic acid in different countries (ACGIH 2022; DFG 2022; GESTIS 2022)

Państwo	Wartość NDS	Wartość NDSch	Oznaczenia	Podstawa TLV
Niemcy (AGS)	0,5 mg/m ³ (1)(2) 0,1 ppm	2 mg/m ³ (1)(2)(3) 0,4 ppm		
Niemcy (DFG)	0,5 mg/m ³ (3)(2) 2,0 mg/m ³ (1)(2)	2 mg/m ³ (3)(2)(4) 4 mg/m ³ (1)(2)	kategoria rakovórczości: MAK-4	działanie układowe; miejscowe działanie drażniące, uszkodzenie płuc
Łotwa	5 mg/m ³	-		
Szwajcaria	1 mg/m ³ (1) 0,2 ppm 10 mg/m ³ (2)	4 mg/m ³ (1)(3) 0,8 ppm 20 mg/m ³ (2)(3)		
ACGIH (2022): kwas benzoowy	0,5 mg/m ³ IFV	-	Skin, A5	Eye irr., URT irr., LRT irr., uszkodzenie płuc

Objaśnienia:

Niemcy (AGS):

(1) frakcja wdychalna i pary, (2) skóra, (3) 15-minutowa średnia wartość.

Niemcy (DFG):

(1) frakcja wdychalna i pary, (2) skóra, (3) frakcja respirabilna, (4) 15-minutowa średnia wartość.

Szwajcaria:

(1) frakcja respirabilna, (2) frakcja wdychalna, (3) 15-minutowa średnia wartość.

IFV

– frakcja wdychalna i pary.

A5

– Czynniki niepodjęzowane o działanie rakowórcze na człowieka: Czynniki nie jest podejrzewany o działanie rakowórcze na człowieka na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań epidemiologicznych, narażenie na ten czynnik nie niesie za sobą znacznego ryzyka wystąpienia raka u ludzi; istnieją dowody sugerujące brak działania rakowórczego u zwierząt eksperymentalnych.

Eye irr.

– działanie drażniące na oczy.

URT irr.

– działanie drażniące na górne drogi oddechowe (*upper respiratory tract*).

LRT irr.

– działanie drażniące na dolne drogi oddechowe (*lower respiratory tract*).

4-tygodniowym badaniu inhalacyjnym (przeprowadzonym także na szczurach) wyznaczono wartość NOAEC dla toksyczności płucnej wynoszącą $12,6 \text{ mg/m}^3$, na podstawie której niemieccy eksperci wyliczyli wartość MAK ($0,5 \text{ mg/m}^3$), (The Personal Care Products... 2010). Stężenie pary nasyconej kwasu benzoesowego wynosi około $4,4 \text{ mg/m}^3$, dlatego wartość MAK kwasu dotyczy pary, a podaje się ją w mililitrach na metr sześcienny. Dla kwasu benzoesowego ustalono wartość MAK równą $0,1 \text{ ml/m}^3$. Wartość ta odpowiada $0,5 \text{ mg/m}^3$, ponieważ narządami docelowymi są płuca.

Niemieccy eksperci toksyczność rozwojową kwasu benzoesowego ocenili łącznie z jego solami – benzoesami. W badaniu toksyczności rozwojowej przeprowadzonym na szczurach wykazano toksyczne działanie na płód benzoesu sodu w dawce $1850 \text{ mg/kg mc./dzień}$. Wartość NOAEL wyznaczona w tym doświadczeniu wynosiła $1340 \text{ mg/kg mc./dzień}$. W badaniach przeprowadzonych na myszach, królikach i chomikach nie stwierdzono toksyczności rozwojowej po podaniu benzoesu sodu samicom ciężarnym (matkom) w dawkach: 175 , 250 lub $300 \text{ mg/kg mc./dzień}$. Różnicowane wartości NOAEL wyznaczone dla szczurów, myszy, królików i chomików skalowane do stężenia inhalacyjnego w miejscu pracy i wartości MAK są uważane za tak duże, że uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, gdy przestrzegana będzie wartość MAK. Dlatego kwas benzoesowy oraz benzoesan sodu i potasu zaklasyfikowano do grupy ryzyka ciąży C.

