

4-Chloro-3-metylofenol – frakcja wdychalna

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

4-Chloro-3-methylphenol – inhalable fraction

Documentation for occupational exposure limits (OELs)

*dr KRYSZYNA SITAREK
e-mail: ksitarek@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

NDS: 5 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –
A – substancja o działaniu uczulającym
I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 14.05.2013 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2013 r.

Słowa kluczowe: 4-chloro-3-metylofenol, NDS, substancja uczulająca, substancja drażniąca.

Keywords: 4-chloro-3-methylphenol, OEL, sensitizing substance, irritating substance.

¹ Przyjęta przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartość NDS 4-chloro-3-metylofenolu została w 2013 r. przedłożona (wniosek nr 90) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr I części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

4-Chloro-3-metylofenol (PCMC) ma postać białych lub jasnoróżowych kryształów. Jest stosowany jako środek bakteriobójczy i konserwujący: kleje, gumy, farby, tusze, wyroby tekstylne i skórzane, kosmetyki oraz farmaceutyki (heparynę i insulinę). Używany jest także przeciwko endopasożytom zwierząt, w szczególności przeciw oocystom kokcydii oraz jajom glist.

Wartość LD_{50} związku po podaniu *per os* szczurom wynosi dla samców 5129 mg/kg mc. oraz dla samic 3636 mg/kg mc. Związek działa silnie drażniąco na oczy i skórę królików. Roztwór 2-procentowego 4-chloro-3-metylofenolu powodował podrażnienie skóry u ludzi. Wyniki badań u ludzi nie wskazywały na silne działanie uczulające związku, także w badaniach na zwierzętach obserwowano jego słabe działanie uczulające.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat zawodowego narażenia na 4-chloro-3-metylofenol w Polsce, gdyż nie ustalono dla związku wartości dopuszczalnych. Jest to substancja wielkotonażowa.

W Unii Europejskiej 4-chloro-3-metylofenol znajduje się w wykazie substancji konserwujących dozwolonych w produktach kosmetycznych z zastrzeżeniem, że nie wolno go stosować w produktach używanych na błony śluzowe, a maksymalne stężenie w gotowym produkcie może wynosić 0,2%. Na podstawie wyników badania, w którym szczurom podawano przez 24 miesiące w paszy dawki dzienne: 0; 21; 103,1 lub 558,9 mg/kg mc. 4-chloro-3-metylofenolu (samce) oraz 0; 27,7; 134,3 lub 743,5 mg/kg mc. (samice) wyznaczono dla samców wartość NOAEL na poziomie 21 mg/kg/dzień oraz wartość LOAEL na poziomie 103,1 mg/kg/dzień. Za skutek krytyczny narażenia na 4-chloro-3-metylofenol przyjęto częstość występowania jednostronnego i/lub obustronnego zwyrodnienia kanalików nasieniowych oraz częstość zmniejszenia liczby plemników w jednym i/lub obu najądrzach.

Nie stwierdzono działania teratogennego 4-chloro-3-metylofenolu u szczurów, którym podawano

związek do żołądka w okresie organogenezy. 4-Chloro-3-metylofenol nie powodował mutacji powrotnych w szczepach *S. Typhimurium* zarówno z frakcją metaboliczną, jak i bez frakcji metabolicznej. W szpiku kostnym nie stwierdzono wzrostu częstości mikrojąder. Eksperci EPA zaliczyli 4-chloro-3-metylofenol do grupy D, tj. do substancji nieklasyfikowalnych pod względem rakotwórczości dla ludzi. 4-Chloro-3-metylofenol podany *per os* szczurom wydalany był bardzo szybko przez nerki.

W Szwecji wartość TLV dla 4-chloro-3-metylofenolu ustalono w 2005 r. na poziomie 3 mg/m³, a wartość STEL na poziomie 6 mg/m³ oraz wprowadzono informację, że jest to alergen. W Holandii w 2003 r. wartość TLV wynosiła 3 mg/m³. W Polsce, jak i w większości innych państw Europy, nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 4-chloro-3-metylofenolu w powietrzu środowiska pracy.

Na podstawie wyznaczonej wartości NOAEL dla szczurów na poziomie 21 mg/kg/dzień (wyniki badań 24-miesięcznych, podanie związku z paszą) zaproponowano przyjęcie wartości NDS 4-chloro-3-metylofenolu w powietrzu środowiska pracy na poziomie 5 mg/m³ dla frakcji wdychalnej, gdyż jest to ciało stałe. Za skutek krytyczny przyjęto działanie na kanaliki nasienne oraz zmniejszenie liczby plemników w najądrzach.

4-Chloro-3-metylofenol u ludzi wykazuje miejscowe działanie drażniące na oczy i skórę. Związek jest ciałem stałym, krystalicznym, nie pyli, tworzy masywne cząstki stałe i nie powoduje powstania pyłu respirabilnego, dlatego nie zaproponowano dla 4-chloro-3-metylofenolu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Substancja została zaklasyfikowana w Unii Europejskiej jako uczulająca w kontakcie ze skórą, dlatego zaproponowano oznakowanie związku literą „A” – substancja o działaniu uczulającym oraz ze względu na działanie drażniące literą „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Summary

4-Chloro-3-methylphenol (PCMC) is white or pink crystals. It is used as a bactericide, in preservative adhesives, rubber, paint, ink, textiles and leather, cosmetics, pharmaceuticals (heparin and insulin). LD_{50} after oral administration in rats is 5129 mg/kg for males and 3636 mg/kg

for females. PCMC strongly irritates the eyes of rabbits. Following getting into the eye, PCMC has a corrosive effect, causing conjunctivitis, conjunctival ulcers, inflammation of the iris and corneal opacity and ulceration. PCMC also causes skin irritation in humans and rabbits. PCMC is not

sensitizing for guinea pigs in the Magnusson-Kligman test. Based on the results of a study in which for 24 months rats were administered PCMC in their feed at daily doses of 0, 21, 103.1 and 558.9 mg/kg (males) and 0, 27.7, 134.3 and 743.5 mg/kg (females), NOAEL was determined for males at 21 mg/kg/day and LOAEL of 103.1 mg/kg/day. The total incidence of unilateral and bilateral degeneration of the seminiferous tubules and the total rate of reduction in the number of sperm in the epididymis were considered.

PCMC administered per os in rats during organogenesis is not teratogenic. PCMC does not reverse mutation in *S. typhimurium* strains with and without metabolic fraction. There was no increase in the frequency of micronuclei in bone

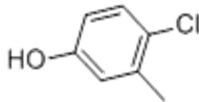
marrow. IARC experts put 4-chloro-3-methylphenol in group D, i.e., substances not classified for carcinogenicity to humans. In Poland and in most other European countries, the value of the maximum permissible concentration of 4-chloro-3-methylphenol in workplace air is not set. In 2005, in Sweden, the standard values of PCMC were TWA 3 mg/m³ and STEL 6 mg/m³ and information that it is an allergen, in The Netherlands in 2003, TWA was 3 mg/m³.

