

Chloro(fenylo)metan

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

Chlorophenylmethane

Documentation of suggested occupational exposure limits (OELs)¹

dr hab. ANNA KILANOWICZ
e-mail: anna.kilanowicz@umed.lodz.pl
prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
e-mail: andrzej.sapota@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1

NDS: 3 mg/m³

NDSCh: 9 mg/m³

NDSP: -

DSB: -

Carc. 1B - substancja rakotwórcza kategorii 1.B

I - substancja o działaniu drażniącym

A - substancja o działaniu uczulającym

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2013 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.03.2014 r.

Słowa kluczowe: chloro(fenylo)metan (chlorek benzylu), toksyczność, narażenie zawodowe, NDS, NDSCh.

Keywords: chlorophenylmethane (benzyl chloride), toxicity, occupational exposure, MAC, MAC, STEL.

¹ Wartości NDS i NDSCh chloro(fenylo)metanu przyjęte w dniu 26.03.2014 r. na 75. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy zostały w 2014 r. przedłożone ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 91) w celu wprowadzenia ich do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Metoda oznaczania stężenia chloro(fenylo)metan jest zawarta w normie polskiej PN-Z-04249:1998; zakres oznaczalności 0,5 ÷ 10 mg/m³.

³ Publikacja została przygotowana na podstawie wyników badań uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Chloro(fenylo)metan nazywany potocznie chlorkiem benzylu jest bezbarwną cieczą o ostrym oraz gryzącym (kłującym) zapachu. Jest produktem syntetycznym otrzymywanym w wyniku reakcji gazowego chloru z toluenem w obecności światła jako katalizatora (reakcja adycji rodnikowej). Produkcja chloro(fenylo)metanu jest wielkotonażowa. W 1995 r. chloro(fenylo)metan produkowano w 16 państwach. Nie ma informacji na temat produkcji tego związku w Polsce. W 2010 r. nie stwierdzono osób zatrudnionych na stanowiskach pracy, na których stężenia chloro(fenylo)metanu wynosiły powyżej obowiązującej wartości NDS (3 mg/m³). Chloro(fenylo)metan jest stosowany m.in. przy wytwarzaniu plastyfikatora ftalanu butylobenzylu, do produkcji benzylocelulozy. Związek jest półproduktem do wytwarzania barwników trifenylometa-nowych oraz garbników. Używany jest także do produkcji alkoholu benzyloвого i jego pochodnych stosowanych w przemyśle: farmaceutycznym, chemicznym, perfumeryjnym i spożywczym. Narażenie zawodowe na chloro(fenylo)metan może występować podczas jego produkcji oraz stosowania.

Chloro(fenylo)metan wchłania się do organizmu z dróg oddechowych i z przewodu pokarmowego. W organizmie ulega sprzężaniu z glutationem oraz hydrolitycznej dechloracji i dalszej oksydacji do kwasu benzooesowego. Powstające metabolity są wydalane głównie z moczem (około 76% podanej dawki) w ciągu 72 h po narażeniu. Pod względem ostrego działania toksycznego związek można zaliczyć do substancji toksycznych w wyniku narażenia inhalacyjnego i szkodliwych w przypadku połknięcia. Działa drażniąco na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu (ryzyko poważnego uszkodzenia oczu), a także na skórę. W badaniach na świnkach morskich wykazano także działanie uczulające związku. Głównym skutkiem narażenia zawodowego ludzi na chloro(fenylo)metan o dużym stężeniu było działanie drażniące na oczy objawiające się pieczeniem i bardzo obfitym łzawieniem, któremu towarzyszył ból. Stwierdzano także częste przypadki zapalenia spojówek. U ludzi działanie drażniące chloro(fenylo)metanu na górne drogi oddechowe objawiało się stanami zapalnymi błon śluzowych. W badaniach na ochotnikach ustalono stężenia progowe podrażnienia oczu i nosa, które wynosiły odpowiednio: 41 i 180 mg/m³. Nietolerowane przez ochotników stężenie chloro(fenylo)metanu wywołujące działanie drażniące na

oczy określono na poziomie 410 mg/m³. Badania epidemiologiczne przeprowadzone wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji α -chlorowanych toluenów oraz chlorku benzoilu wykazały nadwyżkę zgonów z powodu raka płuc. W procesie tym występowało łączne narażenie na szereg różnych związków chemicznych, w tym trichloro(fenylo)metan uważany za związek rakotwórczy. Nie można więc ustalić związku między narażeniem na chloro(fenylo)metan a zwiększonym ryzykiem raka płuca u ludzi, mimo iż rakotwórcze działanie związku wykazano w badaniach doświadczalnych na zwierzętach.

