

prof. dr hab. TADEUSZ DUTKIEWICZ
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

4-Chlorofenol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,5 mg/m³

NDSch: 1,5 mg/m³

NDSP: –

Sk: substancja wchłania się przez skórę

C: substancja żrąca

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 23.06.2006

Słowa kluczowe: 4-chlorofenol, NDS, narażenie zawodowe.

Key words: 4-chlorophenol, OEL, occupational exposure.

4-Chlorofenol (*p*-chlorofenol) w temperaturze pokojowej występuje w postaci białych lub różowych kryształów. Jest dobrze rozpuszczalny w wodzie i w większości rozpuszczalników organicznych.

Do narażenia zawodowego dochodzi głównie podczas otrzymywania 4-chlorofenolu na drodze chlorowania fenolu, lecz również przy stosowaniu go jako produktu wyjściowego do produkcji wyżej chlorowanych fenoli, leków i barwników. Związek jest stosowany także jako antyseptyk w domach, szpitalach i gospodarstwach rolnych. Występuje w spalarniach śmieci oraz w wodzie chlorowanej, powodując narażenie zawodowe i pozazawodowe.

4-Chlorofenol w postaci par wchłania się łatwo w drogach oddechowych. Wchłaniany jest również przez skórę i w przewodzie pokarmowym, co może prowadzić do zatrucia. Działa toksycznie głównie na układ nerwowy, a wyniki badań na zwierzętach ujawniły również toksyczny jego wpływ na narządy wewnętrzne. W dostępnym piśmiennictwie dokładniej opisano działanie hepatotoksyczne związku.

U ludzi obserwowano ostre i przewlekłe zatrucia 4-chlorofenolem z objawami głównie ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego przy użyciu związku jako produktu wyjściowego do produkcji barwników. 4-Chlorofenol działa również drażniąco na śluzówkę i żrąco na skórę.

Nie wykazano ani działania toksycznego 4-chlorofenolu na matki i płody szczurów, ani działania teratogenne i genotoksyczne związku.

* Wartości NDS i NDSCh 4-chlorofenolu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia 4-chlorofenolu w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-80/Z-04052.02, a także została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2006, nr 1(47).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o działaniu rakotwórczym 4-chlorofenolu. IARC (1987) zalicza chlorofenole do grupy 2B ze względu na ograniczone informacje o rakotwórczości związku u ludzi.

Po wchłonięciu do organizmu 4-chlorofenol jest metabolizowany i wydalany w ciągu 24 h z moczem w postaci glikuronianów i eterosiarczanów. Stała szybkości wydalania u królików wynosiła 0,41/h.

Ponieważ nie znaleziono informacji o wynikach badań ludzi mogących posłużyć za podstawę obliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS), dlatego przy ustalaniu normatywów higienicznych 4-chlorofenolu wzięto pod uwagę wyniki doświadczeń na szczurach. Po podaniu zwierzętom 4-chlorofenolu *per os* stwierdzono działanie hepatotoksyczne związku. Wychodząc z wartości najniższego obserwowanego poziomu działania szkodliwego (LOAEL) wyznaczonej na poziomie 0,64 mg/kg/dzień i przy zastosowaniu współczynników niepewności, obliczono wartość NDS równą 0,56 mg/m³. Stężenie 0,5 mg/m³ 4-chlorofenolu przyjęto za wartość NDS, co jest zgodne z wartościami normatywnymi związku w innych państwach. Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ustalono na poziomie 1,5 mg/m³. Uwzględniając łatwość wchłaniania 4-chlorofenolu przez skórę i jego właściwości żrące, zaproponowano oznakowanie substancji literami „Sk” i „C”.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 4-chlorofenolu (HSDB 2005; Shin i in. 1994; Hawley's... 1993; CRC 1995):

– nazwa chemiczna	4-chlorofenol
– wzór sumaryczny	C ₆ H ₅ ClO
– numer CAS	106-48-9
– numer WE	203-402-6
– numer indeksowy	604-008-00-0
– synonimy:	4-PC, 4-chloro-1-hydroksybenzen, 4-hydroksychlorobenzen i <i>p</i> -chlorofenol.

Klasyfikacja i oznakowanie 4-chlorofenolu są zgodne z załącznikiem do rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674). 4-Chlorofenol został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny: Xn – produkt szkodliwy; R20/21/22 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; N – produkt niebezpieczny dla środowiska; R51 – działa szkodliwie na organizmy wodne; R53 – może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 4-chlorofenolu (HSDB 2005):

– postać	w temperaturze pokojowej białe lub różowe kryształy o zapachu dezynfekcji
– masa cząsteczkowa	128,56
– temperatura topnienia	43,2; 43,7 °C
– temperatura wrzenia	220 °C