Resulting from the 24-month study on rats, the NOAEL of 21 mg/kg/day was used to calculate the TWA. The Expert Group for Chemical Agents recommended a TWA value of 5 mg/m³ (inhalable fraction) and notation "A" (a sensitizing agent) "I" (an irritating agent).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC), (HSDB 2011):

- nazwa chemiczna 4-chloro-3-metylofenol
- wzór sumaryczny C₇-H₇-O-Cl
- wzór strukturalny 
- nazwa CAS 4-chloro-3-methylphenol
- numer CAS 59-50-7
- numer RTECS GO7100000
- numer EC 604-014-00-3
- synonimy: 2-chloro-5-hydroksytoluen; 3-metylo-4-chlorofenol; 4-chloro-3-metylofenol; chlorokrezol; 4-chloro-3-metylokrezol; PCMC; parachloro-metakrezol; *p*-chloro-*m*-krezol; A13-00075; Aptal; BRN 1237629; Baktol; Baktolan; CCRIS 1938; CMK; Candaseptic.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC), (HSDB 2011; IUCLID 2000; EPA 1997b):

- postać i wygląd białe lub jasnoróżowe drobne kryształy, w roztworze wodnym pod wpływem światła żółkną na powietrzu
- zapach w postaci czystej zwykle bez zapachu lub z delikatnym zapachem fenolu
- masa cząsteczkowa 142, 59
- temperatura topnienia 67 °C
- temperatura wrzenia 235 °C
- temperatura samozapłonu 590 °C
- gęstość właściwa 1,37g/cm³ (w temp. 20 °C)
- pH w roztworze wodnym 5,6 (w temp. 20 °C)
- prężność par < 0,1 hPa (w temp. 20 °C); 7 hPa (w temp. 100 °C)

- rozpuszczalność w: zasadach, rozpuszczalnikach organicznych, tłuszczach i olejach; w etanolu – 500 g/l, w 10-procentowym NaOH – 320g/l
- w wodzie 4 g/l w temp. 20 °C
- współczynnik podziału oktanol/woda log Kow 3,10
- ujemny logarytm ze stałej dysocjacji pKa 9,55.

4-Chloro-3-metylofenolu podczas ogrzewania ulega rozkładowi do fosgenu i chlorowodoru.

4-Chloro-3-metylofenol, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz.

UE z dnia 31.12.2008 r. L 353, 1-1355 ze zm.), jest zaklasyfikowany jako substancja: szkodliwa, drażniąca, niebezpieczna dla środowiska i oznaczona: Xn, Xi, N; R21/22; R41; R43; R50. Oznaczenia te informują o tym, że 4-chloro-3-metylofenol jest to:

- Xn – substancja szkodliwa.
- R21/22 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą i po połknięciu.
- Xi – substancja drażniąca.
- N – substancja niebezpieczna dla środowiska.
- R41 – stwarza ryzyko poważnego uszkodzenia oczu.
- R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą.
- R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Zharmonizowaną klasyfikację 4-chloro-3-metylofenolu oraz oznakowanie substancji zgodne z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. przedstawiono w tabeli 1. oraz na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC), (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	
604-014-00-3	Chlorocresol; 4-chloro- <i>m</i> -cresol; 4-chloro-3-methylphenol	200-431-6	59-50-7	Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Eye Dam. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Acute 1	H312 H302 H318 H317 H400	GHS05 GHS07 GHS09 Dgr	H312 H302 H318 H317 H400	(*)

Objaśnienia:

* w kolumnie „klasyfikacja” tabeli – minimum klasyfikacji dla danej kategorii.

* w kolumnie specyficzne stężenia graniczne lub współczynniki „M” oznacza, że danej pozycji przypisano specyficzne stężenia graniczne zgodnie z dyrektywą 67/548/EWG dla ostrej toksyczności.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.

H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

Acute Tox. 4 (*) – toksyczność ostra (droga pokarmowa), kategoria zagrożenia 4.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

Eye Dam. 1 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.

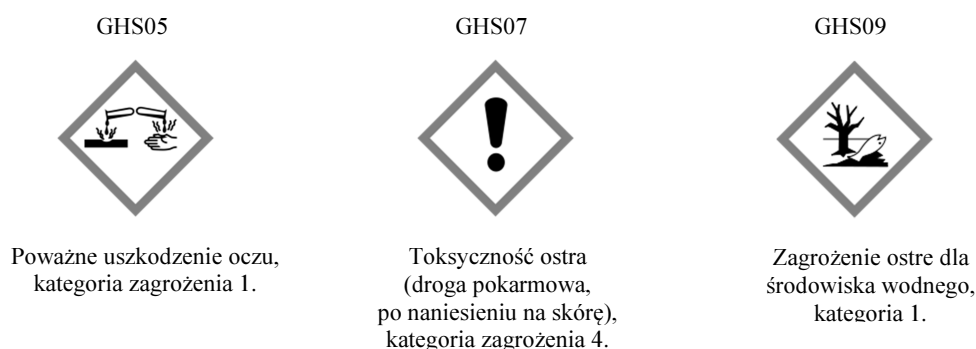
H318 – poważne uszkodzenie oczu.

Skin Sens. 1 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

H317 działa uczulająco na skórę, kategoria zagrożenia 1.

Aquatic acute 1- stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie ostre, kategoria 1.

H400- działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.



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

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

4-Chloro-3-metylofenol (PCMC) jest otrzymywany przez chlorowanie 3-metylofenolu. Związek jest stosowany jako środek bakteriobójczy i konserwujący: kleje, gumy, farby, tusze, wyroby tekstylne i skórzane, a także jako środek do konserwacji: dzieł sztuki, kosmetyków, farmaceutyków (heparyna i insulina) oraz preparat konserwujący środki znieczulające i leki zwiotczające mięśnie. Jest on ponadto używany jako środek antyseptyczny działający miejscowo. Ze względu na swoje własności 4-chloro-3-metylofenol jest używany jako środek przeciwwgrzybiczy dodawany do kropli do oczu lub do kremów używanych w dermatologii, stosuje się go również w weterynarii jako lubrykant i środek antyseptyczny działający miejscowo. Używany jest także przeciwko endopasożytom zwierząt, w szczególności przeciw oocystom kokcydiów oraz jajom glist (HSDB 2011). W Japonii istnieje bezwzględny zakaz stosowania 4-chloro-3-metylofenolu w kosmetykach (HSDB 2011; IUCLID 2011).

W Unii Europejskiej 4-chloro-3-metylofenol znajduje się w wykazie substancji konserwujących dozwolonych w produktach kosmetycznych z zastrzeżeniem, że nie wolno go stosować w produktach używanych na błony śluzowe, a maksymalne stężenie w gotowym produkcie

wynosi 0,2% (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30.11. 2009 r. dotyczącym produktów kosmetycznych; Dz. Urz. Unii Europejskiej L 342/59).

Producenci mieszanin zawierających 4-chloro-3-metylofenol: BAYER AG, Niemcy i NIPA Laboratories Limited, Wielka Brytania (IUCLID 2011).

4-Chloro-3-metylofenol jest składnikiem następujących preparatów:

- Szerszeń (przeciwwgrzybiczy i do dezynfekcji)
- Helipur (do dezynfekcji instrumentów i powierzchni)
- Septoma (do mycia i dezynfekcji ogólnej pomieszczeń, urządzeń sanitarnych oraz sprzętu pomocniczego)
- Rafasept (do dezynfekcji bielizny)
- Aldecoc XD (do dezynfekcji powierzchni w budynkach inwentarskich i urządzeń wykorzystywanych w hodowli zwierząt).

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat zawodowego narażenia na 4-chloro-3-metylofenol w Polsce. Dokumentacja NDS została przygotowana na wniosek użytkowników 4-chloro-3-metylofenolu, głównie konserwatorów zabytków stosujących roztwory alkoholowe związku przy konserwacji papierów.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

W opracowaniu "Cosmetic ingredient expert review panel. Final report on the safety assessment for *p*-chloro-*m*-cresol" (1997) przedstawiono wyniki kilku badań działania drażniącego i uczulającego 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC). U 363 pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry badano działanie uczulające 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC w zastosowanych stężeniach nie działał drażniąco, w opracowaniu nie podano wielkości stężeń PCMC). Wykonano 48-godzinny okluzyjny test płatkowy. Po 96 h od zdjęcia opatrunków u trzech pacjentów stwierdzono skutki działania uczulającego testowanego związku.

W innym badaniu 1462 pacjentom nałożono na skórę przedramienia 2-procentowy 4-chloro-3-metylofenol w wazelinie. Obserwowane zmiany na skórze pięciu badanych określono jako wskazujące na działanie uczulające, a u kolejnych sześciu osób reakcje skóry wskazywały na działanie drażniące związku. Reakcje skóry oceniano zgodnie z kryteriami opracowanymi przez The International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG).