Kwas benzoesowy nie wykazuje działania genotoksycznego ani działania mutagennego na komórki rozrodcze. W literaturze nie opisano badań dotyczących działania rakotwórczego kwasu benzoesowego.

Kwas benzoesowy wchłania się dobrze przez skórę, dlatego może znacząco przyczynić się do toksyczności ogólnoustrojowej, zatem oznaczono go literą „H” (dla substancji, które mogą być wchłaniane przez skórę w ilościach istotnych toksykologicznie).

Mimo że w wielu klinicznych badaniach epidemiologicznych wyniki testu płatkowego w przypadku użycia kwasu benzoesowego były dodatnie, to prawie zawsze były one słabo zaznaczone i należy je uważać za reakcje potencjalnie drażniące, a nie uczulające. Wyniki uzyskane z badań na zwierzętach dotyczących alergii kontaktowej były

ujemne. Natomiast stwierdzane natychmiastowe reakcje na kwas benzoesowy występujące zarówno u ludzi, jak i u kawi domowej należy uważać za reakcje nie angażujące mechanizmów immunologicznych (nieimmunologiczne). W świetle tych wyników nie było podstaw do oznaczenia substancji notacją „Sh” (działa uczulająco na skórę).

Nie są dostępne również wyniki badań, z których wynikałoby, że kwas benzoesowy działa uczulająco na błony śluzowe dróg oddechowych, dlatego nie wprowadzono oznakowania „Sa” (działa uczulająco na drogi oddechowe).

Podstawy proponowanej wartości NDS

W przypadku kwasu benzoesowego oprócz silnego, miejscowego działania drażniącego skutkiem krytycznym jest także działanie układowe. W 4-tygodniowym badaniu inhalacyjnym przeprowadzonym na szczurach CD (SD) wyznaczono wartość NOAEC dla toksyczności układowej i miejscowego działania drażniącego wynoszącą $12,6 \text{ mg/m}^3$, na podstawie której wyliczono wartość dopuszczalnego stężenia w miejscu pracy (The Personal Care Products... 2010). Związek w wymienionym stężeniu nie powodował istotnych statystycznie zmian masy ciała i narządów oraz spożycia pokarmu. Wyniki uzyskane z badania parametrów krwi i z badań okulistycznych także nie różniły się w stosunku do odpowiednich wyników kontrolnych. Badaniem histopatologicznym nie stwierdzono istotnych zmian w badanych narządach. Zmiany będące wynikiem miejscowego działania drażniącego w krtani, gardle, w węzłach chłonnych i płucach również nie były istotne statystycznie. Wartość $12,6 \text{ mg/m}^3$ można przyjąć za NOAEC, z którego wyliczono NDS:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEC}}{U_F}$$

gdzie:

- U_F – iloczyn współczynników niepewności:
- $A = 2$, związany z wrażliwością osobniczą człowieka
- $B = 2$, związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badanie inhalacyjne na szczurach)
- $C = 3$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (doświadczenie trwało 4 tygodnie)

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

$E = 2$, współczynnik modyfikacyjny dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych (brak danych o skutkach narażenia inhalacyjnego u ludzi, toksyczność ogólnoustrojowa).

Zatem:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{12,6 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 3} = 0,525 \text{ mg/m}^3$$

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń, po zaokrągleniu, uzyskano wartość $0,5 \text{ mg/m}^3$ i takie stężenie zaproponowano przyjąć za wartość największego dopuszczalnego stężenia kwasu benzooesowego w środowisku pracy. Kwas benzooesowy wykazuje działanie drażniące, co znalazło wyraz w przyjętej klasyfikacji (Skin Irrit. 2, Eye Dam. 1). Zaproponowano zatem wartość chwilową, NDSCh równą 3 NDS, tj. $1,5 \text{ mg/m}^3$. Z tego samego powodu przypisano substancji notację „I” – substancja

o działaniu drażniącym. Ustalone wartości powinny zabezpieczyć przed skutkami działania układowego i drażniącego związku.

Kwas benzooesowy wchłania się dobrze przez skórę, dlatego może znacząco przyczynić się do toksyczności ogólnoustrojowej, zaproponowano więc oznaczenie związku notacją „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

Stwierdzane natychmiastowe reakcje skórne na kwas benzooesowy występujące zarówno u ludzi, jak i kawii domowej należy uważać za reakcje nie angażujące mechanizmów immunologicznych (nieimmunologiczne), zatem nie ma podstaw do oznaczenia substancji literą „A” (substancja o działaniu uczulającym).