– gęstość par (powietrze = 1)	4,43
– prężność par	8,7 · 10 ⁻² mmHg (w temp. 25 °C) i 1,3 hPa (w temp. 49,8 °C)
– współczynnik podziału oktanol/woda	-Log Pow -2,4
– rozpuszczalność w wodzie	26 300 mg/l, dobrze rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych: alkoholu, glicerynie, eterze, chloroformie, stałych i lotnych olejach oraz benzenie
– współczynnik przeliczeniowy	1 ppm ≈ 1,1 mg/m ³ i 1 mg/m ³ ≈ 0,909 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Monochlorofenole są produkowane przez chlorowanie fenolu, a wyżej chlorowane fenole przez chlorowanie niżej chlorowanych fenoli w wysokich temperaturach (WHO 1989). 4-Chlorofenol (4-CP) jest uzyskiwany przez chlorowanie fenolu chlorem lub chlorkiem siarczyny. Po usunięciu rozpuszczonych gazów przez przedmuchiwanie powietrza surowy produkt jest poddawany destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, co pozwala uzyskać 99-procentową czystość.

Niepełne dane wykazują, że w 1975 r. produkcja, import i zużycie 4-chlorofenolu w USA wynosiło 33 900 kg.

Monochlorofenole są używane jako antyseptyki, a 4-chlorofenol był stosowany do dezynfekcji w domach, szpitalach i farmach (WHO 1989). Podstawowym jednak zastosowaniem monochlorofenoli jest ich użycie w produkcji wyżej chlorowanych fenoli stosowanych do konserwacji drewna (tetrachlorofenole i pentachlorofenole). 4-Chlorofenol jest także używany do produkcji leków, barwników, do denaturacji alkoholu i jako selektywny rozpuszczalnik w rafinacji olejów mineralnych (Hawley's... 1993). 4-Chlorofenol jest powszechnie stosowany jako lokalny antyseptyk w stomatologii.

W NIOSH oceniono, że w latach 1981-1983 potencjalnie narażonych pracowników na 4-chlorofenol w USA było 2487, w tym 1678 kobiet. Narażenie zawodowe na ten związek może powstawać na drodze inhalacji i kontaktu skórno (Hawley's... 1993). Narażenie zawodowe występuje w przedsiębiorstwach wytwarzających lub przerabiających chlorofenole, a także przy spalaniu odpadów i na wysypiskach śmieci (Angerer i in. 1992a, 1992b). Najbardziej narażeni na działanie związku są pracownicy zatrudnieni przy syntezie lub produkcji wyjściowych chlorofenoli (WHO 1989). Narażenie na chlorobenzen również prowadzi do narażenia na 4-chlorofenol, który jest metabolitem tego związku (Kusters, Lauwerys 1990).

Oceniano narażenie na 4-chlorofenol pracowników zatrudnionych przy syntezie barwników grupy antrachinonowej (Gurova 1964). Stężenia 4-chlorofenolu w powietrzu 1,5 ÷ 2,1 mg/m³ wzrastały w czasie otwierania reaktorów (3,5 ÷ 17 mg/m³). Jednocześnie wykrywano obecność 4-chlorofenolu na osłoniętej i nieosłoniętej skórze robotników, co wskazuje na możliwość wchłaniania tego związku przez skórę w warunkach pracy w przemyśle.

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi nie notowano w Polsce narażenia na ponadnormatywne stężenia 4-chlorofenolu (Dawydzik i in. 2001).

Chlorofenole zanieczyszczają wody powierzchniowe przez zrzuty ścieków zawierających te substancje, a do powietrza atmosferycznego dostają się przez parowanie, głównie mono- i dichlorofenoli.

Zanieczyszczenie powierzchni gleby przez stosowanie chlorofenoli jako pestycydów i chlorowanie wody do picia zawierającej fenole są również źródłami stwarzającymi narażenie ludzi. Populacja generalna może być narażona na chlorofenole przez picie chlorowanej wody oraz drogą inhalacyjną, podczas przebywania w pobliżu źródeł zanieczyszczenia. W 40 kanadyjskich stacjach uzdatniania wody wykrywano 4-chlorofenol powstający przy chlorowaniu wody w jednej do dwunastu próbkach na 40 przebadanych (*Sithole, Williams 1986*).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre i przewlekłe

Na temat toksycznego działania 4-chlorofenolu na ludzi jest bardzo mało informacji w dostępnym piśmiennictwie.

U pracowników narażonych na 4-chlorofenol przy produkcji barwników obserwowano objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego zarówno pod postacią zatruć ostrych, jak i przewlekłych (*Gurova 1964*).

W obserwowanych objawach ostrego zatrucia występowały podrażnienia błon śluzowych oraz porażenia układu nerwowego (zawroty i bóle głowy, zaburzenia oddychania, nudności i wymioty, utrata koordynacji ruchowej i drgawki). W jednym przypadku obserwowano powiększenie i bolesność wątroby.

U pracowników, u których rozpoznano przewlekłe zatrucia, objawy obejmowały bóle i zawroty głowy, osłabienie, nudności, zaburzenia snu (najczęściej senność, ale czasem bezsenność), drażliwość, częste zmiany nastroju i nagłe zmęczenia.