4-Chloro-3-metylofenol o stężeniach: 5; 10 lub 20-procentowych w wazelinie aplikowano mężczyznom na skórę ramienia przez 3 ÷ 5 tygodni (test Dreiza). Liczba badanych wynosiła odpowiednio: 98, 88 oraz 68 mężczyzn. Każdemu badanemu wykonywano 10 okluzyjnych aplikacji na 48 ÷ 72 h. Po 2 tygodniach od zakończenia narażenia wykonano test wywoławczy, nakładając na skórę 5-procentowy 4-chloro-3-metylofenol w wazelinie na 72 h. U żadnego z badanych mężczyzn nie stwierdzono działania uczulającego związku. Wyniki kolejnych badań u ochotników prezentowanych w tym opracowaniu były także negatywne i nie wskazywały na działanie uczulające 4-chloro-3-metylofenolu (Cosmetic Ingredient1997).

Do zestawu powszechnie używanych testów płatkowych stosowanych do oceny działania uczulającego dodano 4-chloro-3-metylofenol w

wazelinie w 1972 r. W latach 1973-1976, częstość osób uczulonych na badany związek wynosiła odpowiednio: 0,2 ÷ 1%, 0,3 ÷ 0,6% oraz 0,3 ÷ 0,6% w grupach mężczyzn, kobiet i ogółem. Łącznie, częstość uczulonych na różne badane alergeny wynosiła w tym okresie: 0,5% (17/3189), 0,4% (13/3630) i 0,4% (30/6819) w grupach mężczyzn, kobiet i ogółem (EPA 1997b).

U pacjentów w dwóch regionach Wielkiej Brytanii przeprowadzono testy płatkowe celem oceny działania uczulającego nowego leku. W standardowym zestawie testów z różnymi alergenami jeden test zawierał 4-chloro-3-metylofenol. W pierwszym regionie grupa liczyła 651 pacjentów: 267 mężczyzn i 384 kobiet, a w drugim 1029 pacjentów: 373 mężczyzn i 656 kobiet. Plastry z alergenami nakładano na 2 dni, a po usunięciu oceniano skórę w miejscach kontaktu. Ponownie miejsca kontaktu oceniano po 4 dniach (nie podano wielkości stężenia/dawki PCMC). Spośród 651 pacjentów w pierwszym regionie, dodatkowo zareagowało na 4-chloro-3-metylofenol i miało pozytywne wyniki testów płatkowych 0,8% badanych (0,5 kobiet i 1,1% mężczyzn). W drugim rejonie pozytywnie zareagowało 0,7% pacjentów (1,3% mężczyzn i 0,3% i kobiet), (EPA 1997b).

U pacjentów z owrzodzeniem i egzemą zastoinową kończyn dolnych z dwóch regionów Wielkiej Brytanii wykonano test płatkowy z 4-chloro-3-metylofenolem. Zbadano 45 osób (11 mężczyzn i 34 kobiety) w pierwszym regionie i 128 osób (36 mężczyzn i 92 kobiety) w drugim regionie. Pozytywną reakcję uczulenową na 4-chloro-3-metylofenol stwierdzono u 4,4% pacjentów z pierwszego regionu oraz u 0,8% pacjentów z drugiego regionu (EPA 1997b).

Odsetki osób uczulonych na 4-chloro-3-metylofenol w poszczególnych badanych populacjach były stosunkowo niewielkie. Wyniki omówionych badań nie wskazują więc na silne działanie uczulające 4-chloro-3-metylofenolu u ludzi.

Wyprysk kontaktowy stwierdzono u 27-letniej kobiety pracującej w biurze jako sekretarka.

Kobieta miała częsty kontakt z klejem Margold zawierającym m.in. 4-chloro-3-metylofenol. Test płatkowy wykonany z klejem i jego składnikami był dodatni (Vanhee i in. 1981).

Przeprowadzono badanie neuropsychologiczne 42-letniej kobiety, u której wystąpiło więcej niż 50 ataków lewostronnego porażenia twarzy po narażeniu na 4-chloro-3-metylofenol. Kobieta była zawodowo narażona na pary 4-chloro-3-metylofenolu o nieznanach stężeniach w dziale sterylizacji w dużej aptece. Test prowokacji wykonany u pacjentki doprowadził do porażenia nerwu twarzowego po 3 min narażenia na chlorokrezol w powietrzu (kilka kropli 0,1-procentowego 4-chloro-3-metylofenolu dodano do zlewu pełnego wody). Obszerne badanie elektrofizjologiczne, bez stosowania chlorokrezolu, wyłączyło wcześniej istniejące uogólnione zaburzenia ze strony układu nerwowego. Sugerowano, że przyczyną tego porażenia jest nadwrażliwość na chlorokrezol, która mogła powodować blok nerwu twarzowego z lewej strony (Dossing i in. 1986)

Badania kliniczne wskazują, że 2-procentowy roztwór 4-chloro-3-metylofenolu powoduje podrażnienie skóry u ludzi. Predykcyjne testy płatkowe z 5-procentowym 4-chloro-3-metylofenolem były negatywne, ale prowokacyjne testy płatkowe przeprowadzone u pacjentów z alergicznym

kontaktowym zapaleniem skóry lub wypryskiem dały pozytywne wyniki u kilka osób (Anderson 1997).

Opisano przypadek 80-letniej kobiety uczulonej na 4-chloro-3-metylofenol. Po upływie 2 tygodni od rozpoczęcia podskórnego podawania insuliny u kobiety wystąpiły poważne nietypowe zmiany skórne polegające na silnym złuszczeniu naskórka. Insulina zawierała jako środek konserwujący 4-chloro-3-metylofenol. U pacjentki występowały, oprócz odczynów miejscowych, także takie ogólnoustrojowe niepożądane reakcje, jak: nudności, biegunka i wymioty (Rajpar i in. 2006)

Stwierdzono, że 4-chloro-3-metylofenol obecny w preparatach farmaceutycznych może wywołać zaburzenia homeostazy jonów wapnia w mięśniach, co u osób wrażliwych czy genetycznie predysponowanych występuje jako, tzw. zespół hipertermii złośliwej (MH), (EPA 1997b).

Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat przewlekłych zatruć ludzi 4-chloro-3-metylofenolem (PCMC).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Na podstawie wielu wyników badań toksyczności ostrej 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC) na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że związek ten podany jednorazowo do żołądka wywiera słabe działanie toksyczne.

Samcom i samicom szczura podano *per os* dawki: 1500 ÷ 5762 mg/kg (samice) lub 2000 ÷ 7683 mg/kg (samce) 4-chloro-3-metylofenolu. U wszystkich zwierząt wystąpiły takie objawy toksycznego działania związku, jak: ataksja, świszczący oddech, drżenia pęczkowe mięśni, drgawki, ślinotok, biegunka, łzawienie, krwawy mocz, zjedzenie sierści, zmniejszona aktywność lub unieru-

chomienia. Podczas sekcji szczurów stwierdzono obecność płynu w żołądku i /lub jelitach. Wartość mediany dawek śmiertelnych wynosi 5129 mg/kg mc. dla samców oraz 3636 mg/kg mc. dla samic (EPA 2009).

Samcom szczura podano do żołądka 4-chloro-3-metylofenol w oleju z orzeszków ziemnych w pojedynczej dawce 400 mg/kg. Po 30 min od podania u zwierząt obserwowano zmiany w zachowaniu. Były one niespokojne i miały "potarganą" sierść. Zmiany te były słabiej zaznaczone po 1 h od podania 4-chloro-3-metylofenolu, ale ruchy zwierząt były powolne, a zwierzęta apatyczne. Wszystkie zwierzęta uśmiercono po 60 h od podania 4-chloro-3-metylofenolu. W badaniu sekcji-

nym stwierdzono, że wątroba była nieznacznie powiększona, barwy bladoczerwonej z jasnoszarymi plamami. Ze środka prawego płata wątroby pobrano skrawki do badań w mikroskopie elektronowym. W badaniu mikroskopowym stwierdzono wyraźne poszerzenie zatok z aktywacją komórek Kupffera. Przestrzenie międzykomórkowe były powiększone, a w cytoplazmie liczne wakuole. W obrazie mikroskopowym obserwowano: obecność kieszonek w błonach komórkowych, większą niż normalnie liczbę lizosomów wokół kanalików żółciowych, zmniejszoną liczbę mitochondriów, liczne wakuole otaczające membranę, zmiany w przestrzeni międzykomórkowej oraz w szorstkim retikulum endoplazmatycznym. Dodatkowo kanałiki żółciowe były rozszerzone i miały nieprawidłowe boczne gałęzie, które sięgały do cytoplazmy sąsiadujących hepatocytów (Robenek i in. 1980).

