

4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol)–frakcja wdychalna¹

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego²

*mgr inż. KATARZYNA KONIECZKO
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

NDS: 10 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 13.10.2010 r.

Na 65. posiedzeniu Komisji ds. NDS i NDN w dniu 21.12.2010 r. nie przyjęto proponowanej wartości NDS i odłożono dyskusję do czasu zdefiniowania frakcji aerozoli²

Data aktualizacji dokumentacji: 10.09.2011 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 28.10.2011

Słowa kluczowe: 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol), TBBC, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: 4,4'-thiobis(6-*tert*-butyl-3-methylphenol), 6,6'-di-*tert*-butyl-4,4'-thiodi-*m*-cresol, TBBC, occupational exposure, OEL.

¹ Frakcja wdychalna – frakcja aerozolu wnikająca przez nos i usta, która po zdeponowaniu w drogach oddechowych stwarza zagrożenie dla zdrowia.

Uwaga!

Definicja frakcji wdychalnej odpowiada definicji pyłu całkowitego.

Definicja frakcji respirabilnej odpowiada definicji pyłu respirabilnego.

Do pobierania próbek aerozoli frakcji wdychalnej, torakalnej oraz respirabilnej należy stosować przyrządy spełniające wymagania przyjętych definicji.

Do 2015 r. pobieranie próbek aerozoli w środowisku pracy może być również realizowane z zastosowaniem przyrządów stosowanych do pobierania próbek pyłu całkowitego oraz pyłu respirabilnego.

² Przyjęta przez Międzyresortową Komisję ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartość NDS 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) została skierowana w 2010 r. do ministra pracy i polityki społecznej (wniosek nr 83) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy

Metoda oznaczania stężenia 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) na stanowiskach pracy zostanie opublikowana w kwartalniku Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy nr 1(75) 2013.

Streszczenie

4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol), (TBBC) jest białym (czasami jasnoszarym lub jasnobrażowym) krystalicznym proszkiem o lekkim zapachu, charakterystycznym dla związków aromatycznych. Związek ma bardzo małą lotność ($6 \cdot 10^{-7}$ mm Hg w temp. 70 °C), praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie (0,08%). Ze względu na strukturę chemiczną jest zaliczany do sulfidów (tioeterów) oraz do podstawionych fenoli. 4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) otrzymuje się w reakcji 2-*tert*-butylo-5-metylofenolu z dichlorkiem siarki. Jest stosowany jako przeciwutleniacz, najczęściej stosuje się go jako dodatek do: poliolefin (polietylenu, polipropylenu), polimerów winylowych oraz do gumy. W Unii Europejskiej substancja ta nie została zaklasyfikowana urzędowo jako substancja stwarzająca zagrożenie, w związku z tym obowiązek klasyfikacji spoczywa na dostawcach.

4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) jest uważany za substancję drażniącą i uczulającą, chociaż wyniki przeprowadzonych badań na ludziach nie są jednoznaczne, a wyniki badań na zwierzętach wskazują na stosunkowo niewielki potencjał drażniący i uczulający tej substancji.

Wyniki 2-letniego badania 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) na gryzoniach przeprowadzonego w ramach programu National Toxicology Program (NTP) wskazują, że u szczurów krytycznym skutkiem działania tej substancji było działanie hepatotoksyczne. U zwierząt obserwowano również cechy anemii hemolitycznej.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) po podaniu dożołądkowym i na skórę wchłania się stosunkowo słabo, gromadzi się w wątrobie i w tkance tłuszczowej – przewlekłe narażenie na 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) może powodować kumu-

lację substancji w tych tkankach. W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych oceniających działanie rakotwórcze 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) na ludzi. Na podstawie wyników badań National Toxicology Program (NTP) wykazano brak działania rakotwórczego tej substancji. 4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) wykazuje także słabe działanie toksyczne na rozrodczość u samców gryzoni, prawdopodobnie przez skutek estrogeny. Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w większości dały wyniki ujemne.

Dostępne dane dotyczące działania drażniącego 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) nie pozwalają na ustalenie zależności dawka – skutek, dlatego zaproponowano przyjęcie za skutek krytyczny działanie hepatotoksyczne tej substancji. Za wartość NOAEL przyjęto dawkę 20 mg/kg m.c. wyznaczoną w 2-letnim eksperymencie na szczurach. Obliczona na tej podstawie wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wynosi 35 mg/m³. Ponieważ w środowisku pracy występuje narażenie na pył 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), dlatego proponuje się przyjęcie stężenia 10 mg/m³ za wartości NDS dla frakcji wdychalnej, jak w przypadku innych nietrujących pyłów przemysłowych. Na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości ustalenia wartości NDS dla frakcji respirabilnej. Zaproponowana wartość jest zgodna z wartościami stężeń dopuszczalnych w większości państw, w których ustalono normatywy higieniczne 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu). Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu).

Summary

4,4'-Thiobis(6-*tert*-butyl-3-methylphenol) is a white to light gray or tan powder with a slightly aromatic odor. It is insoluble in water (0.08%). Its volatility is low: $6 \cdot 10^{-7}$ mm Hg (70 °C). TBBC is used as antioxidant in polyethylenes, polypropylenes, vinyl polymers and synthetic rubbers. There is no harmonized classification and labeling of TBBC legally established in the EU. Some manufactures classify TBBC as irritant and skin sensitizer, although human data are ambiguous and animal data indicate a weak irritation or sensitization potential of this compound.

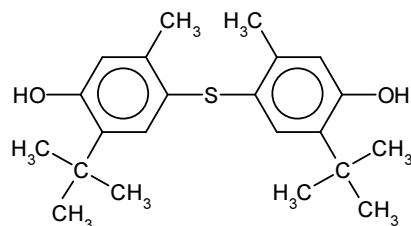
The critical effect of a long-term exposure to TBBC is hepatotoxicity and this effect was considered in setting exposure limits. A NOAEL value is 20 mg/kg bw based on a 2-year diet experiment on rats. After using uncertainty factors, a MAC (TWA) value of 35 mg/m³ was calculated. Because there is an exposure to TBBC dust in the working environment, a MAC (TWA) value of 10 mg/m³ for inhalable fraction of TBBC as for other non-toxic industrial dusts was suggested. There are no grounds for establishing STEL or BEI values.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC), (ChemIDplus... 2010; ESIS 2010):

- wzór sumaryczny $C_{22}H_{30}O_2S$
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna 4,4'-tiobis(2-*tert*-butylo-5-metylofenol)
- nazwa CAS 4,4'-thiobis(6-*tert*-butyl-*m*-cresol)
- numer CAS 96-69-5
- numer WE 202-525-2
- numer RTECS GP3150000
- synonimy: 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-*m*-krezol); 4,4'-tiobis[2-(1,1-dimetyloetylo)-5-metylofenol]; 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol); 1,1'-tio-bis(2-metylo-4-hydroksy-5-*tert*-butylobenzen); sulfid bis(5-*tert*-butylo-4-hydroksy-2-metylo-fenylo); TBBC
- nazwy handlowe: Sanotox, Santowhite Crystals, Santox, Sumilizer WX, Thioalkofen BM 4, Yoshinox S, Lowinox TBM-6.

4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) nie został zaklasyfikowany urzędowo w Unii Europejskiej. Nie został wymieniony w rozporządzeniu 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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm. rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009. Zgodnie z informacjami zawartymi w dostępnych kartach charakterystyki jeden z producentów

zaklasyfikował 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) jako substancję drażniącą (Xi) z przypisanym zwrotem R36/38 – „działa drażniąco na oczy i skórę”, uczulającą z przypisanym zwrotem R43 – „może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą” oraz niebezpieczną dla środowiska (N) z przypisanymi zwrotami R50-53 – „działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym” (Brenntag 2010). Inny producent zaklasyfikował substancję jedynie jako drażniącą, ale dodatkowo wskazał na jej działanie drażniące przez drogi oddechowe (Xi; R36/37/38), (Sigma-Aldrich... 2009).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC), (ACGIH 2001; RAPA 2001; Brenntag 2010; GESTIS 2010; HSDB 2010; NIOSH 2010):

- masa cząsteczkowa 358,6
- temperatura topnienia 150 °C
- temperatura zapłonu 215 °C
- gęstość właściwa 1,1 g/cm³ (w temp. 25 °C)
- prężność par $6 \cdot 10^{-7}$ mmHg (w temp. 70 °C)
- dolna granica wybuchowości 30 g/m³
- log współczynnika podziału oktanol-woda (log Kow) 8,24 (obliczony teoretycznie).