Podczas badań grupy 50 pracowników wykryto 15% przypadków neurastenii u badanych zatrudnionych w kontakcie z 4-chlorofenolem i tylko 9,4 i 5,4% przypadków u robotników bez kontaktu z 4-chlorofenolem. Wyniki te wskazują na wpływ 4-chlorofenolu na przewlekłe zmiany w funkcjonowaniu systemu nerwowego (*Gurova 1964*). Do badania funkcji ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego zastosowano metody fizjologiczne (próbę oziębienia i badanie labilności). Na podstawie otrzymanych wyników potwierdzono u osób narażonych na 4-chlorofenol zmniejszenie podstawowych reakcji tkanki nerwowej, a mianowicie jej wrażliwości i labilności. Przejawia się to w zaburzeniach funkcjonowania różnych części systemu nerwowego, w tym również ruchowych i czuciowych ośrodków nerwowych (*Gurova 1964*).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

U zwierząt 4-chlorofenol podawany drogą pokarmową, na skórę i inhalacyjnie wywoływał zatrucia ostre. Głównymi objawami były zaburzenia oddychania, drgawki, skurcze kloniczne i boczne ułożenie. Często występowały zabarwione wydzieliny z oczu i krew w moczu. Morfologiczne zmiany obejmowały przekrwienie narządów wewnętrznych, liczne mikro-i makrocybrocyny w mózgu, nerkach, płucach, wątrobie i

sercu (Gurova 1964). Wartości medialnych dawek/stężeń śmiertelnych 4-chlorofenolu u różnych zwierząt laboratoryjnych podano w tabeli 1.

Objawy ostrego zatrucia u zwierząt obserwowano po 4-godzinnym narażeniu na 4-chlorofenol o stężeniu $910 \div 1300 \text{ mg/m}^3$ oraz po 14 dniach od narażenia. Padnięcia zwierząt następowały po około 2 h narażenia do 1 h po zakończeniu narażenia, począwszy od narażenia na związek o stężeniu 910 mg/m^3 . Po narażeniu na związek o stężeniach 910 lub 950 mg/m^3 u zwierząt obserwowano: zamknięte powieki, rozszerzenie naczyń, wzmożenie oddechu, duszność, obniżoną reakcję na bodziec akustyczny, drgawki i pozycję leżącą. Po narażeniu na związek o największych stężeniach występowały: drgawki, zaburzenia równowagi, wzmożone pobudzenie i sinica. Objawy te znikwały po paru godzinach od przerwania narażenia. W czasie sekcji zwierząt, które przeżyły 14 dni po narażeniu, obserwowano krwiste wybroczyny w płucach. Wartość LC_{50} 4-chlorofenolu ustalono na poziomie 1010 mg/m^3 (Rhone... 1980).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek/stężeń śmiertelnych 4-chlorofenolu u zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD_{50} , mg/kg m.c.	Wartość LC_{50} , mg/m^3	Piśmiennictwo
Szczury	pokarmowa	670		<i>Deichmann</i> 1944
Szczury	pokarmowa	500		<i>Gurova</i> 1964
Szczury	dermalna	1500		<i>Gurova</i> 1964
Ssak	dermalna	1000		Higiena... (cyt. za RTECS 2005)
Szczury	dermalna	1000		Vrednie ... 1994
Szczury	dootrzewnowo	281		<i>Farquharson</i> i in. 1958
Szczury	podskórnie	1030		<i>Deichmann</i> 1944
Myszy	pokarmowa	$1373 \div 1422$		<i>Borzelleca</i> 1985
Szczury	inhalacyjna		1010	Rhone ...1980; 1988
Myszy	inhalacyjna		11	<i>Gurova</i> 1964
Szczury	inhalacyjna		$LC_0 = 20$	<i>Gurova</i> 1964

U szczurów narażanych inhalacyjnie na 4-chlorofenol przez 2 h obserwowano od narażenia na związek o stężeniu 13 mg/m^3 wzmożoną wrażliwość obwodowych nerwów czuciowych i zwiększone zużycie tlenu. Wartość LC_0 4-chlorofenolu ustalono na poziomie 20 mg/m^3 (*Gurova* 1964).

U myszy narażanych na 4-chlorofenol o stężeniu powyżej 2 mg/m^3 obserwowano zwiększone zużycie tlenu i zmniejszoną ogólną wytrzymałość (test pływania). Wartość LC_{50} ustalono na poziomie 11 mg/m^3 (*Gurova* 1964).