U myszy, którym podano dożylnie dawki 30 ÷

120 mg/kg mc. 4-chloro-3-metylofenolu, obserwowano uszkodzenie kanalików nerkowych. Podobne objawy toksycznego działania związku stwierdzono u szczurów, którym podano dożylnie 4-chloro-3-metylofenol w dawkach: 300; 400 lub 500 mg/kg (IUCLID 2011).

Myszom (po 10 ÷ 20 w grupie) podano podskórną 0,4-procentowy wodny roztwór 4-chloro-3-metylofenolu w dawkach 100 ÷ 500 mg/kg. Takie objawy działania toksycznego, jak wyraźne drżenie mięśni, szczególnie przednich i tylnych kończyn, wystąpiły po 5 min po iniekcji. Padnięcia zwierząt z powodu niewydolności oddechowej następowały zwykle w ciągu 3 h, a w niektórych przypadkach w ciągu 30 min (IUCLID 2011).

Wartości mediany dawek śmiertelnych 4-chloro-3-metylofenolu dla zwierząt laboratoryjnych podano w tabeli 2.

Tabela 2.

Mediany dawek śmiertelnych 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC) dla zwierząt (HSDB 2011)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀
Szczur	<i>per os</i>	5129 mg/kg samce 3636 mg/kg samice
Szczur	inhalacyjna	583 mg/m ³
Szczur	podskórna	400 mg/kg
Szczur	dermalna	> 2000 mg/kg
Mysz	<i>per os</i>	710 mg/kg
Mysz	podskórna	360 mg/kg
Mysz	dożylna	70 mg/kg

Narażenie inhalacyjne na pył 4-chloro-3-metylofenolu sprawia trudność, gdyż związek ten tworzy masywne cząstki stałe, co utrudnia powstania respirabilnego pyłu (EPA 1997b).

Na skaryfikowaną lub nieuszkodzoną skórę 60 królikom obu płci naniesiono jednorazowo dawki: 250; 500; 1000 lub 5000 mg/kg mc. 4-chloro-3-metylofenolu na 24 h. W okresie 14 dni obserwacji nie stwierdzono padnięć zwierząt. U zwierząt obserwowano następujące zmiany na skórze: obrzęk, rumień od umiarkowanego do ciężkiego, pogrubienie i złuszczenie naskórka oraz martwicę naskórka i skóry właściwej (IUCLID 2011).

Na skórę samic i samców szczura nałożono na 24 h dawkę 2000 mg/kg mc. 4-chloro-3-mety-

lofenolu i nie stwierdzono działania drażniącego związku. Umiarkowane działanie drażniące obserwowano natomiast na skaryfikowanej i nieuszkodzonej skórze królików, którym nałożono 4-chloro-3-metylofenol w ilości 500 mg/zwierzę na 4 h (IUCLID 2011).

Do oczu 13 królików wprowadzono na 6 h miękkie soczewki przechowywane w bakteriobójczym roztworze izotonicznym o pH 7,0 zawierającym 0,1-procentowy 4-chloro-3-metylofenol. Oczu zwierząt nie przemywano. Po kilku dniach stwierdzono poważne podrażnienie oczu (Cosmetic Ingredient... 1997).

Na świnkach morskich oceniano działanie uczulające 4-chloro-3-metylofenolu testem Ma-

gnussona Kligmana z adjuwantem Freunda. Roztwory 4-chloro-3-metylofenolu o stężeniach 1- lub 25-procentowych przygotowywano w Lutrolu. W teście wywoławczym z 25-procentowym roztworem 4-chloro-3-metylofenolu u świnek stwierdzono silne działanie uczulające, a z 1-procentowym roztworem słabe działanie uczulające (Cosmetic Ingredient..... 1997).

W innym badaniu działania uczulającego, w którym na skórę świnek morskich наносono 4-chloro-3-metylofenol o różnych stężeniach (od 1- do 30-procentowych w Lutrolu) bez opatrunku, w teście wywoławczym nie stwierdzono działania uczulającego związku (Cosmetic Ingredient..... 1997).

Oceniano działanie uczulające 4-chloro-3-metylofenolu testem Magnussona Kligmana z adjuwantem Freunda na świnkach morskich. Stosowano różne warianty testu. Na przykład do wstrzyknięć śródskórnych stosowano stężenia: 0,2-; 1- lub 5-procentowe 4-chloro-3-metylofenolu, a w narażeniu dermalnym 10-procentowe; do wstrzyknięć 0,2-procentowe, natomiast w narażeniu dermalnym: 2- ; 0,2- lub 0,4-procentowe. Jako *vehiculum* stosowano glikol propylenowy lub wazelinę, które aplikowano zwierzętom z grupy kontrolnej. W testach wywoławczych po 21 lub 35 dniach od indukcji uczulenia, odsetek zwierząt z pozytywną reakcją uczuleniową był największy i wynosił od 65 do 84%, wówczas gdy zastosowano kombinację: 0,2-; 1- i 5-procentowy 4-chloro-3-metylofenol we wstrzyknięciach i 10-procentowy w aplikacji miejscowej. Jeśli we wstrzyknięciach stosowano 0,2-procentowy 4-chloro-3-metylofenol, a w aplikacjach miejscowych 0,4- lub 2-procentowy, to odsetki uczulonych świnek wynosiły odpowiednio 30 i 15%. Intensywność odczynu uczuleniowego po 72 h od wykonania testu wywoławczego wzrastała wraz ze wzrostem stężenia 4-chloro-3-metylofenolu stosowanego w aplikacji dermalnej. Reaktywność na 4-chloro-3-metylofenol po 21 dniach była większa niż w teście wywoławczym wykonanym po 35 dniach (Cosmetic Ingredient..... 1997).

Wykonano zmodyfikowany test do oceny działania uczulającego 4-chloro-3-metylofenolu. Stosowano otwarte naskórne narażenie świnek

morskich na: 1-, 3-, 10-, lub 30-procentowy 4-chloro-3-metylofenol w wazelinie. W testach wywoławczych po 21 dniach zastosowano *vehiculum* oraz 0,5-; 1- lub 2-procentowy 4-chloro-3-metylofenol, a po 35 dniach – *vehiculum* oraz 0,5- lub 1-procentowy 4-chloro-3-metylofenol, stosując każdorazowo narażenie okluzyjne. W 28. dniu wykonano narażenie otwarte w teście wywoławczym, aplikując 4-chloro-3-metylofenol o stężeniach: 0,1-; 2- lub 5- procentowych. Wyniki testu nie dały jednoznacznej odpowiedzi, co do właściwości uczulających 4-chloro-3-metylofenolu. Ustalono natomiast, że 3- oraz 10-procentowy 4-chloro-3-metylofenol w wazelinie wywołuje silne podrażnienia skóry. Reakcje podrażnienia po jednej otwartej aplikacji obserwowano u pięciu z ośmiu zwierząt, którym podawano 30-procentowy 4-chloro-3-metylofenol. Test przy użyciu 30-procentowego 4-chloro-3-metylofenolu przerwano po 2 tygodniach z powodu bardzo silnego działania drażniącego substancji testowej. Wyniki tego testu pozwoliły na stwierdzenie, że 4-chloro-3-metylofenol o stężeniach 10- lub 30-procentowych działa silnie drażniąco na skórę (Cosmetic Ingredient..... 1997).