Narażenie drogą inhalacyjną zwierząt doświadczalnych na pary chloro(fenylo)metanu o stężeniach większych niż 800 mg/m³ przez co najmniej pół godziny wywołało wzrost wydzielania śluzu w układzie oddechowym. U szczurów narażonych na związek o stężeniu 3300 mg/m³ przez 8 h stwierdzono ogniska krwotoczne w płucach, natomiast o stężeniach do 1100 mg/m³/7,5 h, stwierdzano odmę płucną. Stężenie chloro(fenylo)metanu powodujące u samców myszy Swiss zmniejszenie częstości oddechów o połowę (RD₅₀) wynosi 88 mg/m³. U szczurów i chomików narażonych na chloro(fenylo)metan o stężeniu 530 mg/m³ przez 4 tygodnie wykazano objawy działania drażniącego związku na układ oddechowy (podrażnienie nosa, kichanie). Działania chloro(fenylo)metanu na układ oddechowy nie potwierdzono w długotrwałym (27 tygodni) narażeniu inhalacyjnym szczurów i świń morskich na chloro(fenylo)metan o stężeniach do 148 mg/m³.

U narażanych gatunków zwierząt stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we względnych oraz bezwzględnych masach narządów wewnętrznych: serca, śledziony, wątroby i nerek.

Na podstawie wyników badań w warunkach in vitro i in vivo stwierdzono, że związek wykazuje działanie mutagenne i klastogenne. Działanie rakotwórcze chloro(fenylo)metanu badano u myszy oraz szczurów po podaniu: dermalnym, podskórnym i dożołądkowym. U narażanych dermalnie myszy stwierdzono przypadki raka skóry przy braku nowotworów w grupie kontrolnej. U szczurów natomiast w miejscu aplikacji badanego związku obserwowano mięsaki. Chloro(fenylo)metan podawany dożołądkowo obu gatunkom zwierząt spowodował występowanie: brodawczaków i raków przedżołądka u myszy obojga płci, nowotworów komórek C tarczycy u samic szczurów oraz nowotworów

przedzoładka u samców szczurów.

W Grupie Roboczej Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznano, że istnieje ograniczony dowód kancerogennego działania α -chlorowanych toluenów (w tym chloro(fenylo)metanu) i chlorku benzoilu u ludzi. Ponadto stwierdzono, że istnieje wystarczający dowód rakotwórczości chloro(fenylo)metanu u zwierząt doświadczalnych. W ogólnej ocenie uznano, że łączne narażenie na α -chlorowane tolueny i chlorek benzoilu jest prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi (grupa 2.A). W Unii Europejskiej chloro(fenylo)metan jest zaliczany do substancji rakotwórczych kategorii 1.B, czyli substancji mających potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja ta opiera się na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach.

Brak jest danych dotyczących toksyczności rozwojowej chloro(fenylo)metanu oraz jego wpływu na rozrodczość u ludzi, natomiast w badaniach na zwierzętach uzyskano sprzeczne dane dotyczące potencjalnego działania embriotoksycznego związku.

Za krytyczne skutki działania chloro(fenylo)metanu uznano jego działanie drażniące na oczy oraz błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Za podstawę do wyprowadzenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla chloro(fenylo)metanu przyjęto wyniki dwóch różnych eksperymentów. W pierwszym badaniu wzięto pod uwagę stężenie chloro(fenylo)metanu równe 88 mg/m^3 powodujące

u myszy Swiss zmniejszenie częstości oddechów o połowę (RD_{50}). Średnia wartość współczynnika uzależniającego wartość NDS od wartości RD_{50} wynosi $1/30$, dlatego wyliczona wartość NDS to około 3 mg/m^3 . W drugim badaniu za podstawę do wyliczenia wartości NDS dla chloro(fenylo)metanu przyjęto wyniki 104-dniowego eksperymentu na szczurach narażanych drogą pokarmową na dawki związku wynoszące: 0; 15 lub $30 \text{ mg/kg mc./dzień/3 dni/tydzień/104 dni}$. Dawkę $15 \text{ mg/kg mc./dzień}$ przyjęto za wartość NOAEL, która następnie posłużyła do obliczenia równoważnego dla człowieka stężenia tego związku w powietrzu. Po zastosowaniu współczynników niepewności, zaproponowano przyjęcie stężenia 3 mg/m^3 za wartość najwyższego stężenia dopuszczalnego (NDS) chloro(fenylo)metanu.