Szczurom szczepu Sprague-Dawley przez 2 tygodnie podawano dwa razy dziennie dożołądkowo 4-chlorofenol w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 0,32; 0,64; 1,28; 2,58; 5,2; 10,2 i 20,6 mg/kg m.c. Po dawce 0,64 mg/kg/dzień 4-chlorofenolu obserwowano maksymalny wzrost aktywacji enzymów wątrobowych (deme-tylaza mikrosomalna), włączając cytochrom P450 (290% wzrostu w porównaniu do zwierząt w grupie kontrolnej). Stężenia białek mikrosomalnych były również podwyż-

szone (*Phornchirasilp* i in. 1989a). Zmniejszenie stężeń wątrobowych białek mikrosomalnych i zawartości cytochromu P450 wystąpiło powyżej 2 tygodni trwania doświadczenia po dawkach powyżej 0,64 mg/kg/dzień. Na podstawie zmian obserwowanych u zwierząt po 8-tygodniowym narażeniu na dawkę 0,64 mg/kg/dzień 4-chlorofenolu dawkę tę przyjęto za wartość LOAEL (*Phornchirasilp* i in. 1989b).

W wyniku dodatkowych doświadczeń, w których 4-chlorofenol podawano dwa razy dziennie, zarówno po dwutygodniowym narażeniu na dawkę 2,58 mg/kg/dzień, jak i po 8-tygodniowym narażeniu na dawkę 0,64 mg/kg/dzień powstawały znaczące zmiany morfologiczne w strukturze komórek wątrobowych (piankowata cytoplazma oraz grupowanie się mitochondriów i siateczki endoplazmatycznej). Nie obserwowano zmian w wątrobach szczurów po dawce 1,28 mg/kg/dzień 4-chlorofenolu podawanej przez dwa tygodnie.

W podobnych doświadczeniach, po tych samych dawkach 4-chlorofenolu nie obserwowano względnego przyrostu masy wątroby, wzrostu aktywności mikrosomalnej 6-hydroksylazy oksazolaminy ani stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy. Wzrastały natomiast poziomy glukozy mierzone na czczo (*Phornchirasilp* i in. 1989a)

U zwierząt narażanych na 4-chlorofenol drgawki występowały jako objaw narażenia. Po dootrzewnowym podaniu 4-chlorofenolu drgawki miokloniczne lub konwulsyjne drgania grup mięśni wystąpiły po dawce 116 mg/kg m.c. (*Angel, Rogers* 1972). Pojedyncza dawka dożołądkowa 514 mg/kg wywoływała u myszy napady drgawek z natychmiastowym zgonem (*Phornchirasilp* i in. 1989b).

U królików dawki 4-chlorofenolu powyżej 300 mg/kg podane dożołądkowo powodowały wyczerpanie zwierząt i drgawki (*Spencer, Williams* 1950).

Królikom, świnkom morskim i szczurom podawano naskórnice 4-chlorofenol, obserwując miejscowe zmiany martwicze. Substancja wchłaniając się przez skórę, wywołuje skutki układowe (*Gurova* 1964). Wartość LD₅₀ 4-chlorofenolu po naniesieniu na skórę szczura wynosi 1000 mg/kg (Vrednie... 1994).

Bezpośrednia aplikacja 4-chlorofenolu na skórę królika w dawkach 242 ÷ 2000 mg/kg powodowała działanie żrące (rumień, obrzęk i odbarwienie), (*Rhodia* 1978).

Monochlorofenole wywołują szereg skutków po podaniu do rogówki królika, od niewielkiego przekrwienia do poważnego działania uszkodzenia wskutek działania żrącego związku. Królikom podawano do worka spojówkowego 1-procentowy roztwór 4-chlorofenolu (0,6 mg/kg), co powodowało widoczne lekkie przekrwienie. Po dawce 1,2 mg/kg powstawało silniejsze przekrwienie, miejscowe opuchnięcie, zmętnienie rogówki i wysięk. Największe nasilenie objawów obserwowano po 5 h narażenia, a zapalenie ustępowało po 96 h od zakończenia narażenia na 4-chlorofenol. 4-Chlorofenol powodował poważne uszkodzenie rogówki po narażeniu na związek o stosunkowo małym stężeniu (*Harrison, Madonia* 1971).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Inhalacyjne narażenie szczurów na 4-chlorofenol, 6 h dziennie przez 4 miesiące pozwoliło na ustalenie wartości minimalnego stężenia związku działającego na poziomie 2 mg/m³, które powodowało zmniejszenie masy ciała w ciągu pierwszego miesiąca, wzmożoną aktywność neuromięśniową oraz zmniejszenie ogólnej wytrzymałości. Badaniem patomorfologicznym stwierdzono niewielkiego stopnia przekrwienie narządów i zwłóknienie w przegrodach pęcherzyków płucnych.

Szczurom podawano drogą pokarmową 4-chlorofenol w dawkach: 0; 2; 10 oraz 50 mg/kg masy ciała raz dziennie przez 28 dni. Nie stwierdzono ani padnięć zwierząt, ani nie obserwowano objawów klinicznych narażenia w czasie trwania eksperymentu. Niewielkie zmniejszenie (4,4% w odniesieniu do zwierząt z grupy kontroli) masy ciała po dawce 50 mg/kg 4-chlorofenolu nie można było uznać za efekt toksyczny. Nie stwierdzono zmian hematologicznych i zmian biochemicznych we krwi. Badaniem makroskopowym i mikroskopowym nie stwierdzono zmian w narządach wewnętrznych. Również masa narządów nie uległa zmianie. Ustalono, że wartość NOAEL 4-chlorofenolu wynosi 50 mg/kg masy ciała (Rhone... 1988).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W standardowych badaniach oceny zwrotnych mutacji *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538 nie znajdowano zwiększonej liczby rewertantów (De Marini i in. 1990).