Najwyższe dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym (DSB)

Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla kwasu benzooesowego.

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

A	substancja o działaniu uczulającym	NOAEC/	
ADI	dopuszczalne dzienne spożycie, dopuszczalne dzienne pobranie, dopuszczalna dzienna dawka (<i>acceptable daily intake</i>)	NOAEL	najwyższy poziom narażenia, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (<i>No Observable Adverse Effect Concentration/Level</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna	OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (Organisation for Economic Co-operation and Development)
ALT	aminotransaminaza alaninowa		
AST	aminotransaminaza asparaginianowa		
CHL	linia komórkowa płuc pochodząca od chomika chińskiego	REACH	rejestracja, ocena, udzielanie zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)
DSB	dopuszczalne stężenie biologiczne		
ECHA	Europejska Agencja Chemikaliów (European Chemicals Agency)		
EFSA	Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority)	SOS	test indukcji odpowiedzi, test indukowanej naprawy (<i>save our souls</i>)
GSH	glutation	THLE2	
I	substancja o działaniu drażniącym	i HepG2	linie komórkowe wątroby
LC ₅₀	mediana stężenia śmiertelnego	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
LD ₅₀	mediana dawki śmiertelnej		
MAK	maksymalne stężenie w miejscu pracy (niem. <i>Maximale Arbeitsplatz-Konzentration</i>)		

PIŚMIENNICTWO

- Abe S., Sasaki M. (1977). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 58, 1635–1641.
- Abo-El-Sooud K., Hashem M.M., Badr Y.A. i in. (2018). Assessment of hepato-renal damage and genotoxicity induced by long-term exposure to five permitted food additives in rats. *Environ. Sci. Pollution Res. Int.* 25, 26341–26350.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2022). Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, USA.
- Adams T.B., Cohen S.M., Doull J. i in. (2005). The FEMA GRAS assessment of benzyl derivatives used as flavor ingredients. *Food Chem. Toxicol.* 43, 1207–1240.
- Aguirre A., Izu R., Gardeazabal J. i in. (1993). Edematous allergic contact cheilitis from a toothpaste. *Contact Dermatitis* 28, 42.
- Aktac T., Kaboglu A., Ertan F. i n. (2003). The effects of citric acid (antioxidant) and benzoic acid (antimicrobial agent) on the mouse liver: biochemical and histopathological study. *Biologia* 58, 343–347.
- Andersen K.E., Maibach H.I., Anjo M.D. (1980). The guinea-pig: an animal model for human skin absorption of hydrocortisone, testosterone and benzoic acid? *Br. J. Dermatol.* 102, 447–453.
- Ashby J., Lefevre P.A., Odum J. i in. (1997). Failure to confirm estrogenic activity for benzoic acid and clofibrate: implications for lists of endocrine-disrupting agents. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 26, 96–101.
- Basketter D.A., Wilhelm K.P. (1996). Studies on non-immune immediate contact reactions in an unselected population. *Contact Dermatitis* 35(4), 237–240.
- Bedford P.G., Clarke E.G. (1972). Experimental benzoic acid poisoning in the cat. *Vet. Rec.* 90, 53–58.