4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) jest w temperaturze pokojowej ciałem stałym występującym w formie białego, czasami jasnoszarego lub jasnobrązowego krystalicznego proszku o lekkim zapachu, charakterystycznym dla związków aromatycznych. 4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) jest palny, a jego pyły w powietrzu mogą tworzyć wybuchowe mieszaniny. Jest rozpuszczalny w metanolu (79%), acetonie (20%) oraz w mniejszym stopniu w benzenie (5%). Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie (0,08%). Ze względu na strukturę chemiczną jest zaliczany do sulfidów (tioeterów) oraz do podstawionych fenoli. Zgodnie z infor-

macją zawartą w karcie charakterystyki sporządzoną przez jednego z producentów substancja ulega rozkładowi w temperaturze około 300 °C.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol), (TBBC) otrzymuje się w reakcji 2-*tert*-butylo-5-metylofenolu z dichlorkiem siarki. Związek jest stosowany w tworzywach sztucznych jako przeciwutleniacz. Najczęściej stosuje się go jako dodatek do: poliolefin (polietylenu, polipropylenu), polimerów winylowych oraz do gumy (NTP 1994; ACGIH 2001; HSDB 2010).

Zgodnie z informacjami Institute of Health and Consumer Protection (d. Europejskie Biuro Chemiczne) 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) we Wspólnocie Europejskiej jest uznany za produkt niskotonażowy (LPV), tzn. jego produkcja wynosi 10 ÷ 1000 t rocznie przez jeden podmiot gospodarczy (ESIS 2010). W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji ani o liczbie narażonych pracowników, ani o wielkości narażenia w przemyśle w Polsce. Jedyna informacja o liczbie narażonych na 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) pracowników pochodzi z lat 80. z USA – liczbę narażonych pracowników oszacowano tam na około 12 tysięcy osób (NTP 1994).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre i przedłużone

Pierwsze doniesienia wskazujące na działanie drażniące i alergenne 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) u ludzi narażonych zawodowo pochodzą z początku lat 50. Testy płatkowe na ochotnikach z 25-procentowym roztworem 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) potwierdziły działanie drażniące na skórę i uczulające tej substancji. U 20% badanych osób stwierdzono reakcje świadczące o działaniu drażniącym substancji, a u 7% obserwowano reakcje alergiczne na skórze – w trójstopniowej skali działanie drażniące na skórę oszacowano jako umiarkowane, a działanie uczulające jako słabe (Malette, von Haam 1952).

Późniejsze doniesienia dotyczące działania alergizującego 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) są niejednoznaczne, co prawdopodobnie jest przyczyną wspomnianych różnic w klasyfikacji tej substancji przez różnych producentów. W raporcie The Rubber and Plastic Additives Panel of the American Chemistry Council są cytowane dwa badania, których wyniki wskazują na brak działania drażniącego i uczulającego związku. Pierwsze z nich zostało przeprowadzone w 1966 r. na 50 ochotnikach, którym substancję (nie podano wielkości stężenia) nakładano na skórę trzykrotnie (po 24-godzinnej przerwie od pierwszej aplikacji, a następnie po 2 tygodniach) i nie obserwowano ani żadnego działania drażniącego substancji na skórę, ani objawów alergicznych. Przeprowadzone w 1999 r. w Japonii testy płatkowe u

osób, u których wystąpiło kontaktowe zapalenie skóry i reakcje alergiczne w wyniku kontaktu z wyrobami gumowymi, nie wykazały dodatnich reakcji na 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) o stężeniach: 0,1-; 1- i 10-procentowych (nie podano liczby osób narażonych), (RAPA 2001). Rich i in. (1991) opisali dwa przypadki wystąpienia alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w wyniku kontaktu z rękawicami gumowymi, w których zastosowano 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) jako przeciwutleniacz. Wyniki testów płatkowych potwierdziły w obu przypadkach wrażliwość na 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol). U 48-letniej pomocnicy pielęgniarki zmiany wystąpiły na: grzbietowej części dłoni, przedramionach, szyi i policzkach. Początkowo reakcję przypisano wystąpieniu fotouczulenia, a zapalenie skóry ustąpiło w okresie, kiedy pracownica nie wykonywała pracy. Po powrocie do pracy ponownie wystąpiły reakcje uczuleniowe, w związku z czym przeprowadzono testy płatkowe z wykorzystaniem materiałów, z których są wykonane różne rodzaje rękawic, a także kilku alergenów charakterystycznych dla mieszanek gumowych. Testy płatkowe wykazały pozytywną reakcję na materiał rękawic, w których zastosowano 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) oraz na sam związek, natomiast w testach na materiały rękawic innych marek oraz na wybrane substancje uczulające stosowane w mieszankach gumowych (np. BHA, BHT, tiuram, merkaptobenzotiazol) wyniki były negatywne. Po zmianie rękawic na winylowe zapalenie skóry ustąpiło. U 53-letniej kobiety alergiczne zapalenie skóry zaobserwowano

po wizycie u dentysty, zmiany wystąpiły na twarzy (objęły policzki i okolice ust) i ustąpiły po 5 dniach, jednak ponownie pojawiły się po kolejnych wizytach u stomatologa. Przeprowadzono testy płatkowe na rutynowe alergeny występujące w gumie i materiałach, z których wykonane są rękawice 10 różnych marek oraz alergeny związane z prowadzonym leczeniem stomatologicznym. Pozytywne wyniki uzyskano w przypadku m.in. TBBC oraz materiału rękawic zawierających TBBC, które były stosowane w gabinecie stomatologicznym. U żadnej z opisanych osób wcześniej nie obserwowano: egzemy, kataru siennego ani astmy (Rich i in. 1991). Myers i in. (2007) opisali przypadek

wystąpienia reakcji alergicznej u 48-letniej kobiety, u której ze względu na zdiagnozowane wcześniej uczulenie na lateks zastosowano po operacji nielateksowy opatrunek chirurgiczny. Po 36 h w miejscu kontaktu z opatrunkiem wystąpiło zaczerwienienie i swędzenie, po następnych 48 h pojawiły się pęcherze, a pacjentka skarżyła się także na dreszcze. Objawy ustąpiły po podaniu sterydów. Nie zidentyfikowano jednoznacznie czynnika przyczynowego opisanej reakcji alergicznej, ale analiza składu opatrunku wykazała obecność trzech potencjalnych alergenów: 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu), 6-tert-butylo-m-krezolu (BC) i 2,4-di-tert-butylofenolu (BP).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Mediany dawek śmiertelnych 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) zestawiono w tabeli 1. Substancja nie spełnia kryteriów klasyfikacji ustalonych dla toksyczności ostrej po podaniu drogą pokarmową lub dermalną przyjętych w państwach Unii Europejskiej ($DL_{50} > 2000$ mg/kg m.c.). Podanie 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu), zarówno *per os*, jak i na skórę powodowało: zmniejszone łaknienie, spadek aktywności oraz osłabienie zwierząt. U zwierząt, które przeży-

ły narażenie, objawy te ustępowały po 3 ÷ 7 dniach od podania substancji (RAPA 2001). W innym badaniu dominującym objawem po podaniu dożołądkowym dużych dawek 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu) była biegunka (NTP 1994). Na podstawie wyników badań sekcyjnych potwierdzono miejscowe działanie drażniące substancji na błony śluzowe przewodu pokarmowego, a ponadto obserwowano: przekrwienie wątroby, przekrwienie płuc oraz nierównomierne zabarwienie nerek (Malette, von Haam 1952; Birnbaum i in. 1983; NTP 1994; RAPA 2001).