Brak efektu mutagennego w badaniach w warunkach in vivo wynika prawdopodobnie z szybkiego wydalania chlorofenoli z moczem (Borzelleca i in. 1985a).

Działanie rakotwórcze

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie doświadczalnych danych o rakotwórczości 4-chlorofenolu. IARC (1987) zaliczono chlorofenole do grupy o ograniczonych informacjach o rakotwórczości u ludzi (grupa 2B).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Badania zarodków szczura narażanych w warunkach in vitro wskazują, że chlorofenole mogą bezpośrednio wpływać na ich rozwój. Narażenie zarodków na działanie 4-chlorofenolu o stężeniu 6 mM powodowało znaczące zmniejszenie długości wieńca pośladków, liczby segmentów oraz zawartości DNA i protein (Mayura i in. 1991). Narażenie zarodków na 4-chlorofenol o stężeniu 195 ÷ 781 mM, oprócz wyżej wymienionych skutków, powodowało defekty strukturalne: brak zawiązków tylnych kończyn, niedorozwój pierwszego łuku oraz wady ogona (Oglesby i in. 1992).

Dane z badań przeprowadzonych w warunkach in vivo wskazują na niewielki wpływ 4-chlorofenolu na matki ciężarne i płody oraz brak działania teratogenego związku. Ocena genotoksyczności dała również negatywne wyniki. Grupy 6 do 13 samic szczurów szczepu Sprague-Dawley dostawały pojedyncze dawki 4-chlorofenolu: 333; 667 lub 1000 mg/kg w wodzie do picia w 11. dniu ciąży. Nie zauważono żadnych ujemnych skutków w rozmiarach czy masie miotu i masie potomstwa. Jedynym skutkiem po dawce 4-chlorofenolu wynoszącej 1000 mg/kg był przejściowy spadek masy ciała matek, dlatego za wartość NOAEL 4-chlorofenolu przyjęto dawkę na poziomie 667 mg/kg/dzień (Kavlock 1990).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Chlorofenole są słabymi kwasami i wykazują umiarkowanie dużą lipofilność, co w konsekwencji usposabia do szybkiego wchłaniania go w żołądku i w jelitach. Wyniki doświadczenia na zwierzętach dowodzą, że 4-chlorofenol wchłania się również przez płuca i przez skórę.

Spencer i Williams (1950) po podaniu *per os* królikom zawiesiny 4-chlorofenolu odzyskali 100% dawki w moczu, co wskazuje na szybkie i kompletne wchłanianie tego związku w przewodzie pokarmowym.

W badaniach w warunkach *in vitro* na ludzkim naskórku ustalono, że 4-chlorofenol o małych stężeniach łatwo przekracza barierę skórną. Współczynnik przenikania wynosi $6,1 \text{ cm min}^{-1} \cdot 10^4$ (*Roberts i in.* 1977). Związek ten uszkodza skórę, co objawia się wzrostem współczynnika przenikania roztworów wodnych o granicznym stężeniu 0,75% (w/v).

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na skórkach gryzoni dyfuzja 4-chlorofenolu wynosiła $87,4 \div 90,5\%$ podanej dawki w czasie 72 h, co wskazuje na szybką absorpcję (*Hughes i in.* 1993).

Metabolizm i wydalanie

Zarówno u zwierząt, jak i u ludzi sprzężanie 4-chlorofenolu z kwasem siarkowym lub glukuronowym jest główną drogą metabolizmu związku. Grupie 6 królików podawano drogą pokarmową pojedyncze dawki 4-chlorofenolu (171,3 mg/kg) emulgowanego w wodzie. Analizy próbek moczu po 24 h od podania związku wykazały, że 88,3% dawki wydaliło się jako glukuroniany, natomiast $12,8 \div 20,6\%$ jako eterosiarczany. Średnio 101,7% dawki wydaliło się w postaci glukuronianów i siarczanów (*Spencer, Williams* 1950; *Bray i in.* 1952a; 1952b).

Na podstawie wyników badań na królikach wykazano, że około $1,5 \div 4,5\%$ dawki 4-chlorofenolu wynoszącej 500 mg/kg wydalano się w postaci chlorokatecholi (*Azouz in.* 1953). Nie zauważono połączeń z kwasem merkapturowym.