- Bridges J.W., French M.R., Smith R.L. i in. (1970). The fate of benzoic acid in various species. *Biochem. J.* 118, 47–51.
- Broeckx W., Blondeel A., Doms-Goossens A. i in. (1987). Cosmetic intolerance. *Contact Dermatitis* 16, 189–194.
- Bronaugh R.L., Stewart R.F., Congdon E.R. i in. (1982). Methods for in vitro percutaneous absorption studies: I. Comparison with in vivo results. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 62, 474–480.
- BUA, Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker (1993). Benzoic acid / sodium benzoate. BUA Report 145. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Hirzel, Stuttgart.
- Bucks D.A.W., Hinz R.S., Sarason R. i in. (1990). In vivo percutaneous absorption of chemicals: a multiple dose study in rhesus monkeys. *Food Chem. Toxicol.* 28, 129–132.
- Chemat F. (2002). Towards the rehabilitation of the Mathews' 'dry' hydrolysis reaction using microwave technology. *Tetrahedron Letters* 43(32), 5555–5557.
- Clemmensen O., Hjorth N. (1982). Perioral contact urticaria from sorbic acid and benzoic acid in a salad dressing. *Contact Dermatitis* 8, 1–6.
- Cong D., Fong A.K.Y., Lee R. i in. (2001). Absorption of benzoic acid in segmental regions of the vascularly perfused rat small intestine preparation. *Drug Metabol. Dispos.* 29, 1539–1547.
- Cyr D.M., Tremblay G.C. (1989). Potentiation of benzoate toxicity by glyoxylate: inhibition of pyruvate carboxylase and the urea cycle. *Biochem. Pharmacol.* 38, 2919–2923.
- Demir E., Kocaoğlu S., Kaya B. (2008). Genotoxicity testing of four benzyl derivatives in the *Drosophila* wing spot test. *Food Chem. Toxicol.* 46, 1034–1441.
- Demir E., Kocaoğlu S., Kaya B. (2010). Assessment of genotoxic effects of benzyl derivatives by the comet assay. *Food Chem. Toxicol.* 48, 1239–1242.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2022). MAK- und BAT-Werte-Liste 2022. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 58.
- ECHA European Chemicals Agency (2012). Committee for Risk Assessment RAC Annex 2. Response to comments document (RCOM) to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of benzoic acid. ECHA/RAC/CLH-O-0000001687-65-02/A2.
- ECHA, European Chemicals Agency (2022). Registered substances. Benzoic acid (CAS Number: 65-85-0) (EC Number: 200-618-2), <https://echa.europa.eu/pl/legislation-obligation/-/obligations/100.000.562> [dostęp: 7.04.2022].
- EFSA, European Food Safety Authority (2012). Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J.* 10, 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>.
- EFSA, European Food Safety Authority (2016). Scientific opinion on the reevaluation of benzoic acid (E210), sodium benzoate (E211), potassium benzoate (E212) and calcium benzoate (E213) as food additives. Panel on Food Additives and Nutrient Sources (ANS). *EFSA J.* 14(3), 4433.
- El-Hefny I.M., Al Senosy N.K., Hozayen W.G. i in. (2020). Evaluation of the cytotoxicity and apoptotic induction in human liver cell lines exposed to three food additives. *Recent Pat. Food Nutr. Agric.* 11(3), 193–201.