Tabela 1.

Wartości median dawek śmiertelnych 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu), (TBBC)

| Gatunek zwierząt | Droga podania | Wielkość DL_{50} , mg/kg m.c. | Piśmiennictwo |
|-----------------------|---------------|---------------------------------|---|
| Szczur | dożołądkowa | 2345 | McCormick 1972; Takahashi 1975 |
| Szczur Sprague-Dawley | dożołądkowa | 4150 6900 | RAPA 2001 TDC meeting 1985 (cyt. za Birnbaum, Heaney 1987) |
| Szczur | dożołądkowa | 3200 | McCormick 1972 Takahashi 1975 |
| Królik | dermalna | > 1260 | TDC meeting 1985 (cyt. za Birnbaum, Heaney 1987) |
| Królik | dermalna | > 5100 | RAPA 2001 |
| Królik | dootrzewnowa | 50 | Doull i in. 1962 |

Birnbaum i in. (1983) podawali 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenol) jednorazowo szczurom Fisher 344/N zgłębnikiem do żołądka w dawkach: 5; 50; 150 lub 500 mg/kg m.c., przy zastosowaniu różnych nośników substancji (mieszanina Emul-

phoru z etanolem, olej kukurydziany). Wraz ze zwiększeniem dawki obserwowano zwiększenie ilości 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu) pozostającego w żołądku, błona śluzowa żołądka była zaczerwieniona i podrażniona, a badanie histopato-

logiczne wykazało: niewielki stan zapalny, przekrwienie, krwawienie i nadżerki. Zmiany te nie występowały po podaniu samych nośników, natomiast były widoczne już po godzinie od podania 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (Birnbau i in. 1983).

Szczurom szczepu F344/N (po 10 samców i samic w grupie) przez 15 dni podawano z paszą 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) o stężeniach: 1000; 2500; 5000; 10 000 lub 25 000 ppm. Stężeniom 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w paszy wynoszącym: 1000; 2500; 5000 lub 10 000 ppm odpowiadają dawki: 95; 235; 335; 365 mg/kg m.c./dzień w przypadku samców oraz 85; 220; 325 i 270 mg/kg m.c./dzień w przypadku samic – autorzy nie obliczali średniej dawki odpowiadającej stężeniu 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w paszy 25 000 ppm ze względu na wczesne padnięcie wszystkich zwierząt w grupie. W grupie, której podawano paszę o stężeniu 10 000 ppm 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) padły trzy samce i cztery samice, a u pozostałych zwierząt zaobserwowano znaczny spadek masy ciała. Także zwierzęta w grupie otrzymującej dawki 5000 ppm miały istotnie mniejszą masę ciała od szczurów z grupy kontrolnej. Należy podkreślić, że we wszystkich trzech grupach szczurów otrzymujących największe dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) zmniejszyło się znacznie spożycie paszy, a u zwierząt wystąpiła biegunka. Głównym skutkiem podawania 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) o stężeniu 10 000 ppm w paszy była martwica brodawek i kanalików nerkowych, obserwowano także ogniska martwicy i nadżerki części gruczołowej żołądka. Odnotowano również zmiany w: grasicy, śledzionie i szpiku kostnym, ale uznano, że ich przyczyną było ogólne osłabienie i niedożywienie organizmu (NTP 1994).

Myszom szczepu B6C3F₁ (po 10 samców i samic w grupie) przez 15 dni podawano 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) z paszą o stężeniach: 1000; 2500; 5000; 10 000 lub 25 000 ppm. Stężeniom 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w paszy wynoszącym: 1000; 2500 lub 5000 ppm odpowiadają dawki: 285; 585 i 475 mg/kg m.c./dzień (w przypadku samców) oraz 360; 950 i 1030 mg/kg m.c./dzień (w przypadku samic) – autorzy nie obliczali średnich dawek odpowiadających stężeniom 10 000 i 25 000 ppm 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w paszy, ze względu na padnięcie wszystkich zwierząt w tych grupach. W grupie, której podawano paszę o stężeniu

5000 ppm 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), padło 8 samców i 8 samic, a u pozostałych zwierząt zaobserwowano znaczny spadek masy ciała. We wszystkich trzech grupach myszy otrzymujących największe dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) zmniejszyło się znacznie spożycie paszy, a u zwierząt obserwowano biegunkę. Samice z grupy otrzymującej dawkę 2500 ppm miały istotnie mniejszą masę ciała od samic z grupy kontrolnej. Głównym skutkiem podawania 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) o stężeniu 5000 ppm w paszy była martwica kanalików nerkowych, którą stwierdzono u 8 samców i u 3 samic w tej grupie. W tkankach limfatycznych stwierdzono zmniejszenie utkania limfatycznego u zwierząt z grupy otrzymującej dawkę 5000 ppm – autorzy uznali, że jest to skutek ogólnego osłabienia i niedożywienia organizmu (NTP 1994).

Munson i in. (1988) podawali myszom B6C3F₁ samicom dawki: 10; 100 lub 200 mg/kg m.c./dzień 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) zgłębnikiem przez 14 dni. Odnotowano zmiany parametrów związanych z układem immunologicznym w grupie zwierząt, którym podawano największą dawkę, we krwi stwierdzono wzrost liczby leukocytów o 41% (w tym limfocytów o 31, a neutrofilii o 177%), a w szpiku kostnym wzrost liczby komórek prekursorowych o 30%, w tym komórek prekursorowych układu makrofagowego o 28%, a układu granulocytarno-monocytnego o 20%. We wszystkich grupach narażanych zwierząt stwierdzono zależny od wielkości dawki: wzrost bezwzględnej masy wątroby i śledziony, wzrost poziomu cytochromu P-450 i protein mikrosomalnych w wątrobie, a także zwiększoną aktywność hydroksylazy anilinowej i demetylasy aminopirynowej. U zwierząt, którym podawano największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), wyniki badań histopatologicznych wątroby wykazały: ogniska zwyrodnienia wodniczkowego o niewielkim nasileniu, słabe zmiany zapalne i niewielki wzrost liczby komórek Browicza-Kupffera.

W testach na królikach przeprowadzonych w 1973 r. przez jednego z producentów w USA 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) nie działał drażniąco na skórę (po 24 h narażenia wystąpiło jedynie bardzo słabe zaczerwienienie, a nie obserwowano obrzęku). Działanie drażniące substancji na oczy oceniono jako słabe, a wszelkie objawy z nim związane ustępowały całkowicie w ciągu 72 h (RAPA 2001). Inni producenci klasyfikują jednak 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) jako sub-

stancję działającą drażniąco na skórę i na oczy, a niektórzy także na drogi oddechowe (Sigma-Aldrich... 2009; Brenntag 2010; NJDHSS 2010), lecz nie są dostępne badania stanowiące podstawę takiej klasyfikacji.

Test LLNA, przeprowadzony na samicach myszy BALB/c, potwierdził słabe działanie uczulające 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu) – LC3 wynosiło 0,23% (Myers i in. 2007).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W ramach badań NTP przeprowadzono 13-tygodniowe i 2-letnie badania na gryzoniach, którym podawano 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenol), (TBBC) z paszą. Wyniki opisanych poniżej badań NTP zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wyniki badań 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) przeprowadzonych na szczurach i myszach w warunkach narażenia przewlekłego i podprzewlekłego (NTP 1994)