Ze względu na fakt, że chloro(fenylo)metan wykazuje właściwości drażniące na skórę oraz układ oddechowy, ustalono również wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Zaproponowano przyjęcie stężenia 9 mg/m^3 chloro(fenylo)metanu za wartość NDSCh.

Normatyw chloro(fenylo)metanu oznakowano literami: „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, ze względu na wartość DL_{50} po podaniu na skórę szczura wynoszącą 1000 mg/kg mc. , a także „I” – substancja o działaniu drażniącym, „A” – substancja o działaniu uczulającym oraz „Carc. 1B” – związek rakotwórczy kategorii 1.B.

Summary

Chlorophenylmethane, commonly known as benzyl chloride is a colorless liquid with a characteristic acrid and pungent odor. It is a synthetic product obtained due to the reaction between gas chloride and toluene in the presence of light acting as a catalyst (radical addition reaction). There is multi-tonne production of benzyl chloride. In 1995 benzyl chloride was produced in 16 countries. No information about the Polish production of this compound is available. The 2010 records do not mention workers employed at workstations with benzyl chloride concentrations exceeding the binding maximum admissible concentration (MAC) of 3 mg/m^3 . Benzyl chloride is used, inter alia, in the manufacture of butylbenzyl phthalate flexibilizers and benzylcellulose. This compound is a semi-product used in the production of triphenylmethane dyes and tanning agents. It is also used in the production

of benzyl alcohol and its derivatives used in the pharmaceutical, chemical, perfume and food industries. Occupational exposure to benzyl chloride may occur during its production and use. Benzyl chloride is absorbed from the lungs and gastrointestinal tract. In the body, it couples with glutathione, undergoes hydrolytic dechlorination and further oxidation to benzene carboxylic acid. The produced metabolites are excreted mainly with urine (about 76% of a given dose) during 72 h after exposure. Regarding its acute toxic effect, this compound can be classified into the group of substances toxic after inhalation exposure and harmful after swallowing. It exerts an irritating effect on mucous membranes of the upper respiratory tract, eyes (risk of serious damage) and skin. Experiments on guinea pigs have also revealed allergenic effects of the compound. The major effects of occupational

exposure to benzyl chloride in high concentrations are manifested by eye irritation demonstrated by burning sensation and profuse lacrimation with concomitant pain. Frequent cases of conjunctivitis have also been noted. In humans, the irritating effect of benzyl chloride on the upper respiratory tract is manifested by the inflammation of mucous membranes. In studies carried out in a group of volunteers, the threshold concentrations inducing irritation of eyes and nose were determined at the level of 41 and 180 mg/m³, respectively. Benzyl chloride concentrations generating eye irritation not tolerable by volunteers was set at the level of 410 mg/m³. Epidemiological studies performed in workers involved in the production of α -chlorinated toluene and benzoyl chloride revealed excess mortality due to lung cancer in this occupational group. A combined exposure to a number of chemical compounds, including trichlorophenylmethane regarded as a carcinogen, was involved in this process. Therefore, it is not possible to establish the relationship between exposure to benzyl chloride and increased lung cancer risk in humans despite the fact that the carcinogenic effect of benzyl chloride has been evidenced in animal experimental studies. Inhalation exposure of experimental animals to benzyl chloride in concentrations higher than 800 mg/m³ for at least half an hour increased the secretion of mucus in the respiratory tract. In rats exposed to this compound at a concentration of 3300 mg/m³ for 8h and at concentrations below 1100 mg/m³ for 7.5h hemorrhagic foci in the lungs and pneumothorax, respectively, were observed. In Swiss male mice, the concentration of benzyl chloride responsible for a 50% decrease (RD₅₀) in the respiratory rate is 88 mg/m³. Rats and hamsters exposed to benzyl chloride at a concentration of 539 mg/m³ for 4 weeks developed airway irritation symptoms (nose irritation, sneezing). The adverse effects of benzyl chloride on the respiratory tract were not confirmed by a long-term (27 weeks) inhalation exposure of guinea pigs at concentrations up to 148 mg/m³. In exposed animals, only slight changes in relative and absolute masses of the internal organs, such as heart, spleen, liver and kidneys have been noted. The results of *in vitro* and *in vivo* studies revealed mutagenic and clastogenic effects. Carcinogenicity of benzyl chloride has been investigated in mice and rats after dermal, subcutaneous and intragastric administration. In dermally exposed mice, skin cancer cases were found, whereas there were no cancer cases in the control group. The rats showed sarcoma in the place of benzyl chloride applica-