Dostępne dane wskazują, że monochlorofenole podawane przez przewód pokarmowy są szybko resorbowane i wydalane z moczem w ciągu 24 h. Po podaniu królikom 4-chlorofenolu w dawkach $150 \div 450 \text{ mg/kg}$ wydalanie sprzężonych glukuronidów przez przewód pokarmowy miało charakter kinetyki pierwszego rzędu. Stała szybkości wydalania wynosiła $k = 0,41 \text{ h}^{-1}$ (*Bray i in.* 1952a).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Chlorofenole rozsprzęgają mitochondrialną fosforylację i hamują oddychanie komórkowe. Zdolność ta narasta wraz ze wzrostem chlorowania fenolu, a toksyczne objawy obejmują zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego z następowym przyspieszeniem oddychania, podwyższoną temperaturą ciała i podwyższonym ciśnieniem krwi, postępującym osłabieniem neuromięśniowym i sinicą. Ustalono, że działanie w tym względzie 4-chlorofenolu wynosi zaledwie 7% w porównaniu z tetrachlorofenolem (*Farquharson i in.* 1958; *Cascorbi, Ahlers* 1989; *Janik, Wolf* 1992; *Narasimhan i in.* 1992).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących interakcji chlorofenoli z innymi substancjami chemicznymi u zwierząt i ludzi.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Wydaje się, że zależność efektu hepatotoksycznego od dawki 4-chlorofenolu występowała w doświadczeniach na szczurach, którym podawano wzrastające dawki związku drogą pokarmową. Stosując następujące dawki: 0; 0,32; 0,64; 1,28; 2,58; 5,2; 10,2 i 20,6 mg/kg m.c. 4-chlorofenolu dwa razy dziennie przez dwa tygodnie i obserwując zmiany w hepatocytach w mikroskopie elektronowym, przyjęto za wartość NOAEL związku dawkę 1,28 mg/kg/dzień, a za wartość LOAEL 4-chlorofenolu dawkę 2,58 mg/kg/dzień.

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

Istniejące wartości NDS

Informacje o wartościach NDS w różnych państwach zamieszczono w tabeli 2.

Jak wynika z tabeli 2., wartość NDS 4-chlorofenolu w Polsce jest dwukrotnie większa od obowiązujących w innych państwach. To samo dotyczy wielkości narażenia krótkotrwałego STEL.

Tabela 2.

Wartości normatywów higienicznych 4-chlorofenolu w różnych państwach (RTECS 2005; ACGIH 2005; Czynniki... 2005; Rozporządzenie... 2002)

Państwo	Wartość NDS/TWA, mg/m ³	Wartość NSCh/STEL, mg/m ³	Uwagi/oznakowania
Polska	1	3	Sk, Ft ^a
Dania	0,5	–	Sk
Szwecja	0,5	1,5	Sk
Holandia	–	–	–
Niemcy	–	–	–
USA	–	–	–
Wielka Brytania	–	–	–

^aOznakowanie to nie ma swojego uzasadnienia w piśmiennictwie.

Objaśnienia: TWA – stężenie średnie ważone dla 8-godzinnego dnia i 40-godzinnego tygodnia pracy; STEL – poziom narażenia krótkotrwałego, który nie może występować częściej niż 4 razy w czasie zmiany roboczej; Sk – substancja wchłaniająca się przez nieuszkodzoną skórę; Ft – substancja działająca toksycznie na płód.

Podstawy proponowanej wartości NDS

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań przeprowadzonych na ludziach narażanych na 4-chlorofenol, które mogłyby stanowić podstawę do wyznaczenia wartości NDS związku. Za skutek krytyczny działania 4-chlorofenolu przyjęto działanie układowe. Przy ustalaniu normatywów higienicznych 4-chlorofenolu wzięto pod uwagę wyniki doświadczeń na zwierzętach. Zróżnicowane dawki pozwoliły wyznaczyć wartość LOAEL w 8-tygodniowym eksperymencie ostrym, w którym stwierdzono działanie hepatotoksyczne 4-chlorofenolu. Działanie hepatotoksyczne należy uznać za jedno z najbardziej istotnych kierunków działania toksycznego tej substancji (*Phornchirasilp* i in. 1989b).

Wychodząc z wartości LOAEL równej 0,64 mg/kg/dzień, obliczamy wartość NDS 4-chlorofenolu na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = 0,64 \cdot 70/A \cdot B \cdot C \cdot 10,$$

w którym:

- 70 kg, średnia masa ciała człowieka
- 10 m³/dzień, wentylacja płuc człowieka przy pracy średnio ciężkiej w czasie 8 h
- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania inną niż inhalacyjna
- $B = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
- $C = 2$, zastosowano wartość LOAEL zamiast wartości NOAEL.

Podstawiając wartości współczynników niepewności do wzoru, otrzymano wartość NDS:

$$0,64 \cdot 70/8 \cdot 10 = 0,56 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyprowadzenia wartości NDSch, niezbędnej ze względu na działanie drażniące 4-chlorofenolu, przyjęto równanie:

$$\begin{aligned} \log \text{NDSch} &= \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g \\ \text{NDSch} &= \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)}, \end{aligned}$$

w którym:

- $u(P) = 1,53$, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej
- S_g , standardowe geometryczne odchylenie w granicach 1,5 ÷ 2
- $\log S_g$, w granicach 0,18 ÷ 0,3.