Na podstawie wyników testów do oceny działania uczulającego 4-chloro-3-metylofenolu przeprowadzonych na świnkach morskich wykazano, że związek wywołuje pozytywne reakcje tylko w tych testach, w których stosowano śródskórne wstrzyknięcia 4-chloro-3-metylofenolu o różnych stężeniach wraz z adjuwantem Freunda. Wyniki testów, w których stosowano otwarte narażenie dermalne, były negatywne, co wskazuje na słabe działanie uczulające 4-chloro-3-metylofenolu.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczurom SPF podawano 4-chloro-3-metylofenol (PCMC) w paszy o stężeniach: 0; 150; 500 lub 1500 ppm (około 17; 54 lub 167 mg/kg mc./dzień) przez 13 tygodni. Każda z grup liczyła po 20 samic i samców. Przyrost masy ciała zwierząt z grup otrzymujących dawki 54 lub 167 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu uległ zahamowaniu o około 5 ÷ 6% w stosunku do

grupy zwierząt w grupie kontrolnej, jednakże nie stwierdzono zależności od wielkości dawki. Wszystkie zwierzęta przeżyły 13-tygodniowy okres narażenia. Nie stwierdzono związanych z narażeniem na 4-chloro-3-metylofenol zmian w wielkości dobowego spożycia paszy oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych krwi. Masy narządów wewnętrznych oceniane podczas sekcji zwierząt oraz makroskopowe i mikroskopowe badanie narządów wewnętrznych zwierząt nie ujawniły zmian świadczących o toksycznym działaniu 4-chloro-3-metylofenolu. Dawka 4-chloro-3-metylofenolu wynosząca 167 mg/kg mc./dzień została uznana przez autorów za wartość NOAEL (Bayer 1992; EPA 2009).

Samicom i samcom szczura podawano przez 3 tygodnie do żołądka 4-chloro-3-metylofenol w oleju sojowym w dawkach dziennych: 0; 50; 200 lub 400 mg/kg mc. Nie obserwowano objawów zatrucia u narażanych zwierząt. Przyrost masy ciała u samców otrzymujących największą dawkę 4-chloro-3-metylofenolu był o około 32%, a u samic o około 41% mniejszy niż w grupie kontrolnej. Po 21 dniach narażenia wykonano badania hematologiczne i biochemiczne krwi zwierząt i nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wartości badanych parametrów w stosunku do grupy kontrolnej. Nie obserwowano także zmian względnych mas i zmian patomorfologicznych narządów wewnętrznych u zwierząt narażanych i z grupy kontrolnej. Autorzy uznali, że mniejszy przyrost masy ciała u zwierząt otrzymujących największą dawkę 4-chloro-3-metylofenolu z toksykologicznego punktu widzenia jest znaczący i dawkę 400 mg/kg/dzień przyjęli za wartość LOAEL 4-chloro-3-metylofenolu, natomiast dawkę 200 mg/kg/dzień za jego wartość NOAEL (Madsen i in. 1986).

Szczurom, samicom i samcom po 60 zwierząt w grupie, podawano przez 24 miesiące w paszy 4-chloro-3-metylofenol o stężeniach: 0; 400, 2000 lub 4000 ppm. Jak wyliczyli autorzy pracy, dawki 4-chloro-3-metylofenolu wynosiły średnio w całym okresie narażenia: 0; 21; 103,1 lub 558,9 mg/kg mc./dzień (samce) oraz 0; 27,7; 134,3 lub 743,5 mg/kg m. c./dzień (samice). Obserwacje zwierząt prowadzono systematycznie, a

dla zwierząt z grupy kontrolnej i narażanych na największą dawkę 4-chloro-3-metylofenolu po 52. i 104. tygodniu eksperymentu dołączono badanie oftalmologiczne. Badania hematologiczne i biochemiczne wykonywano u dziesięciorga zwierząt z każdej grupy w 27., 53., 79. i 104. tygodniu narażenia. Nie stwierdzono padnięć zwierząt, które można by przypisać działaniu 4-chloro-3-metylofenolu. Badaniom sekcyjnym poddano zwierzęta w wyznaczonych okresach, tj. po 12 i 24 miesiącach narażenia. Po 12 miesiącach narażenia dziesięciorgo zwierząt z każdej z grup sekcjonowano, a narażenie pozostałych zwierząt kontynuowano (EPA 2009).

Po 12 miesiącach masa ciała samców w grupie otrzymującej dawkę 558,9 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu była o około 8% mniejsza niż w grupie kontrolnej (różnica statystycznie istotna). Istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej (od 10 do 20%) była także masa ciała wszystkich samic narażanych na 4-chloro-3-metylofenol. Dobowe spożycie paszy i wody przez zwierzęta narażane obu płci było porównywane z wartościami w grupach kontrolnych. W badaniach oftalmologicznych oraz w badaniach hematologicznych nie stwierdzono odchyłeń od stanu prawidłowego. Nie było znaczących zmian parametrów moczu, poza nieco mniejszą średnią gęstością moczu u samców otrzymujących największą dawkę 4-chloro-3-metylofenolu oraz towarzyszącym jej nieznacznym zwiększeniem objętości moczu we wszystkich punktach czasowych. Istotnie mniejsze średnie wydalanie białka zaobserwowano u samic otrzymujących największą dawkę 4-chloro-3-metylofenolu. Na podstawie wyników badań biochemicznych stwierdzono istotnie mniejsze stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi samic i samców z grup o największym narażeniu i istotnie większe stężenie fosforanów, ale autorzy uznali te różnice za dopuszczalne, biorąc pod uwagę wyniki badań w kontroli historycznej. Wyniki badania sekcyjnego samic po 12 miesiącach narażenia nie wskazały istotnych statystycznie różnic mas narządów i zmian patologicznych narządów wewnętrznych. Obserwacje te, po uwzględnieniu nieprawidłowości w układzie moczowym samców, wskazują, że wartość NOAEL 4-chloro-3-

-metylofenolu dla samców narażanych przez 12 miesięcy wynosi 103,1 mg/kg, a wartość LOAEL 558,9 mg/kg mc./dzień. Natomiast dla samic wartość NOAEL 4-chloro-3-metylofenolu wynosi 134,3 mg/kg mc./dzień, a wartość LOAEL 743,5 mg/kg m. c./dzień.

W badaniu patomorfologicznym (tab. 3.) wykonanym po 24 miesiącach narażenia u 6 z 44 samców z grupy otrzymującej dawkę 558,9 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu obserwowano istotny wzrost częstości zmian zwyrodnieniowych w kanalikach nasiennych oraz zmniejszenie liczby plemników w najądrzach samców z grup otrzymujących dawki 103,1 mg/kg lub 558,9 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu (EPA 2009). W badaniu patomorfologicznym narządów wewnętrznych

samców otrzymujących dawkę 558,9 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu stwierdzono martwicę brodawek nerkowych i zwłóknienie części korowej nerek (tab. 3.). Natomiast u samic nie stwierdzono związanych z narażeniem na 4-chloro-3-metylofenol istotnych zmian histopatologicznych narządów wewnętrznych

Wartość NOAEL 4-chloro-3-metylofenolu ustalona na podstawie wyników badań po 24 miesiącach narażenia zwierząt wynosi 21 mg/kg/dzień, a wartość LOAEL 103,1 mg/kg/dzień, biorąc pod uwagę łączną częstość jednostronnego i obustronnego zwyrodnienia kanalików nasiennych oraz łączną częstość zmniejszenia liczby plemników w jednym i obu najądrzach (EPA 2009).

Tabela 3.