- Endocrine disruptor assessment list (2022). ECHA, <https://echa.europa.eu/pl/ed-assessment> [aktualizacja: 23.03.2022].
- Feldmann R.J., Maibach H.I. (1970). Absorption of some organic compounds through the skin in man. *J. Invest. Dermatol.* 54, 399–404.
- Forsbeck M., Skog E. (1977). Immediate reactions to patch tests with balsam of Peru. *Contact Dermatitis* 3, 201–205.
- Frantz S.W., Dittenber D.A., Eisenbrandt D.L. i in. (1990). Evaluation of a flow-through in vitro skin penetration chamber method using acetone-deposited organic solids. *J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol.* 9, 277–299.
- Franz T.J. (1975). Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data. *J. Invest. Dermatol.* 64, 190–195.
- Frosch P.J., Kligman A.M. (1976). The chamber-scarification test for irritancy. *Contact Dermatitis* 2, 314–324.
- Gad S.C., Dunn B.J., Dobbs D.W. i in. (1986). Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84, 93–114.
- Gerberick G.F., House R.V., Fletcher E.R. i in. (1992). Examination of the local lymph node assay for use in contact sensitization risk assessment. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 438–445.
- GESTIS (2022). Benzoic-acid. Gestis International Limit Values for chemical agents (Occupational Exposure Limits, OELs). IFA Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. https://limitvalue.ifa.dguv.de/Web-Form_ueliste2.aspx [dostęp: 7.04.2022].
- GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2019). Baza danych prowadzona przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Bydgoszczy zawierająca dane dotyczące ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne (dane nieopublikowane).
- Goossens A., Claes L., Drieghe J. i in. (1998). Antimicrobials: preservatives, antiseptics and disinfectants. *Contact Dermatitis* 39, 133–134.
- de Groot A.C., Weyland J.W., Bos J.D. i in. (1986). Contact allergy to preservatives (I). *Contact Dermatitis* 14, 120–122.
- Hausen B.M. (2001). Contact allergy to balsam of Peru: II. Patch test results in 102 patients with selected balsam of Peru constituents. *Am. J. Contact Dermat.* 12, 93–102.
- Hotchkiss S.A.M., Hewitt P., Caldwell J. i in. (1992). Percutaneous absorption of nicotinic acid, phenol, benzoic acid and triclopyr butoxyethyl ester through rat and human skin in vitro: further validation of an in vitro model by comparison with in vivo data. *Food Chem. Toxicol.* 30, 891–899.
- Hunziker N., Feldmann R.J., Maibach H.I. (1978). Animal models of percutaneous penetration: comparison between Mexican hairless dogs and man. *Dermatologica* 156, 79–88.
- Ishidate M. Jr, Sofuni T., Yoshikawa K. i in. (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* 22, 623–636.
- Ishidate M. Jr (1988). Data book of chromosomal aberration test in vitro. Amsterdam, Elsevier, 9–20, 23, 40, 373.
- Ishidate M. Jr, Harnois M.C., Sofuni T. (1988). A comparative analysis of data on the clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat. Res.* 195, 151–213.
- Juršić B. (1989). Surfactant assisted permanganate oxidation of aromatic compounds. *Can. J. Chem.* 67(9), 1381–1383.
- Kanerva L., Rantanen T., Aalto-Korte K. i in. (2001). A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. *Am. J. Contact Dermat.* 12, 83–87.
- Kieckebusch W., Lang K. (1960). Die Verträglichkeit der Benzoesäure im chronischen Fütterungsversuch [The tolerability of benzoic acid in chronic feeding experiments]. *Arzneimittelforschung* 10, 1001–1003.
- Kimmel C.A., Wilson J.G., Schumacher H.J. (1971). Studies on metabolism and identification of the causative agent in aspirin teratogenesis in rats. *Teratology* 4, 15–24.
- Kreis H., Frese K., Wilmes G. (1967). Physiologische und morphologische Veränderungen an Ratten nach peroraler Verabreichung von Benzoesäure [Physiological and histological changes in rats fed benzoic acid]. *Food Cosmet. Toxicol.* 5, 505–511.
- Lahti A., Maibach H.I. (1984). An animal model for nonimmunologic contact urticaria. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76, 219–224.
- Lahti A., Maibach H.I. (1985). Species specificity of nonimmunologic contact urticaria: guinea pig, rat, and mouse. *J. Am. Acad. Dermatol.* 13, 66–69.
- Lahti A., Poutiainen A.M., Hannuksela M. (1993). Alcohol vehicles in tests for non-immunologic immediate contact reactions. *Contact Dermatitis* 29, 22–25.
- Lahti A., Basketter D.A. (2006). Immediate contact reactions. [W:] *Contact dermatitis*. [Red.] P.J. Frosch, T. Menné, J.-P. Lepoittevin. 4th edition. Springer, Berlin. 84–96.
- Larmi E., Lahti A., Hannuksela M. (1989a). Effects of infra-red and neodymium yttrium aluminium garnet laser irradiation on non-immunologic immediate contact reactions to benzoic acid and methyl nicotinate. *Derm. Beruf. Umwelt* 37(6), 210–214.
- Larmi E., Lahti A., Hannuksela M. (1989b). Immediate contact reactions to benzoic acid and the sodium salt of pyrrolidone carboxylic acid: comparison of various skin sites. *Contact Dermatitis* 20, 38–40.
- Lewis M.A., Lamey P.J., Forsyth A. i in. (1989). Recurrent erythema multiforme: a possible role of foodstuffs. *Br. Dent. J.* 166, 371–373.