Podstawiając wartości do wzoru, otrzymujemy:

$$\begin{aligned} \text{NDSch} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDS} &= 1,859 \cdot 0,56 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 0,56 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Wartość NDSch 4-chlorofenolu powinna mieścić się w przedziale 1,04 ÷ 1,6 mg/m³.

Obliczona w ten sposób wartość NDS jest prawie identyczna z wartościami ustalonymi w innych państwach. Proponuje się przyjęcie stężenia 0,5 mg/m³ za wartość

NDS 4-chlorofenolu, a za wartość NDSCh – stężenie 1,5 mg/m³. Ze względu na łatwość wchłaniania 4-chlorofenolu przez skórę wartość LD_{50s} wyznaczona dla ssaków i szczurów wynosi 1000 mg/kg, a ze względu na właściwości żrące związku zaproponowano oznakowanie go literami: „Sk” i „C”.

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

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

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby oraz gospodarka lipidowa.

Zakres badań okresowych

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

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby oraz gospodarka lipidowa.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

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

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby oraz gospodarka lipidowa.

Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy, wątroba, skóra i spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego i choroby przebiegające z zaburzeniami funkcji komórki wątrobowej oraz stany zapalne skóry.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2005) Guide to occupational exposure values. American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Angel A., Rogers K.J. (1972) An analysis of the convulsant activity of substituted benzenes in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* Feb.,21(2), 214-229.

Angerer J. i in. (1992a) Internal exposure to organic substances in a municipal waste incinerator. *Int. Arch. Occup. Environ Health.* 64(4), 265-273.

Angerer J. i in. (1992b) Waste incineration: Estimation of the workers internal exposure to PCB, PAH chlorophenols and other relevant agents. [W:] Vo-Dinh, Cammann K. International Conference on Monitoring of Toxic Chemicals and Biomarkers. Berlin, FRG, June 23-36, SPIE, 418-426.

Arrhenius E. i in. (1977) Disturbance of microsomal detoxication mechanisms in liver by chlorophenol pesticides. *Chem. Biol. Interact.* 18(1), 35-46.

Azouz W.M., Parke D.V., Williams R.T. (1953) Studies in detoxication. 51. The determination of catechols in urine, and the formation of catechols in rabbits receiving halogenobenzenes and other compounds: Dehydroxylation in vivo. *Biochem. J.* 55, 146-151.

Borzelleca J.F., Condie L.W., Hayes J.R. (1985a) Toxicological evaluation of selected chlorinated phenols. Proceedings of the Fifth Conference on Water Chlorination. Environmental Impact and Health Effects. Williamsburg, VA, June (1984), 331-343.

Borzelleca J.F. i in. (1985b) Acute toxicity of monochlorophenols, dichlorophenols and pentachlorophenol in the mouse. *Toxicol. Lett.* 29(1), 39-42.

Bray H.G. i in. (1952a) Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds. III. The conjugation of phenols with glucuronic acid. *Biochem. J.* 52(3), 416-9.

Bray H.G. i in. (1952b) Kinetic studies of the metabolism of foreign organic compounds. IV. The conjugation of phenols with sulphuric acid. *Biochem. J.* 52(3), 419-23.

Cascorbi I., Ahlers J. (1989) Correlation between the lipophilicity of substituted phenols and their inhibition of the Na⁺/K⁺-ATPase of Chinese hamster ovary cells. *Toxicology.* 2, 58(2), 197-210.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy – wartości dopuszczalne (2005) Praca zbiorowa pod redakcją D. Augustyńskiej i M. Pośniak. Warszawa, CIOP.

Dawydzik L. i in. (2001) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 r. Łódź, IMP.

CRC (1995) Handbook of chemistry and physics 1995-1996. 76th Ed. CRC Press Boca Raton, FL. 3-154.

DeMarini D.M., Brooks H.G., Parkes D.G. Jr. (1990) Induction of prophage lambda by chlorophenols. Environ. Mol. Mutagen. 15(1), 1-9.

Deichmann W.B., Keplinger M.L. (1981) Phenols and phenolic compounds [W:] Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3rd Ed. New York, Wiley. 2567-2627.

Farquharson M.E., Gage J.C., Northover J. (1958) The biological action of chlorophenols. Br. J. Pharmacol. Chemother. 13(1), 20-4.

Gigena i Sanitaria (1980) V.1. 45(10), 16 [cyt. za RTECS 2005].

Gurowa I. (1964) Hygienic characteristics of *p*-chlorophenol in the aniline dye industry. Gig. Sanit. 29(10), 10-99.

Hawley's Condensed chemical dictionary (1993) [Red.] R.J. Lewis. 12th Ed. Van Nostrand Reinhold Co. 270.

Harrison J.W., Madonia J.V. (1971) The toxicity of parachlorophenol. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 32(1), 90-9.

HSDB (2005) Hazardous Substances Data Bank. United States National Library of Medicine. TOXNET Toxicology Data Network.