Częstość i rodzaj zmian patomorfologicznych u samców szczurów narażanych na 4-chloro-3-metylofenol (PCMC) przez 24 miesiące (Bayer 1993; EPA 2009)

Narząd/rodzaj zmian	Dzienna dawka PCMC, mg/kg m. c.			
	0	21	103,1	558,9
Nerki (liczba ocenianych)	50	50	50	50
Martwica brodawek nerkowych				
– jednostronna	2 ^a	0	0	8
– obustronna	0	0	0	1
– skrócenie brodawek	0 ^a	0	0	6 ^b
Zwłóknienie kory nerek	0 ^a	0	0	7 ^b
Jądra/najądrza (liczba ocenianych)	50	49	49	50
Zmniejszona liczba plemników:				
– jednostronna	1 ^a	2	8 ^b	7
– obustronna	2	1	1	4
– łącznie	3 ^c	3	9	11 ^b
Zwyrodnienie kanalików nasiennych:				
– jednostronne	0	3	7 ^b	4
– obustronne	2	1	0	5
– łącznie	2 ^c	4	7	9

Objaśnienia:

a trend statystycznie istotny $p < 0,05$, wg Bayer 1993.

b różnica statystycznie istotna w stosunku do grupy kontrolnej $p < 0,05$, wg Bayer 1993.

c trend statystycznie istotny $p < 0,05$ w teście Cochran-Armitage, wg autorów opracowania (EPA 2009).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

4-Chloro-3-metylofenol (PCMC) nie powodował mutacji powrotnych w szczepach *Salmonella* Typhimurium: TA100, TA1535, TA1537 oraz TA98 zarówno z frakcją metaboliczną, jak i bez frakcji metabolicznej (Madsen i in. 1986). Związek ten indukował natomiast naprawę DNA w komórkach *E. coli* bez frakcji metabolicznej (Malaveille i in. 1994). Negatywny był także wynik testu nieplanowej syntezy DNA w hodowli hepatocytów szczura w obecności 4-chloro-3-metylofenolu (EPA 1997a).

Badano zdolność 4-chloro-3-metylofenolu do indukcji mikrojąder w szpiku kostnym myszy. Pojedynczą dawkę 125 mg/kg chloro-3-metylofenolu podawano do jamy otrzewnej myszy. W szpiku kostnym, pobieranym po: 24, 48 i 72 h po narażeniu, nie stwierdzono wzrostu częstości mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych (EPA 1997b).

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono wyników badań działania rakotwórczego 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC) u ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Dokonano oceny patomorfologicznej narządów wewnętrznych samic i samców szczura, którym podawano w paszy dawki: 0; 21; 103,1 lub 558,9 mg/kg mc./dzień 4-chloro-3-metylofenolu (samce) oraz 0; 27,7; 134,3 lub 743,5 mg/kg mc./dzień 4-chloro-3-metylofenolu (samice) przez 104 tygodnie. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu częstości zmian nowotworowych u samic. U samic z grupy otrzymującej dawkę 134,3 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu częstość gruczolaków przysadki była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, ale nie stwierdzono istotnej zależności od wielkości dawki 4-chloro-3-metylofenolu. Częstość gruczolaków przysadki u samic wynosiła: 18/50, 20/49, 28/50, 25/49

(Bayer...1993). Ponadto stwierdzono jeden przypadek raka przysadki u samicy otrzymującej dawkę 27,7 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu. Statystycznie istotny ($p < 0,05$) wzrost częstości gruczolaków przysadki obserwowano również u samców z grupy otrzymującej dawkę 21 mg/kg (13/50) 4-chloro-3-metylofenolu, ale nie stwierdzono u samców otrzymujących większe dawki 4-chloro-3-metylofenolu – 103,1 mg/kg (9/50) lub 558,9 mg/kg (4/50), w porównaniu z samcami z grupy kontrolnej (5/50). Prócz nowotworów przysadki u samców stwierdzono także istotny wzrostowy trend częstości guzów śródmiąższowych komórek jąder. Obserwowana częstość nowotworów u samców była jednak podobna jak w kontroli historycznej i nie stwierdzono wzrostu częstości nowotworów zależnego od dawki 4-chloro-3-metylofenolu również w innych tkankach i narządach. Eksperti EPA, biorąc pod uwagę powyższe obserwacje oraz to, że badania zostały przeprowadzone na szczurach, a nie na myszach, zaliczyli 4-chloro-3-metylofenol do grupy D, tj. do substancji nieklasyfikowalnych pod względem rakotwórczości dla ludzi (EPA 2009).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Szczurom Wistar podawano do żołądka Preventol CMK (*p*-chloro-*m*-krezol) w 0,5-procentowym wodnym roztworze metylocelulozy. Dzielne dawki 4-chloro-3-metylofenolu podawane od 6. do 15. dnia ciąży wynosiły: 0; 30; 100 lub 300 mg/kg mc. Prowadzono systematyczną obserwację samic: mierzono przyrost masy ciała w czasie ciąży oraz dobowe spożycie paszy i wody. Sekcje samic wykonano w 20. dniu ciąży i przeprowadzono makroskopową ocenę narządów wewnętrznych, oceniając: liczbę ciałek żółtych w jajnikach, liczbę implantacji, płodów żywych i proporcje płci.

Kliniczne objawy toksyczności, w tym nieprawidłowe poruszanie się („czołganie”) i drgawki

obserwowano już w 6. dniu ciąży (6 GD) u samic otrzymujących dawkę 300 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu. Począwszy od 8. dnia ciąży objawy toksyczności stawały się coraz bardziej widoczne i pojawiły się dodatkowo utrudnienia w oddychaniu i krwawy wysięk z nosa. Między 12. i 18. dniem ciąży, pięć samic z tej grupy padło, a następnie zostały uśpione z powodów humanitarnych. Makroskopowa ocena zmian patologicznych ujawniła obecność gazu w jelitach i krwawienie z pochwy u 3/6 samic. Spożycie paszy i wody w tej grupie było znacznie mniejsze ($p < 0,05$) niż w grupie kontrolnej przez cały okres narażenia (GD 6 ÷ 15) i później aż do sekcji w 20. dniu ciąży. Przyrost masy ciała samic z grupy otrzymującej dawkę 300 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu był mniejszy i stanowił 96% przyrostu w grupie kontrolnej (EPA 2009).

Utrudnione oddychanie obserwowano także u samic otrzymujących dawkę dzienną 100 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu. Mniejsze spożycie paszy i znacznie mniejszą masę ciała (25%) stwierdzono u samic z tej grupy w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano żadnych klinicznych lub patologicznych objawów toksyczności matczynej w grupie narażanej na małą dawkę 30 mg/kg/dzień 4-chloro-3-metylofenolu. Znaczących skutków związanych z narażeniem w zakresie: liczby ciałek żółtych, implantacji i płodów żywych nie stwierdzono w żadnej z narażonych grup w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast proporcje płci w grupie otrzymującej dawkę 100 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu wskazywały na istotnie mniejszy odsetek młodych samców (45,6% vs. 55,6% normalnie).

Oznaki fetotoksyczności obserwowano jedynie w grupie otrzymującej dawkę 300 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu i obejmowały one znaczny wzrost wczesnych resorpcji (średnia 1,8/samicę

w grupie 300 mg/kg vs. 0,6/samicę w grupie kontrolnej) i znacznie zmniejszone masy płodów (około 8% mniejsze niż w grupie kontrolnej). Nie stwierdzono związanych z narażeniem wad rozwojowych u płodów w żadnej narażanej grupie (EPA 2009).

Wartość NOAEL 4-chloro-3-metylofenolu, jeśli chodzi o toksyczność matczyną, ustalono na poziomie 30 mg/kg/dzień, a wartość LOAEL (trudności z oddychaniem i zmniejszona masa ciała) na poziomie 100 mg/kg/dzień. Biorąc pod uwagę toksyczność rozwojową, przyjęto dawkę 30 mg/kg/dzień 4-chloro-3-metylofenolu za wartość NOAEL, a dawkę 100 mg/kg/dzień 4-chloro-3-metylofenolu za wartość LOAEL (zmiany stosunku płci). Zmiany stosunku płci potomstwa mogą wskazywać, że działanie 4-chloro-3-metylofenolu wiąże się z zaburzeniami hormonalnymi, głównie hormonów płciowych. Działanie takie zostało również wykazane w badaniach firmy Bayer (1993), jak również w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* (EPA 2009).