| Gatunek, płeć, (liczba zwierząt w grupie) | Dawka TBBC, mg/kg m.c./dzień (stężenie w paszy, ppm) | Czas narażenia | Skutki narażenia |
|---|--|----------------|---|
| Badania podprzewlekłe | | | |
| Szczur F344/N, samce, (10) | 15 (250) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Szczur F344/N, samce, (10) | 30 (500) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Szczur F344/N, samce, (10) | 60 (1000) | 13 tyg. | spadek hematokrytu, stężenia hemoglobiny oraz średniej objętości erytrocytów (MCV) |
| Szczur F344/N, samce (10) | 165 (2500) | 13 tyg. | spadek hematokrytu, stężenia hemoglobiny oraz średniej objętości erytrocytów (MCV); wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i fosfatazy alkalicznej w surowicy; rozrost komórek Browicza-Kupffera, rozrost nabłonka dróg żółciowych, martwica hepatocytów; wzrost wielkości i liczby makrofagów w krezkowych węzłach limfatycznych; zwyrodnienie i nierównomierne zabarwienie komórek nabłonka kanalików nerkowych |
| Szczur F344/N, samce (10) | 315 (5000) | 13 tyg. | zmniejszenie spożycia paszy; biegunka (od 64. dnia doświadczenia); zmniejszenie średniej masy ciała (o 40% w stosunku do grupy kontrolnej); wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i fosfatazy alkalicznej w surowicy; spadek hematokrytu, stężenia hemoglobiny oraz średniej objętości erytrocytów (MCV); rozrost komórek Browicza-Kupffera, rozrost nabłonka dróg żółciowych, martwica hepatocytów, powiększenie hepatocytów w centralnej części zrazików wątrobowych; wzrost wielkości i liczby makrofagów w krezkowych węzłach limfatycznych; zwyrodnienie i nierównomierne zabarwienie komórek nabłonka kanalików nerkowych oraz martwica |
| Szczur F344/N, samice (10) | 15 (250) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Szczur F344/N, samice (10) | 35 (500) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Szczur F344/N, samice (10) | 70 (1000) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Szczur F344/N, samice (10) | 170 (2500) | 13 tyg. | wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy; rozrost komórek Browicza-Kupffera, rozrost nabłonka dróg żółciowych, martwica hepatocytów; wzrost wielkości i liczby makrofagów w krezkowych węzłach limfatycznych; zwyrodnienie i nierównomierne zabarwienie komórek nabłonka kanalików nerkowych |

cd. tab. 2.

| Gatunek, płeć, (liczba zwierząt w grupie) | Dawka TBBC, mg/kg m.c./dzień (stężenie w paszy, ppm) | Czas narażenia | Skutki narażenia |
|---|--|----------------|--|
| Szczur F344/N, samice (10) | 325 (5000) | 13 tyg. | zmniejszenie spożycia paszy; spadek średniej masy ciała (o 27% w stosunku do grupy kontrolnej); biegunka (od 57. dnia doświadczenia); wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby; wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i niewielki wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy; zmniejszenie średniej objętości erytrocytów (MCV); rozrost komórek Browicza-Kupffera, rozrost nabłonka dróg żółciowych, martwica hepatocytów, powiększenie hepatocytów w centralnej części zrazików wątrobowych; wzrost wielkości i liczby makrofagów w krezkowych węzłach limfatycznych; zwyrodnienie i nierównomierne zabarwienie komórek nabłonka kanalików nerkowych oraz martwica |
| Mysz B6C3F ₁ , samce (10) | 15 (100) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Mysz B6C3F ₁ , samce (10) | 30 (250) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Mysz B6C3F ₁ , samce (10) | 65 (500) | 13 tyg. | wzrost bezwzględnej i względnej masy śledziony |
| Mysz B6C3F ₁ , samce (10) | 145 (1000) | 13 tyg. | wzrost bezwzględnej i względnej masy śledziony; zmniejszenie liczby czerwonych krwinek oraz hematokrytu |
| Mysz B6C3F ₁ , samce (10) | 345 (2500) | 13 tyg. | zmniejszenie średniej masy w stosunku do grupy kontrolnej; zmniejszenie spożycia paszy o 24% (tylko w 3. tyg.) wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby i śledziony; zmniejszenie liczby erytrocytów i ich średniej objętości (MCV), hematokrytu i stężenia hemoglobiny; rozrost komórek Browicza-Kupffera, rozrost wewnątrzwątrobowych przewodników żółciowych; zwiększenie wielkości i liczby makrofagów w krezkowych węzłach chłonnych |
| Mysz B6C3F ₁ , samice (10) | 10 (100) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Mysz B6C3F ₁ , samice (10) | 35 (250) | 13 tyg. | bez zmian w badanych parametrach |
| Mysz B6C3F ₁ , samice (10) | 60 (500) | 13 tyg. | zmniejszenie średniej masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej |
| Mysz B6C3F ₁ , samice (10) | 165 (1000) | 13 tyg. | zmniejszenie średniej masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej; zmniejszenie liczby czerwonych krwinek oraz hematokrytu |
| Mysz B6C3F ₁ , samice (10) | 340 (2500) | 13 tyg. | zmniejszenie średniej masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej; zmniejszenie spożycia paszy o 27%; wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby i śledziony; zmniejszenie liczby erytrocytów i ich średniej objętości (MCV), hematokrytu i stężenia hemoglobiny; rozrost komórek Browicza-Kupffera, rozrost wewnątrzwątrobowych przewodników żółciowych; zwiększenie wielkości i liczby makrofagów w krezkowych węzłach chłonnych |
| Badania przewlekłe | | | |
| Szczur F344/N, samce (115) | 20 (500) | 2 lata | bez zmian w badanych parametrach |
| Szczur F344/N, samce (115) | 40 (1000) | 2 lata | wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej (tylko w badaniu po 15 mies.); wzrost liczby ognisk komórek amfochłonnych (istotny statystycznie); umiarkowany wzrost odsetka zwierząt z wakuolizacją cytoplazmatyczną hepatocytów |

cd. tab. 2.

| Gatunek, płeć, (liczba zwierząt w grupie) | Dawka TBBC, mg/kg m.c./dzień (stężenie w paszy, ppm) | Czas narażenia | Skutki narażenia |
|---|--|----------------|--|
| Szczur F344/N, samce (115) | 100 (2500) | 2 lata | nieznaczne zmniejszenie średniej masy ciała; wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i dehydrogenazy sorbitolowej; wzrost odsetka zwierząt z rozrostem komórek Browicza-Kupffera oraz z wakuolizacją cytoplazmatyczną hepatocytów (istotny po 15 mies., umiarkowany po zakończeniu eksperymentu); wzrost liczby ognisk hepatocytów o zasadochłonnej cytoplazmie (po 15 mies.) i ognisk komórek amfochłonnych po 2 latach |
| Szczur F344/N, samice (75) | 20 (500) | 2 lata | bez zmian w badanych parametrach |
| Szczur F344/N, samice (75) | 45 (1000) | 2 lata | bez zmian w badanych parametrach |
| Szczur F344/N, samice (75) | 120 (2500) | 2 lata | zmniejszenie średniej masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej (o 14% w 65. tyg. badania, o 6% po zakończeniu eksperymentu); wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i dehydrogenazy sorbitolowej; wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby (w badaniu wykonanym po 15 miesiącach); wzrost odsetka zwierząt z rozrostem komórek Browicza-Kupffera, wakuolizacją cytoplazmatyczną hepatocytów i zwiększeniem liczby ognisk komórek amfochłonnych; zwiększenie liczby przypadków stłuszczenia komórek wątrobowych |
| Mysz B6C3F ₁ , samce (80) | 30 (250) | 2 lata | wzrost poziomu bilirubiny w stosunku do grupy kontrolnej po 9 i 15 miesiącach eksperymentu |
| Mysz B6C3F ₁ , samce (80) | 60 (500) | 2 lata | wzrost poziomu bilirubiny w stosunku do grupy kontrolnej po 9 i 15 miesiącach eksperymentu |
| Mysz B6C3F ₁ , samce (80) | 145 (1000) | 2 lata | zmniejszenie średniej masy ciała (o 8% w stosunku do grupy kontrolnej); wzrost poziomu bilirubiny w stosunku do grupy kontrolnej po 9 i 15 miesiącach eksperymentu; zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, hematokrytu i stężenia hemoglobiny po 15 miesiącach eksperymentu; wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy po 3 i 9 miesiącach |
| Mysz B6C3F ₁ , samice (80) | 45 (250) | 2 lata | zmniejszenie średniej masy ciała (o 8% w stosunku do grupy kontrolnej) |
| Mysz B6C3F ₁ , samice (80) | 110 (500) | 2 lata | zmniejszenie średniej masy ciała (o 9% w stosunku do grupy kontrolnej) |
| Mysz B6C3F ₁ , samice (80) | 255 (1000) | 2 lata | zmniejszenie średniej masy ciała (o 18% w stosunku do grupy kontrolnej); wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy po 9 miesiącach eksperymentu |

Szczurom szczepu F344/N (po 10 samców i 10 samic w grupie) podawano przez 13 tygodni 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol), (TBBC) z paszą o stężeniach: 250; 500; 1000; 2500 lub 5000 ppm. Autorzy obliczyli przybliżone dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) odpowiadające wymienionym stężeniom. Wynoszą one odpowiednio: 15; 30; 60; 165 i 315 mg TBBC/kg m.c./dzień w przypadku samców oraz w przypadku samic: 15; 35; 70; 170 i 325 mg TBBC/kg m.c./dzień. Wszystkie zwierzęta przeżyły do końca doświadczenia (NTP 1994).