- Leyden J.J., Kligman A.M. (1977). Contact sensitization to benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis* 3, 273–275.
- MAK (2018). Benzoic acid and alkali benzoates. MAK Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety Vol. 3, No. 4.
- Marquardt P. (1960). Zur Verträglichkeit der Benzoessäure [On the tolerability of benzoic acid] (abstract). *Arzneimittelforschung* 10, 1033.
- McKim J.M Jr, Keller D.J. 3rd, Gorski J.R. (2010). A new in vitro method for identifying chemical sensitizers combining peptide binding with ARE/EpRE-mediated gene expression in human skin cells. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 29, 171–192.
- Meynadier J.M., Meynadier J., Colmas A. i in. (1982). Allergie aux conservateurs [Allergy to preservatives]. *Ann. Dermatol. Venereol.* 109, 1017–1023.
- Monsanto Company (1981a). Primary eye irritation of benzoic acid, U.S.P. to rabbits. [W:] Monsanto Company (1992) Initial submission: letter from Monsanto Co to USEPA regarding benzoic acid with attachments and cover letter dated 072392. OTS 0538627, NTIS, Alexandria, VA, USA, 18–24.
- Monsanto Company (1981b). Primary skin irritation of benzoic acid, U.S.P. to rabbits. [W:] Monsanto Company (1992) Initial submission: letter from Monsanto Co to USEPA regarding benzoic acid with attachments and cover letter dated 072392. OTS 0538627, NTIS, Alexandria, VA, USA, 25–30.
- Monsanto Company (1981c). Acute oral toxicity of benzoic acid, U.S.P. to rats. [W:] Monsanto Company (1992) Initial submission: letter from Monsanto Co to USEPA regarding benzoic acid with attachments and cover letter dated 072392. OTS 0538627, NTIS, Alexandria, VA, USA, 4–12.
- Monsanto Company (1981d). Acute dermal toxicity of benzoic acid, U.S.P. to rabbits. [W:] Monsanto Company (1992) Initial submission: letter from Monsanto Co to USEPA regarding benzoic acid with attachments and cover letter dated 072392. OTS 0538627, NTIS, Alexandria, VA, USA, 13–17.
- Monsanto Company (1983). Primary eye irritation of benzoic acid to rabbits. [W:] Monsanto Company (1992) Initial submission: primary eye irritation of benzoic acid to rabbits with cover letter dated 082892. OTS 0546102, NTIS, Alexandria, VA, USA, 4–19.
- Moon K.C., Wester R.C., Maibach H.I. (1990). Diseased skin models in the hairless guinea pig: in vivo percutaneous absorption. *Dermatologica* 180, 8–12.
- Muñoz F.J., Bellido J., Moyano J.C. i in. (1996). Perioral contact urticaria from sodium benzoate in a toothpaste. *Contact Dermatitis* 35, 51.
- Nair B. (2001). Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. *Int. J. Toxicol.* 20(Suppl. 3), 23–50.
- Natsch A., Emtner R. (2008). Skin sensitizers induce antioxidant response element dependent genes: application to the in vitro testing of the sensitization potential of chemicals. *Toxicol. Sci.* 102, 110–119.
- Natsch A., Haupt T. (2013). Utility of rat liver S9 fractions to study skin-sensitizing prohaptenes in a modified KeratinoSens assay. *Toxicol. Sci.* 135, 356–368.
- Nathan D., Sakr A., Lichtin J.L. i in. (1990). In vitro skin absorption and metabolism of benzoic acid, p-aminobenzoic acid, and benzocaine in the hairless guinea pig. *Pharm. Res.* 7, 1147–1151.
- Nielsen J.B., Nielsen F. (2006). Topical use of tea tree oil reduces the dermal absorption of benzoic acid and methiocarb. *Arch. Dermatol. Res.* 297, 395–402.
- Nielsen J.B., Sørensen J.A., Nielsen F. (2009). The usual suspects—influence of physicochemical properties on lag time, skin deposition, and percutaneous penetration of nine model compounds. *J. Toxicol. Environ. Health A* 72, 315–323.
- Nielsen J.B., Sørensen J.A. (2012). Glove material, reservoir formation, and dose affect glove permeation and subsequent skin penetration. *Sci. Total. Environ.* 417–418, 87–91.
- Nonaka M. (1989). DNA repair tests on food additives (abstract). *Environ. Mol. Mutagen* 14(15), 143.
- OECD, Organisation of Economic Co-operation and Development (2004). Benzoates, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Geneva [cyt. za: MAK 2018].
- Opdyke D.L.J. (1979). Monographs on fragrance raw materials. Benzoic acid. *Food Cosmet. Toxicol.* 17, 715–722.
- Podręczny słownik chemiczny (2004). [Red.] R. Hassa, J. Mrzigod, J. Nowakowski, Katowice: Videograf II.
- PubChem (2022). Benzoic-acid, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzoic-acid> [dostęp: 7.04.2022].
- Rademaker M., Forsyth A. (1989). Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 20, 104–107.
- Rosenhall L., Zetterström O. (1975). Asthmatic patients with hypersensitivity to aspirin, benzoic acid and tartrazine. *Tubercle* 56, 168.
- Roskos K.V., Maibach H.I., Guy R.H. (1989). The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 17, 617–630.
- Rougier A., Dupuis D., Lotte C. i in. (1983). In vivo correlation between stratum corneum reservoir function and percutaneous absorption. *J. Invest. Dermatol.* 81, 275–278.
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 1129/2011 z dnia 11 listopada 2011 r. zmieniające załącznik II do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1333/2008 poprzez ustanowienie unijnego wykazu dodatków do żywności.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniają-