Działanie neurotoksyczne

Grupom składającym się z trzech królików podano dawki 0,25 mg/kg lub 0,5 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC) w formie iniekcji do zbiornika mózdkowo-rdzeniowego po usunięciu pewnej objętości płynu mózgowo-rdzeniowego z tego zbiornika. Po jednym ze zwierząt z każdej z grup zabito po 24 i 48 h oraz po 5 dniach. U żadnego królika nie rozwinęły się żadne czynnościowe niesprawności sugerujące uszkodzenia układu nerwowego przez 4-chloro-3-metylofenol. Nie było też zmian patologicznych wskazujących na uszkodzenia mózgu i opon mózgowych (EPA 1997b).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W przeglądowym opracowaniu (Paulus, Genth 1983) podano, że 4-chloro-3-metylofenol (PCMC) nie ulega kumulacji w wątrobie i tkance tłuszcz-

cowej szczurów, którym podawano go w paszy przez 13 tygodni. Anderson (1997) badał wchłanianie 4-chloro-3-metylofenolu przez skórę brzucha myszy. Wyliczył wartość współczynnika przepuszczalności skóry dla 4-chloro-3-metylo-

fenolu, która wynosi $302 \cdot 10^{-3}$ cm/h dla żywej tkanki oraz $235 \cdot 10^{-3}$ cm/h dla warstwy rogowej.

Badano wchłanianie 4-chloro-3-metylofenolu z roztworów przygotowanych w różnych rozpuszczalnikach. Świnkom morskim nakładano na skórę na 24 h płatki gazy z: 0,2 ml 5-procentowego 4-chloro-3-metylofenolu w wodzie stabilizowanej Carbomerem 941, nasyconej 0,38-procentowym roztworem 4-chloro-3-metylofenolu w wodzie, 5-procentowym 4-chloro-3-metylofenolem w mieszaninie oleju z acetonem w stosunku 4:1 lub 5-procentowym 4-chloro-3-metylofenolem w glikolu propylenowym. Po zakończeniu narażenia zabezpieczano płatki gazy do analizy, a zwierzęta sekcjonowano po 96 h i pobierano skórę z miejsca kontaktu z 4-chloro-3-metylofenolem. Dodatkowej grupie z trójciem zwierząt podano 4-chloro-3-metylofenol do jamy otrzewnej. Badano pozostałości 4-chloro-3-metylofenolu w próbach skóry zwierząt i w gazikach, a wyniki przedstawiono w procentach dawki związku. Analizy wykazały, że w gazikach pozostało około: 25% 4-chloro-3-metylofenolu stabilizowanego Carbomerem 941, 46% nasyconego roztworu 4-chloro-3-metylofenolu, 65% 4-chloro-3-metylofenolu w glikolu propylenowego oraz 66% w 4-chloro-3-metylofenolu w mieszaninie oleju z acetonem. Natomiast w skórze w miejscu nałożenia gazików pozostało tylko: 0,2% wodnego 4-chloro-3-metylofenolu (stabilizowanego Carbomerem 941), 0,5% nasyconego wodnego roztworu 4-chloro-3-metylofenolu w porównaniu do 0,7% w glikolu propylenowego i 1,6%, w mieszaninie oleju z acetonem. Na podstawie badania wykonanego po 96 h stwierdzono 0,2 i 0,5% 4-chloro-3-metylofenolu w gazikach i skórze u zwierząt otrzymujących 5-procentowy wodny roztwór 4-chloro-3-metylofenolu, a 0,7 i 1,6% 4-chloro-3-metylofenolu stwierdzono w skórze badanych zwierząt, którym nakładano odpowiednio 5-procentowy 4-chloro-3-metylofenol w oliwie z acetonem lub w glikolu propylenowym. W konkluzji

badania podano, że 4-chloro-3-metylofenol lepiej wchłania się z wodnych roztworów (EPA 1997b).

Na podstawie wyników badania farmakokinetycznego przeprowadzonego na szczurach, którym podano *per os* dawkę 300 mg/kg 4-chloro-3-metylofenolu, stwierdzono, że wydalą się on bardzo szybko przez nerki, a ponadto nie istnieje prawdopodobieństwo skutków kumulacji (EPA 1997b). Pięciu szczurom podano dawkę 300 mg/kg mc. 4-chloro-3-metylofenolu *per os*. Stwierdzono, że $54 \div 95\%$ podanej dawki 4-chloro-3-metylofenolu wydalilo się w ciągu 24 h z moczem, a 0,4% z kałem (EPA 1997b).

Królikom podano podskórną dawkę 1g 4-chloro-3-metylofenolu w oliwie z oliwek. W ciągu 4 ÷ 5 dni około $15 \div 20\%$ podanej dawki 4-chloro-3-metylofenolu wydalilo się z moczem (IUCLID 2011).

Metabolizm i wydalanie

4-Chloro-3-metylofenol (PCMC) podany jednorazowo do żołądka szczurów w dawce 300 mg/kg mc. był szybko wydalony przez nerki (Paulus, Genth 1983).

W moczu świnek, którym nakładano na skórę płatki gazy nasączone roztworami 4-chloro-3-metylofenolu w różnych rozpuszczalnikach na 24 h (doświadczenie opisano w rozdziale poprzednim), nie stwierdzono obecności macierzystej formy 4-chloro-3-metylofenolu, co sugeruje szybki metabolizm tego związku (EPA 1997b). W dostępnym piśmiennictwie brak danych na temat metabolizmu tego związku. Należy przypuszczać, że przez analogię do krezoli dochodzi do sprzęgania grupy fenolowej z aktywnym siarczanem lub kwasem glukuronowym do odpowiednich, polarnych koniugatów wydalanych przez nerki. Istnieje również potencjalna możliwość utleniania grupy metylowej do karboksylu i sprzęgania z glicyną oraz epoksydacji pierścienia aromatycznego i sprzęgania z glutationem, a następnie przemiana do kwasu merkapturowego.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Analizy zależności budowa-aktywność sugerują, że atom chloru i grupa metylowa chlorokrezoli odgrywają ważną rolę w aktywacji receptora rianodynowego uwalniającego jony wapnia Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej. 4-Chloro-3-metylofenol aktywuje receptory rianodynowe typu 1 i 2 (RYR1 i RYR2). Ma to istotne znaczenie

dla niektórych wrażliwych osobników w populacji ludzkiej mających mutacje w receptorze rianodinowym (głównie izoformy RYR1) związane z autosomalną cechą dominującą, zwaną hipertermią złośliwą (Zucchi, Ronca-Testoni 1997; EPA 2009).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na

temat działania łącznego 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC) z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia nie może być określona ze względu na fragmentaryczne dane w dostępnym piśmiennic-

twie o narażeniu na 4-chloro-3-metylofenol (PCMC) i skutkach tego narażenia.

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

Istniejące wartości NDS

Zarówno w Polsce, jak i w większości państw Europy nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC) w powietrzu środowiska pracy (DzU 2002 nr 217, poz. 1833). W 2005 r. w Szwecji wartość TLV 4-chloro-3-metylofenolu wynosiła 3 mg/m^3 , a wartość STEL 6 mg/m^3 z oznaczeniem „alergen”. W Holandii w 2003 r.

wartość TLV 4-chloro-3-metylofenolu wynosiła 3 mg/m^3 (RTECS 2013).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Podsumowanie wyników badania zależności dawka-odpowiedź u szczurów narażanych na 4-chloro-3-metylofenol (PCMC) zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 4.