Hematokryt i stężenie hemoglobiny oraz średnia objętość erytrocytów (MCV) były istotnie mniejsze u samców, którym podawano paszę zawierającą: 1000; 2500 i 5000 ppm 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), natomiast u samic narażanych na największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) zaobserwowano statystycznie istotnie mniejszą średnią objętość erytrocytów (MCV), (NTP 1994).

W grupach zwierząt żywionych paszą zawierającą 5000 lub 2500 ppm TBBC/kg zmierzono istotnie większą aktywność aminotransferazy alaninowej

w surowicy u szczurów obu płci oraz fosfatazy alkalicznej u samców. Na podstawie wyników badania histopatologicznego wykazano zmiany w wątrobie i w nerkach u zwierząt obu płci narażanych na dwie największe dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) – rozrost komórek Browicza-Kupffera, rozrost nabłonka dróg żółciowych, martwicę hepatocytów, zwyrodnienie i nierównomierne zabarwienie komórek nabłonka kanalików w korze nerkowej. Zaobserwowano wzrost zarówno wielkości, jak i liczby makrofagów w krezkowych węzłach limfatycznych po największej dawce. Skutek ten był mniej nasilony w grupach otrzymujących dawki 2500 ppm, lecz również widoczny (NTP 1994).

U narażanych zwierząt zaobserwowano ponadto zależne od wielkości dawki istotne statystycznie zwiększenie siły uchwytu kończyn przednich i tylnych (NTP 1994).

W badaniu 2-letnim szczurom szczepu F344/N podawano paszę z 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolem), (TBBC) o stężeniach: 500; 1000 lub 2500 ppm. W każdej grupie badanej i w grupie kontrolnej było 115 samców i 75 samic. Uwzględniając dzienne spożycie paszy, przeliczono, podane wcześniej, stężenia w paszy na średnią dawkę dzienną 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), która wynosiła odpowiednio: 20; 40 i 100 mg/kg m.c./dzień w przypadku samców oraz w przypadku samic: 20; 45 i 120 mg/kg m.c./dzień. Spożycie paszy, ogólny stan zdrowia oraz liczba zwierząt w grupach badanych, które przeżyły 2 lata badań, były podobne do tych, jakie obserwowano w grupie kontrolnej (NTP 1994).

Badania hematologiczne i biochemiczne oraz badania moczu u 15 samców i 15 samic z każdej grupy wykonano po : 3, 9 i 15 miesiącach. Po 15 miesiącach przebadano dodatkową grupę składającą się z 10 samców i 10 samic z grupy zwierząt otrzymującej największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), a także u tych zwierząt przeprowadzono badanie histopatologiczne. Na podstawie wyników badań hematologicznych wykazano pewne statystycznie istotne zmiany w badanych grupach zwierząt. Autorzy badań podkreślali jednak niespójność uzyskanych wyników w odniesieniu do dawki oraz czasu narażenia. U samców otrzymujących dwie największe dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) po 15 miesiącach eksperymentu odnotowano nieznaczny, lecz istotny statystycznie spadek: hematokrytu, stężenia hemoglobiny i liczby czerwonych krwinek, ale jedynie w jednej z dwóch

przebadanych grup zwierząt. U samic z grupy otrzymującej największą dawkę odnotowano istotny spadek hematokrytu i stężenia hemoglobiny po 9 miesiącach eksperymentu, a ponadto średnia zawartość hemoglobiny w erytrocytach była statystycznie mniejsza w grupie samic zbadanych po 9 miesiącach oraz w obu grupach zbadanych po 15 miesiącach. U zwierząt obu płci narażanych na największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) liczba płytek krwi była nieznacznie, ale statystycznie istotnie większa w grupach zwierząt zbadanych po 3 i 9 miesiącach eksperymentu oraz w jednej z grup samców i jednej z grup samic zbadanych po 15 miesiącach. Aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i dehydrogenazy sorbitolowej w surowicy były istotnie większe w porównaniu z wynikami zwierząt z grupy kontrolnej u samców narażanych na największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w grupach zwierząt zbadanych po: 3, 9 i 15 miesiącach. U samców otrzymujących 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) o stężeniu 1000 ppm aktywność fosfatazy alkalicznej była ponadto większa w obu grupach zbadanych po 15 miesiącach. U samic narażanych na największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) odnotowano istotnie większą aktywność aminotransferazy alaninowej i dehydrogenazy sorbitolowej po: 3, 9 i 15 miesiącach (NTP 1994).

W grupie samców narażanych na największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) zarówno w badaniach histopatologicznych przeprowadzonych po 15 miesiącach u 10 samców i 10 samic z każdej grupy, jak i po zakończeniu eksperymentu, odnotowano statystycznie istotny wzrost odsetka zwierząt, u których stwierdzono rozrost komórek Browicza-Kupffera. Odsetek zwierząt z wakuolizacją hepatocytów był istotnie większy po 15 miesiącach, natomiast po zakończeniu eksperymentu obserwowano jedynie umiarkowaną wakuolizację. U samców zbadanych po 15 miesiącach zaobserwowano także statystycznie istotny wzrost liczby ognisk hepatocytów o zasadochłonnej cytoplazmie, a po zakończeniu eksperymentu – ognisk komórek o mieszanej barwnikochłonności. W grupie samców otrzymujących paszę z dodatkiem 1000 ppm 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) po zakończeniu eksperymentu liczba ognisk komórek amfochłonnych była istotnie większa, a odsetek zwierząt z wakuolizacją hepatocytów umiarkowanie zwiększony. Samice narażane na największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) przebada-

ne po 15 miesiącach miały istotnie większą masę wątroby niż samice z grupy kontrolnej. Zarówno po 15 miesiącach, jak i po zakończeniu eksperymentu w tej grupie samic odnotowano statystycznie istotny wzrost: odsetka zwierząt z rozrostem komórek Browicza-Kupffera, wakuolizacją cytoplazmatyczną hepatocytów oraz liczby ognisk komórek amfocłonnych. Po zakończeniu eksperymentu zaobserwowano ponadto wzrost liczby przypadków stłuszczenia komórek wątrobowych (NTP 1994)

Myszom szczepu B6C3F₁ (po 10 samców i samic w grupie) podawano 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) z paszą o stężeniach: 0 (grupa kontrolna); 100; 250; 500; 1000 lub 2500 ppm. Stężeniom 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w paszy wynoszącym odpowiednio: 100; 250; 500; 1000 lub 2500 ppm odpowiadają dawki: 15; 30; 65; 145 i 345 mg/kg m.c./dzień w przypadku samców oraz w przypadku samic: 10; 35; 60; 165 i 340 mg/kg m.c./dzień. Wszystkie zwierzęta przeżyły do końca eksperymentu (NTP 1994).

U myszy obu płci z grupy otrzymującej największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) liczba erytrocytów i ich średnia objętość (MCV), hematokryt oraz stężenie hemoglobiny były istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej. W grupach odpowiadających stężeniu 1000 ppm 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w paszy odnotowano istotne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek oraz hematokrytu (NTP 1994).