Hughes M.F. i in. (1993) Comparative in vitro percutaneous absorption of *p*-substituted phenols through rat skin using static and flow-through. Toxicology in Vitro 7 (3), 221-227.

IARC (1987) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, World Health Organization 7, 154-156.

Janik F., Wolf H.U. (1992) The Ca(2+)-transport-ATPase of human erythrocytes as an in vitro toxicity test system-acute effects of some chlorinated compounds. J. Appl. Toxicol. 12(5), 351-8.

Kavlock R.J. (1990) Structure-activity relationships in the developmental toxicity of substituted phenols: in vivo effects. Teratology 41(1), 43-59.

Kusters E., Lauwerys R. (1990) Biological monitoring of exposure to monochlorobenzene. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 62(4), 329-31.

Mayura K. i in. (1991) Evaluation of the developmental toxicity of chlorinated phenols utilizing *Hydra attenuata* and postimplantation rat embryos in culture. Toxicol. Appl. Pharmacol. 108(2), 253-66.

Narasimhan T.R. i in. (1992) Effects of chlorinated phenols on rat embryonic and hepatic mitochondria oxidative phosphorylation. Environ. Toxicol. and Chemistry 11(6), 805-814.

Oglesby L.A. i in. (1992) In vitro embryotoxicity of a series of *para*-substituted phenols: structure, activity, and correlation with in vivo data. Teratology 45(1), 11-33.

Phornchirasilp S. i in. (1989a) Pharmacologic effects of 4-chlorophenol in rats: comparison to clofibrate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 191(2), 139-46.

Phornchirasilp S., DeSouza J.J., Feller D.R. (1989b) In vivo and in vitro studies of the hepatotoxic effects of 4-chlorophenol in mice. Biochem. Pharmacol. 38(6), 961-72.

Rhodia (1978) Skin corrosion test of *para*-chlorophenol in rabbits. Submitted to EPA by Rhone-Poulenc, TSCA 8ECP. Microfiche No. OTS0537521.

Roberts M.S., Anderson R.A., Swarbrick J. (1977) Permeability of human epidermis to phenolic compounds. J. Pharm. Pharmacol. 29(11), 677-83.

Rhone Poulenc (1980) Unpublished Report 2 Julie.

Rhone Poulenc (1988) Unpublished Report 15 Aug.

RTECS (2005) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (1993-2005). Cincinnati, Compiled by the National Institute for Occupational Safety and Health of the U.S. Department of Health and Human Services.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 217, poz. 1833 ze zm.; DzU 2005 r. nr 21, poz. 1769; DzU 2007 r. nr 161, poz. 1142.

Sithole B.B., Williams D.T. (1986) Halogenated phenols in water at forty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 69(5), 807-10.

Shin W.Y. i in. (1994) Chlorophenols and alkylphenols. A review and correlation of environmentally relevant properties nad fate in an evaluative environment. Chemosphere 29(6), 1155-1224.

*Spencer B., Williams R.T. (1950) Studies in detoxication; the metabolism of halogenobenzenes. A comparison of the glucuronic acid, ethereal sulphate and mercapturic acid conjugations of chloro-, bromo- and iodo-benzenes and of the *o*-, *m*- and *p*-chlorophenols. Biosynthesis of *o*-, *m*- and *p*-chlorophenylglucuronides. Biochem. J. 47(3), 279-84.*

Vrednie chemichescie veshstva, galogen I kislorod sodergashie organicheskie soedinia (1994) Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances. Chimia 245.

WHO (1989) Environmental Health Criteria 93. Chlorophenols other than pentachlorophenol. Geneva, World Health Organization.

TADEUSZ DUTKIEWICZ

4-Chlorophenol

A b s t r a c t

4-Chlorophenol is a white to straw-colored crystal (yellow or pink when impure) with a characteristic phenolic odor. Occupational exposure takes place during manufacturing 4-chlorophenol, chlorinating of phenols, pharmaceuticals and dyes production. It is corrosive in the case of skin or eye contact; the extent of tissue damage depends on the duration of contact. Eye contact can result in corneal damage or blindness. Skin contact can produce inflammation and blistering. Inhalation of dust will produce irritation to gastro-intestinal or respiratory tracts, characterized by burning, sneezing and coughing. Severe overexposure can produce lung damage, choking, unconsciousness or death. Inflammation of the eye is characterized by redness, watering, and itching. Skin inflammation is characterized by itching, scaling, reddening or, occasionally, blistering. IARC classifies 4-chlorophenol 2B (a possible carcinogen for human) by. Repeated or prolonged exposure to the substance can produce damage of target organs. The substance may be toxic to the liver, brain, gastrointestinal tract, upper respiratory tract and the central nervous system. MAC values have been based on hepatotoxic effects of 4-chlorophenol in rats. LOAEL of 0.64 mg/kg/day has been established in a subchronic experiment. The Expert Group for Chemical Agent established an 8-hour TWA value of 0.5 mg/m³ and a STEL value of 1.5 mg/m³.