Podsumowanie wyników badania zależności dawka-odpowiedź u szczurów narażanych na 4-chloro-3-metylofenol (PCMC), (EPA 2009)

Gatunek zwierząt	Płeć	Dawka dzienna, mg/kg	Droga podania i czas narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg	Wartość LOAEL, mg/kg	LOAEL – odpowiedź	Piśmiennictwo
Narażenie podprzewlekle							
Szczur Wistar	♂	0; 12; 41; 120	13 tygodni, w paszy	167	brak		Bayer 1992
	♀	0; 17; 54; 167					

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Płeć	Dawka dzienna, mg/kg	Droga podania i czas narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg	Wartość LOAEL, mg/kg	LOAEL – odpowiedź	Piśmiennictwo
Szczur	♂ ♀	0; 50; 200; 400	28 dni <i>per os</i>	200	400	istotnie mniejszy przyrost masy ciała u samców o 32%, u samic o 41%	Madsen i in. 1986
Narażenie przewlekłe							
Szczur Wistar	♂ ♀	0; 21; 103,1; 558,9 0; 27,7; 134,3; 743,5	104 tygodnie, w paszy	21	103,1	zwyrodnienie kanalików nasiennych, zmniejszenie liczby plemników w najądrzach; zaburzeń reprodukcji nie stwierdzono	Bayer 1993
Toksyčność rozwojowa i reprodukcyjna							
Szczur Wistar	♀	0; 30; 100; 300	6. ÷ 15. dniem ciąży, <i>per os</i>	toksyčność maczyna 30 toksyčność rozwojowa 30	100 100	zmniejszenie masy ciała, trudności w oddychaniu, zachwiane proporcje płci	Miles Inc.1992a

Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 4-chloro-3-metylofenolu (PCMC) w powietrzu środowiska pracy ustalono na podstawie wyników badań, w których testowaną substancję podawano szczurom w paszy w dawkach: 0; 21; 103,1 lub 558,9 mg/kg mc./dzień (samce) oraz 0; 27,7; 134,3 lub 743,5 mg/kg mc./dzień (samice).

Wartość NOAEL 4-chloro-3-metylofenolu dla samców ustalona na podstawie wyników badań 24-miesięcznych wynosi 21 mg/kg/dzień, a wartość LOAEL 103,1 mg/kg/dzień, po uwzględnieniu łącznej częstości jednostronnego i obustronnego zwyrodnienia kanalików nasiennych oraz łącznej częstości zmniejszenia liczby plemników w jednym i obu najądrzach.

Wielkość dawki związku dla człowieka wyliczono na podstawie wzoru:

$$D_h = \frac{D_w \cdot M_h}{W_h},$$

w którym:

D_h – równoważna dawka dla człowieka

D_w – dawka podana szczurom

M_h – masa ciała człowieka

W_h – wentylacja płuc człowieka ($10 \text{ m}^3/8 \text{ h}$)

$$D_h = \frac{21 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3},$$

$$D_h = 147 \text{ mg/m}^3.$$

Obliczamy wartość NDS 4-chloro-3-metylofenolu, podstawiając do wzoru następujące wartości współczynników niepewności:

$A = 2$ – różnice we wrażliwości osobniczej,

$B = 5$ – różnice międzygatunkowe i droga podania inna niż inhalacyjna (podanie z paszą, skutek krytyczny obserwowany tylko u samców szczurów),

$C = 1$ – uwzględniono długotrwały czas narażenia (eksperyment 24-miesięczny),

$D = 1$ – uwzględnienie w wyliczeniach wartości NOAEL,

$E = 3$ – skutki odległe (możliwe zaburzenia płodności u samców ze względu na zwyrodnienie kanalików nasiennych oraz obniżenie liczby plemników w najądrzach):

$$\text{NDS} = \frac{147 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}}{2 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 3},$$

$$\text{NDS} = \frac{147 \text{ mg/m}^3}{30},$$

$$\text{NDS} = 5 \text{ mg/m}^3 - \text{frakcja wdychalna.}$$

Ponieważ 4-chloro-3-metylofenol wykazuje miejscowe działanie drażniące na oczy i skórę, jest ciałem stałym, krystalicznym, nie pyli, tworzy masywne cząstki stałe i nie powstaje pył respirabilny, więc nie zaproponowano dla związku wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSC).

Substancja została zaklasyfikowana w Unii Europejskiej jako uczulająca w kontakcie ze skórą, dlatego proponuje się oznakowanie jej

także literą „A” – substancja o działaniu uczulającym oraz ze względu na działanie drażniące literą „I” – substancja o działaniu drażniącym.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówkę oczu.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówkę oczu, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi

na skórę i spojówkę oczu, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań testy alergologiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Skóra i spojówka oczu.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego oraz przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu.

U w a g a

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

Ze względu na działanie uczulające, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry.

PIŚMIENNICTWO

- Anderson F.A. (1997) Final report on the safety assessment of *p*-chloro-*m*-cresol. Int. J. Toxicol. 16, 235–268.
- Bayer AG (1992) Initial Submission. Chronic toxicity and carcinogenicity study in Wistar rats (Administration in Feed for 104 Weeks). Interim Report with cover letter dated 03/27/92.
- Bayer AG (1993) Preventol CMK. Chronic toxicity and carcinogenicity study in Wistar rats. Lab. Project nr T9030673: 22168. Unpublished study prepared by Bayer AG Institute of Industrial Toxicology. MRID 42784801 [cyt. za EPA. 2009; Provisional Peer-Review... 2009].
- Cosmetic Ingredient Expert Review Panel(1997) Final report on the Safety Assessment for *p*-chloro-*m*-cresol. Cosmetic Ingredient Expert Review Panel. Int. J. Toxicol. 16, 3, 235–2268.
- Dossing M., Wulff C.H., Olsen P.Z. (1986) Repeated facial palsies after chlorocresol inhalation. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 49, 1452–1454.
- HSDB (2011) [komputerowa baza danych].
- IUCLID, Chemical Data Sheet (2011).
- Madsen C., Andersen P.H., Meyer O. i in. (1986) 4-Chloro-3-methylphenol: Salmonella/mammalian microsomal mutagenicity test and subacute toxicity test in rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 37, 651–654.
- Malaveille C., G., Brun, Bartsch H. (1994) Structure-activity studies in E.coli strain on ochratoxin A (OTA) and its analogues implicate a genotoxic free radical and cytotoxic thiol derivative as reactive metabolites. Mutat. Res. 307, 141–147.
- Miles Inc. (1992) Initial Submission from Miles Inc to U.S. EPA submitting an enclosed embryotoxicity report on *p*-chloro-*m*-cresol with attachments. TSCA Section 8E Submission. U.S. EPA Doc. nr 88-920000850. Fiche nr OTS0533951.
- Paulus W., Genth H. (1983) Microbiocidal phenolic compounds-A critical examination. [W:] Biodeterioration. Vol. 5. [Red.] T.A. Oxley, S. Barry. John Wiley & Sons. New York, 701–701 (Cited in Anderson, 1997).
- Rajpar S.F., Foulds I.S., Abdullah A., Maheshwari M. (2000) Severe adverse cutaneous reaction to insulin due to cresol sensitivity. Contact Dermat. 2006, 55(2), 119–220.
- Robenek H., Meiss R., Gehling J., Themann H. (198) Alterations in the rat liver induced by *p*-chloro-*m*-cresol with emphasis on the intercellular junctions. A thin-section and freeze-fracture study. J. Submicrosc. Cytol. 12, 4, 635–2646.
- RTECS (2010) [komputerowa baza danych].
- EPA (1997a) Registration eligibility decision document *p*-chloro-*m*-cresol. Washington DC; U.S. EPA, Office of Pesticide Program, U.S. EPA 738-R-96-008, 10 January.
- EPA (1997b) Registration eligibility decision (RED) for *p*-chloro-*m*-cresol. Prevention, pesticides and toxic substances. U.S. EPA Online. [http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/3046red.pdf.].
- EPA (2009) Provisional peer-review toxicity values for 4-chloro-3-methylphenol (*p*-chloro-*m*-cresol) U.S. EPA (CASRN 59-50-7).
- Vanhee J., Gevers D., Dooms-Goossens A. (1981) Contact dermatitis from an antirheumatic gel containing etofenamate. Contact Dermat. 1981, 7(1), 51–252.
- Zucchi R., Ronca-Testoni S. (1997) The sarcoplasmic reticulum Ca₂+channel/ryanodine receptor. Modulation by endogenous effectors, drugs and disease states. Pharmacol. Rev.49(1), 1–51.