Na podstawie wyników badań histopatologicznych wykazano zmiany jedynie u zwierząt obu płci otrzymujących największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu): rozrost komórek Browicza-Kupffera oraz rozrost wewnątrzwątrobowych przewodników żółciowych, zwiększenie zarówno wielkości, jak i liczby makrofagów w krezkowych węzłach chłonnych (NTP 1994).

W badaniu 2-letnim przeprowadzonym na tym samym szczepie myszy zwierzętom podawano paszę z 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolem) o stężeniach: 250; 500 i 1000 ppm. W każdej grupie badanej oraz w grupie kontrolnej było po 80 samców i samic. Uwzględniając dzienne spożycie paszy podane wcześniej, przeliczono stężenia w paszy na średnią dawkę dzienną 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), która wynosiła odpowiednio: 30; 60 i 145 mg/kg m.c./dzień w przypadku samców oraz w przypadku samic: 45; 110 i 255 mg/kg m.c./dzień. W trakcie eksperymentu po: 3, 9 i 15 miesiącach oceniano po 9 ÷ 10 zwierząt z każdej grupy.

Liczba zwierząt z grup narażanych, które przeżyły 2 lata, była zbliżona do liczby zwierząt w grupie kontrolnej (NTP 1994).

We wszystkich grupach narażanych samców odnotowano istotny statystycznie wzrost poziomu bilirubiny w stosunku do grupy kontrolnej po 9 i 15 miesiącach eksperymentu. Na podstawie pozostałych wyników badań hematologicznych i biochemicznych wykazano zmiany w stosunku do grupy kontrolnej tylko w przypadku zwierząt karmionych paszą z dodatkiem 1000 ppm 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu). U samców odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie: liczby czerwonych krwinek, hematokrytu, stężenia hemoglobiny po 15 miesiącach eksperymentu oraz niewielki, ale istotny statystycznie, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy po 3 i 9 miesiącach. U samic odnotowano jedynie istotny statystycznie wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy po 9 miesiącach eksperymentu w grupie narażanej na największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (NTP 1994).

Na podstawie wyników badań histopatologicznych nie wykazano zmian zależnych od wielkości dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (NTP 1994).

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W teście Ames'a na bakteriach *Salmonella* Typhimurium szczepów: TA100, TA1535, TA1537, TA1538 i TA98 (zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji) nie obserwowano działania mutagennego 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC), (Zeiger i in. 1987; NTP 1994; RAPA 2001). Także test rekombinacji mitotycznych na drożdżach *Saccharomyces cerevisiae* dał wynik negatywny (RAPA 2001).

W badaniach przeprowadzonych w ramach National Toxicology Program (NTP 1994) na hodowli komórek jajnika chomika chińskiego wystąpił wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych, natomiast nie obserwowano aberracji chromosomowych. W badaniu w warunkach in vivo na szczurach Fisher 344 (65 samców i 65 samic) po podaniu zgłębnikiem do żołądka dawek 700 lub 1400 mg/kg m.c. 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w wynikach badania szpiku kostnego po: 6, 18 i 30 h nie obserwowano aberracji chromosomowych w komórkach szpiku (RAPA 2001).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych oceniających działanie rakotwórcze 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach i myszach, którym podawano z paszą 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol), (TBBC), nie stwierdzono działania rakotwórczego związku (NTP 1994). Warunki badania opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym toksyczności przewlekłej.

Działanie na rozrodczość

4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol), (TBBC) wykazuje słabe działanie toksyczne na rozrodczość samców gryzoni, prawdopodobnie przez skutek estrogenny (*Takahashi, Oishi* 2006). Substancja nie znajduje się ani na listach kandydackich, ani na końcowej liście priorytetowej substancji zaburzających gospodarkę hormonalną opracowanych przez Komisję Europejską (EU-Strategy... 2010).

Myszom Crj:CD-1(ICR) samcom podawano 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) z paszą o stężeniach: 600; 1250 i 2500 ppm przez 2 miesiące (odpowiednio około: 100; 200 i 400 mg TBBC/kg m.c./dzień). Po największej dawce 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie: bezwzględnej masy jądrzy, pęcherzyków nasiennych oraz prostaty i napletka. Masa jąder zwiększyła się w stosunku do grupy kontrolnej, ale różnica ta nie była istotna statystycznie, natomiast na podstawie wyników badania histopatologicznego wykazano istotne statystycznie zmiany w kanalikach nasiennych: nasilone złuszczenie (u 5/8 myszy), martwicę komórek nabłonka plemnikotwórczego (u 6/8 zwi-

erząt) i rozszerzenie światła przewodów (u 4/8). Ten ostatni przypadek wystąpił także u 6/8 myszy, którym podawano 1250 mg TBBC/kg paszy. Wakuolizacja i proliferacja komórek Leidiga wystąpiła u 4/8 myszy z grupy zwierząt otrzymującej największą dawkę związku (*Takahashi, Oishi* 2006).

Szczurom F344 samcom podawano 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) z paszą o stężeniach 600 i 2500 ppm przez 2 miesiące (odpowiednio około 35 i 140 mg TBBC/kg m.c./dzień). Po podaniu większej dawki odnotowano: statystycznie istotne zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy prostaty, względnej masy pęcherzyków nasiennych oraz wzrost względnej masy jąder. Na podstawie wyników badania histopatologicznego wykazano: nasilone złuszczenie nabłonka kanalików nasiennych po obydwu dawkach (odpowiednio u 6/8 i 7/8 szczurów) oraz martwicę komórek nabłonka plemnikotwórczego po większej dawce (u 5/8 zwierząt), (*Takahashi, Oishi* 2006).

Ciężarnym samicom królika New Zealand (po 13 zwierząt w grupie) podawano zgłębnikiem do żołądka dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu): 0 (grupa kontrolna); 0,2; 2,0 i 20,0 mg/kg m.c./dzień od 6. do 18. dnia ciąży. W grupach, którym podawano dwie największe dawki, stwierdzono zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu i zmniejszenie masy ciała. Resorpcję wszystkich płodów zaobserwowano u jednej samicy po dawce 2 mg/kg m.c./dzień oraz u czterech samic po dawce 20 mg/kg m.c. Liczebność miotów była zmniejszona w grupie otrzymującej największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu). Na tej podstawie autorzy badania uznali dawkę 0,2 mg/kg m.c./dzień za wartość NOAEL dla toksyczności matczynej. U płodów z grupy matek otrzymujących największą dawkę 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), uznaną za toksyczną dla matek, stwierdzono wzrost liczby przypadków wad wrodzonych narządów wewnętrznych, ponadto odnotowano niewielki (nieistotny statystycznie) wzrost liczby wad wrodzonych układu kostnego (RAPA 2001).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Birnbaum i in. (1983) badali wchłanianie i rozmieszczenie, a także metabolizm i wydalanie 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) znakowanego ^{14}C u szczurów Fisher 344/N po podaniu dożołądkowym i dożylnym.

Dawki zastosowane przy podaniu substancji *per os* wynosiły: 5; 50; 150 lub 500 mg TBBC/kg m.c. Po 24 h we krwi stwierdzono obecność 0,04 ÷ 0,13% podanej dawki znacznika, natomiast w wątrobie 0,47 ÷ 1,28% podanej dawki. Ze wzrostem dawki obserwowano zmniejszenie odsetka radioaktywnych substancji w ww. tkankach, co było spowodowane zmniejszeniem wydajności wchłaniania 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) po większych dawkach. Ilość znacznika w żołądku wzrastała od 0,01% podanej dawki po najmniejszej zastosowanej dawce do 45,7% po dawce 500 mg/kg m.c. Po trzech dobach od narażenia zmierzono poziom radioaktywności we krwi oraz w: wątrobie, mięśniach, tkance tłuszczowej i skórze. Maksymalna ilość znacznika w żadnej z badanych tkanek nie przekroczyła 4% podanej dawki. Największą radioaktywność zmierzono w tkance tłuszczowej. Ilość znacznika w tkance tłuszczowej i w skórze wzrastała wraz ze wzrostem podanej dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (odpowiednio: 1,972; 2,747 i 3,961% w tkance tłuszczowej oraz w skórze: 0,357; 0,442 i 1,122%). U zwierząt, którym podano 50 mg TBBC/kg m.c., stosunkowo dużą radioaktywność zmierzono w mięśniach – 1,232% dawki, a w wątrobie stwierdzono obecność 0,687 ÷ 0,770% znacznika. Poziom radioaktywności w wątrobie nie był zależny od wielkości narażenia na 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol), (*Birnbaum* i in. 1983).