cego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm.

van de Sandt J.J.M., van Burgsteden J.A., Cage S. i in. (2004). In vitro predictions of skin absorption of caffeine, testosterone, and benzoic acid: a multi-centre comparison study. Regul. Toxicol. Pharmacol. 39, 271–281.

Sasaki Y.F., Kawaguchi S., Kamaya A. i in. (2002). The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. Mutat. Res. 519, 103–119.

Sax N.I., Lewis R.J. (1987). Condensed Chemical Dictionary. 11th ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Company.

Sodamoto Y., Enomoto M. (1980). Report of carcinogenesis bioassay of sodium benzoate in rats: absence of carcinogenicity of sodium benzoate in rats. J. Environ. Pathol. Toxicol. 4, 87–95.

Statham B. (2006). E213: tabele dodatków i składników chemicznych. Warszawa: Wydawnictwo RM.

Shtenberg A.J., Ignatev A.D. (1970). Toxicological evaluation of some combinations of food preservatives. Food Cosmet. Toxicol. 8, 369–380.

The Personal Care Products Council (2010). A 4-week inhalation toxicity study of aerosolized benzyl alcohol and benzoic acid in Sprague-Dawley rats. Study number WIL-703002. The Personal Care Products Council, Washington, DC, USA. Unpublished report [cyt. za: MAK 2018].

Torgerson R.R., Davis M.D.P., Bruce A.J. i in. (2007). Contact allergy in oral disease. J. Am. Acad. Dermatol. 57, 315–321.

Toth B. (1984). Lack of tumorigenicity of sodium benzoate in mice. Fundam. Appl. Toxicol. 4, 494–496.

Turnbull D., Jack M.M., Coder P.S. i in. (2021). Extended One-Generation Reproductive Toxicity (EOGRT) study of benzoic acid in Sprague Dawley rats. Regul. Toxicol. Pharmacol. 122, 104897.

Yilmaz S., Ünal F., Yüzbaşıoğlu D. (2009). The in vitro genotoxicity of benzoic acid in human peripheral blood lymphocytes. Cytotechnology 60, 55–61.

Yilmaz S., Ünal F., Yüzbaşıoğlu D. i in. (2014). DNA damage in human lymphocytes exposed to four food additives in vitro. Toxicol. Ind. Health 30, 926–937.

Velsicol Chemical Company (1981). Four week subacute inhalation study of benzoic acid in rats. International Research and Development Corporation. Project No 163-676. Velsicol Chemical Company, Chicago, IL, USA. Unpublished report [cyt. za: MAK 2018].

Wester R.C., Maibach H.I. (1976). Relationship of topical dose and percutaneous absorption in rhesus monkey and man. J. Invest. Dermatol. 67, 518–520.

WHO, World Health Organization (2000). Benzoic acid and sodium benzoate. IPCS – Concise international chemical assessment document 26, WHO, Geneva, Switzerland, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42310/924153026X.pdf> [aktualizacja: 30.08.2023].

Zhai H., Yue Zheng Y., Fautz R. i in. (2012). Reactions of non-immunologic contact urticaria on scalp, face, and back. Skin Res. Technol. 18, 436–441.

Adres do korespondencji/Contact details:

RENATA SOĆKO

e-mail: sambuszek.7@gmail.com

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

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 zwróceniem uwagi na skórę.
Badania pomocnicze: brak.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę.
Badania pomocnicze: brak.
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 dla prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na kwas benzoesowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na kwas benzoesowy są zmiany skórne wywołane działaniem drażniącym.

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.