Po podaniu dożylnym 5 mg TBBC/kg m.c. największe poziomy radioaktywności zmierzono w wątrobie i wynosiły one: 2,1% podanej dawki/g tkanki po 15 min, 0,5% po 3 h i 0,4% po 24 h. Autorzy badali także rozmieszczenie substancji w poszczególnych tkankach w funkcji czasu. Po trzech dobach największą radioaktywność w stosunku do podanej dawki zmierzono w tkance tłuszczowej (3,867%) oraz w wątrobie (2,843%) – przewlekłe narażenie na 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) może powodować kumulację substancji w tych tkankach (*Birnbaum* i in. 1983).

Wchłanianie ^{14}C -TBBC przez skórę badano na samicach myszy szczepu Sencar oraz na samcach szczurów rasy Fisher. Po podaniu dermalnym 5 mg TBBC/kg m.c. w roztworze etanolowo-acetonowym zaobserwowano znaczną różnicę we wchłanianiu 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) między obydwoma gatunkami zwierząt – po trzech dobach u myszy wchłonęło się około 20% dawki, a u szczurów poniżej 2%. Dodatkowo u szczurów po podaniu dawek: 5; 50 i 200 mg/kg m.c. zbadano wchłanianie 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w funkcji dawki. Po podaniu 5 mg TBBC/kg m.c. wchłonęło się około 2% dawki, a po większych dawkach odpowiednio: 0,3 i 0,4% (*Birnbaum, Heaney* 1987).

Metabolizm i wydalanie

4,4'-Tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol), (TBBC) jest szybko metabolizowany w tkankach – po 15 min od dożylnego podania szczurom 5 mg TBBC/kg m.c. około 80% znacznika obecnego w wątrobie występowało w formie metabolitów. Odpowiednie wartości we krwi i w mięśniach wynosiły 56 ÷ 60%, a w skórze i w tkance tłuszczowej po 17% (*Birnbaum* i in. 1983). Głównym zidentyfikowanym metabolitem, bez względu na drogę podania, jest związek powstający w wyniku sprzężenia 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) z kwasem glukuronowym (*Birnbaum* i in. 1983; *Smith* i in. 1985; *Birnbaum, Heaney* 1987).

Główną drogą wydalania 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) i jego metabolitów jest kał. W ciągu trzech dni od podania dożylnego u szczurów wydalą się tą drogą około 73% dawki, a w ciągu 10 dni – 80% (z czego około 20% stanowi niemetabolizowany TBBC). Obecność radioaktywnych składników w moczu obserwowano tylko w ciągu pierwszych trzech dni od narażenia. Z moczem wydalą się łącznie poniżej 2% dawki. W przypadku podania dożołądkowego w ciągu trzech dni ponad 84% dawki uległo wydaleniowi z kałem, przy czym 20 ÷ 30% zmierzonej w kale radioaktywności występowało w formie metabolitów. Znacznie większy udział niemetabolizowanego 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w kale w przypadku narażenia drogą pokarmową świadczy o stosunkowo słabym wchłanianiu substancji. Z moczem wydalilo się w ciągu trzech dni 0,789 ÷

1,578% dawki (Birnbbaum i in. 1983).

Również na podstawie wyników badań na szczurach i myszach, którym podawano 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) na skórę, stwier-

dzono, że praktycznie prawie cała dawka wchłonięta przez skórę uległa wydaleniowi z kałem (Birnbbaum, Heaney 1987).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących mechanizmu

działania toksycznego 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania łącznego

4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego od wielkości dawki 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) na podstawie wyników badań 2-letnich przeprowadzonych na gryzoniach przedstawiono w tabeli 2.

W eksperymencie 2-letnim na szczurach samcach po dawce 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) wynoszącej 40 mg/kg m.c./dzień obserwowano działanie hepatotoksyczne (wzrost liczby ognisk komórek amfocłonnych i wakuolizację cytoplazmatyczną hepatocytów) oraz wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej. U samic działanie hepatotoksyczne oraz inne skutki narażenia na 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenol) były widoczne dopiero po dawce 120 mg/kg m.c. (NTP 1994),

dlatego dawkę 20 mg/kg m.c., po której nie obserwowano skutków narażenia u szczurów samców, zaproponowano przyjąć za wartość NOAEL.

W 2-letnim doświadczeniu na samicach myszy po dawkach 45 i 110 mg TBBC/kg m.c. odnotowano jedynie zmniejszenie średniej masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej, natomiast u samców istotne statystycznie zmiany wystąpiły po dawce 145 mg/kg m.c. Po mniejszych dawkach (wynoszących 30 i 60 mg/kg m.c.) odnotowano jedynie wzrost poziomu bilirubiny w badaniach przeprowadzonych po 9 i po 15 miesiącach eksperymentu (NTP 1994).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie zostały ustalone wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) w środo-

wisku pracy. Zestawienie wartości normatywów higienicznych 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) w poszczególnych państwach zamieszczono w tabeli 3.

Tabela 3.

Normatywy higieniczne 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) w środowisku pracy w poszczególnych państwach (ACGIH 2001; 2010a; 2010b; 2011; NIOSH 2010; RTECS 2010)

| Państwo/organizacja/ instytucja | Wartość NDS, mg/m ³ | Wartość NDSCh, mg/m ³ | Wartość NDSP, mg/m ³ | Uwagi | |
|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| | | | | wchłanianie przez skórę | czynnik rakotwórczy |
| Australia | 10 | – | – | – | – |
| Belgia | 10 | – | – | – | – |
| Dania | 10 | – | – | – | – |
| Francja | 10 | – | – | – | – |
| Holandia | 10 | – | – | – | – |
| Korea | 10 | – | – | – | – |
| Meksyk | 10 | 20 | – | – | – |
| Nowa Zelandia | 10 | – | – | – | – |
| Szwajcaria | 10 | – | – | – | – |
| Wielka Brytania | 10 | 20 | – | – | – |
| USA: | | | | | |
| – ACGIH (2001) | 10 | – | – | – | – |
| – ACGIH (2011) | 1 – frakcja wdychalna | – | – | – | A4 ^c |
| – NIOSH | 10 ^a | – | – | – | – |
| | 5 ^b | – | – | – | – |
| – OSHA | 15 ^a | – | – | – | – |
| | 5 ^b | – | – | – | – |

Objaśnienia:

^a – pył całkowity; ^b – frakcja respirabilna; ^d – czynnik nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi.

Prawie we wszystkich państwach, w których ustalono wartość dopuszczalnego stężenia 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu) w środowisku pracy, wartość ta wynosi 10 mg/m³, a w Wielkiej Brytanii i w Meksyku ustalono dodatkowo najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh) wynoszące 20 mg/m³.

W OSHA przyjęto stężenie 15 mg/m³ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pyłu całkowitego, a 5 mg/m³ dla frakcji respirabilnej. W NIOSH przyjęto odpowiednio stężenia 10 mg/m³ (pył całkowity) i 5 mg/m³ (frakcja respirabilna).

Eksperti ACGIH ustalili w 2001 r. wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu) na poziomie 10 mg/m³ (skutek krytyczny – uszkodzenie wątroby i nerek). Wartość normatywu ustalono na podstawie wartości NOAEL (40 ÷ 60 mg/kg m.c./dzień) wyznaczonej w badaniach NTP (1994) na gryzoniach, którym podawano 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenol) z paszą. W 2011 r. przyjęto zmianę normatywu na 1 mg/m³ dla frakcji wdychalnej aerozolu. Za działanie krytyczne związku przyjęto działanie drażniące na górne drogi oddechowe. Należy jednak podkreślić, że wyniki badań inhalacyjnych nadal nie były dostępne. Oceniając potencjał działania drażniącego

4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu) na drogi oddechowe, wzięto pod uwagę wyniki doświadczeń, w których związek podawano zwierzętom z paszą w warunkach narażenia ostrego lub przedłużonego i w których obserwowano podrażnienie błon śluzowych żołądka (ACGIH 2001; 2011a; 2011b).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Dostępne dane dotyczące działania drażniącego 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu), (TBBC) nie pozwalają na ustalenie zależności dawka – skutek. Proponuje się przyjęcie za skutek krytyczny działanie hepatotoksyczne tej substancji. Za wartość NOAEL przyjęto dawkę 20 mg/kg m.c. wyznaczoną w 2-letnim eksperymencie na szczurach (NTP 1994).

Równoważne dla człowieka stężenie 4,4'-tiobis(6-tert-butylo-3-metylofenolu) w powietrzu obliczono na podstawie wzoru:

$$D_h = D_w \cdot W_h/V_h,$$

w którym:

D_h – równoważne stężenie w powietrzu dla człowieka,

D_w – dawka podana szczurom *per os*,

W_h – masa ciała człowieka (70 kg),
 V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h pracy (10 m^3).

Po podstawieniu przyjętych wartości do wzoru obliczono:

$$D_h = 20 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}/10 \text{ m}^3 = 140 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:

$A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi

$B = 2$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania inną niż inhalacyjna

$C = 1$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badanie przewlekłe 2-letnie)

$D = 1$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL (zastosowano NOAEL)

$E = 1$, współczynnik modyfikacyjny (TBBC nie wykazuje działania rakotwórczego, mutagennego, stwierdzono jedynie słabe działanie szkodliwe na rozrodczość u samców gryzoni).

Podstawiając przyjęte wartości współczynników niepewności do wzoru, obliczono wartość NDS 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu):

$$\text{NDS} = 140 \text{ mg/m}^3/2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 = 35 \text{ mg/m}^3.$$

Obliczona wartość NDS 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu) wynosi 35 mg/m^3 . W środowisku pracy występuje narażenie na pył 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu), dlatego proponuje się ustalenie wartości NDS na poziomie 10 mg/m^3 dla frakcji wdychalnej (jak w przypadku innych nietrujących pyłów przemysłowych). Na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości ustalenia wartości NDS dla frakcji respirabilnej. Zaproponowana wartość jest zgodna z wartościami stężeń dopuszczalnych w większości państw, w których ustalono normatywy higieniczne 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu).

Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 4,4'-tiobis(6-*tert*-butylo-3-metylofenolu).

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA 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 wątrobę i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (ALT, poziom bilirubiny, fosfataza alkaliczna), a w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badania okresowego

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

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (ALT, poziom bilirubiny, fosfataza alkaliczna), a 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 wątrobę i skórę, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, badania czynności wątroby (ALT, poziom bilirubiny, fosfataza alkaliczna), a w zależności od wskazań testy alergiczne.

Narządy (układy) krytyczne

Skóra, wątroba, układ krwiotwórczy (eryocyty).

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego, choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby, niedokrwistości.

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.

Zgodnie z odrębnymi przepisami nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na 4,4'-thiobis(6-tert-butyl-3-metylofenol).

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) 4,4'-Thiobis(6-tert-butyl-m-cresol). [W:] Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values, 2010.

ACGIH (2010a) Guide to occupational exposure values.

ACGIH (2010b) TLVs and BEIs threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

ACGIH (2011a) TLVs and BEIs threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

ACGIH (2011b) 4,4'-Thiobis(6-tert-butyl-m-cresol). [W:] Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values.

Birnbaum L.S., Eastin W.C. jr., Johnson L., Matthews H.B. (1983) Disposition of 4,4'-thiobis(6-*t*-butyl-*m*-cresol) in rats. *Drug Metabolism and Disposition* 11 (6), 537–543.

Birnbaum L.S., Heaney S.M. (1987) Dermal absorption of the antioxidant 4,4'-thiobis(6-*tert*-butyl-*m*-cresol) in Sencar mice and Fisher rats. *Toxicology Letters* 37, 13–19.

Brenntag, Polska Sp. z o.o. (2010) Karta charakterystyki – Antyutleniacz LOWINOX TBM-6 Powder.

ChemIDplus Lite (2010) [<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>].

Doull J., Plzak V., Brois S.J. (1962) A survey of compounds for radiation protection. National Technical Information Service AD277-689.

ESIS, European Substances Information System (2010) Institute of Health and Consumer Protection (d. Europejskie Biuro Chemikaliów) [<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>].

EU – Strategy for Endocrine Disrupters website (2010) [http://ec.europa.eu/environment/endocrine/strategy/substances_en.htm].

GESTIS (2010) [<http://biade.itrust.de/biaen/lpext.dll?f=templates&fn=main-hit-h.htm&2.0>].

HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2010) [<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?/.temp/~vXuXka:1>].

Malette F.S., von Haam E. (1952) Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. I. Accelerators, activators, and antioxidants. *AMA Arch. Ind. Occup. Med.* 5, 311–317.

McCormick W.E. (1972) Environmental health control for the rubber industry. Part II Antioxidants and antiozonants. *J. Rubber Chem. Technol.* 45, 627–637.

Munson A.E., White K.L. jr., Barnes D.W., Musgrove D.L., Lysy H.H., Holsapple M.P. (1988) An immunotoxicological evaluation of 4,4'-thiobis(6-*t*-butyl-*m*-cresol) in female B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 10, 691–700.

Myers L.P. i in. (2007) Identification of phenolic dermal sensitizers in a wound closure tape. *J. Immunotoxicol.* 4, 303–310.

NIOSH Pocket Guide (2010) [<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0609.html>].

NJDHSS, New Jersey Department of Health and Senior Services (2010) Hazardous substance data sheet – 4,4'-thiobis(6-*tert*-butyl-*m*-cresol).

NTP, National Toxicology Program (1994) Toxicology and carcinogenesis studies of 4,4'-thiobis(6-*t*-butyl-*m*-cresol), (CAS No. 96-69-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies).

RAPA, Rubber and Plastic Additives Panel, American Chemistry Council (2001) Hindered phenols category justification and testing rationale.

Rich P., Belozer M.L., Norris P., Storrs F.J. (1991) Allergic contact dermatitis to two antioxidants in latex gloves: 4,4'-thiobis(6-*tert*-butyl-*meta*-cresol) (LOWINOX 44S36) and butylhydroxyanisole. *J. Am. Acad. Dermatol.* 24, 37–43.

Rozporządzenie Komisji (WE) nr 790/2009 z dnia 10.08.2009 r. dostosowujące do postępu naukowo-technicznego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady

(WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin. Dz. Urz. UE L 235 z dnia 5.09.2009 r., 1–1355.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11. 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217/2002, poz. 1833 z późn. zm.

Rozporządzenie 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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1–439.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2010) [<http://csi.micromedex.com/>].

Sigma-Aldrich Sp. z o.o. (2009) Karta charakterystyki – 5-*tert*-butyl-4-hydroxy-2-methylphenyl sulfide.

Smith R.W., Matthews H.B., Parker C.E., Hass J.R. (1985) Identification of the major metabolite of 4,4'-thio-bis-(6-*t*-butyl-*m*-cresol). Biomed. Mass Spectr. 12 (5), 208–214.

Takahashi A. (1975) Problems of hygiene maintenance for food coming into contact with rubber and plastics products. Nippon Gomu Kyokaishi 48(9), 537 [tłum.] International Polymer Science and Technology (1976), 3(1), 93–105.

Takahashi O., Oishi S. (2006) Male reproductive toxicity of four bisphenol antioxidants in mice and rats and their estrogenic effect. Arch. Toxicol. 80, 225–241.

Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., Speck W. (1987) *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from testing of 255 chemicals. Environ. Mutagen. 9 (suppl. 9), 1–110.