tion. Intragastric administration of the compound in both animal species caused papillomas, forestomach cancers in both genders of mice, thyroid C-cells cancer in rat females and forestomach cancer in rat males. The experts of the International Agency for Research on Cancer (IARC) have recognized evidence for carcinogenicity of α -chlorinated toluene (including benzyl chloride) and benzoyl chloride in humans as insufficient. There is sufficient evidence of carcinogenicity of benzyl chloride in laboratory animals. It has been generally agreed that combined exposure to α -chlorinated toluene and benzoyl chloride is probably carcinogenic to humans (group 2A). In the European Union, benzyl chloride is classified as category 1B – an agent suspected of being carcinogenic to humans, however, this classification is based on the results of animal studies. There are no literature data on the developmental toxicity of benzyl chloride and its effects on human reproduction, whereas animal studies yielded controversial results on the potential embryotoxic effect of the compound. Irritating effects on the eyes and mucous membranes of the respiratory tract have been recognized as the critical effects of benzyl chloride. The results of two experiments have been adopted as the basis for determining the MAC value for benzyl chloride. In the first experiment, the compound concentration of 88 mg/m³ responsible for a 50% decrease in the respiratory rate (RD₅₀) of Swiss mice was considered. The mean value of the coefficient determining the MAC value on the RD₅₀ value is 1/30, therefore, the calculated MAC value is about 3 mg/m³. In the other experiment, the results of a 104-day investigation of rats exposed intragastrically to doses of 0, 15 or 30 mg/kg body mass/day/3 days/week/104 days were the basis for determining the MAC value. A dose of 15 mg/kg body mass/day was adopted as the value of no-observed adverse effect level (NOAEL). This value was then used to calculate the equivalent air concentration of the compound for humans. After using coefficients of uncertainty, the concentration of 3 mg/m³ as the MAC value for benzyl chloride has been proposed. As benzyl chloride demonstrates an irritating effect on the skin and respiratory tract, the value of short-term exposure level (STEL) has also been established. It was proposed to adopt the concentration of 9 mg/m³ as the maximum admissible STEL. The standard has been labeled "Sk" indicating dermal absorption of the substance in view of the DL₅₀ value after dermal administration of a dose of 1000 mg/kg body mass, "I"

(substance of irritating effect), "A" (substance of allergic effect) and "Carc.1B" as a carcinogenic compound, category 1B.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

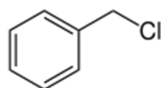
Ogólna charakterystyka chloro(fenylo)metanu (Patty`s... 1994; IARC 1999; ACGIH 2001; HSDB 2005; IUCLID 2000):

– nazwa

zwyczajowa chlorek benzylu

– wzór sumaryczny C_7H_7Cl

– wzór strukturalny



– nazwa CAS chloro(fenylo)metan

– numer CAS 100-44-7

– numer WE 202-853-6

– numer RTECS XS 8925000

– numer indeksowy 602-037-00-3

– synonimy i nazwy

handlowe: benzene, (chloromethyl)-; benzile (cloruro DI), (Italian); benzyl chloride; benzyle (ChlorURE DE), (French); benzylchlorid (German); chloromethylbenzene; chlorophenylmethane; alpha-chlorotoluene; omega-chlorotoluene; alpha-chlortoluol (German); chlorure de benzyle (French); NCI-C06360; RCRA Waste number P028; toluene, alpha-CHLORO-; tolyl chloride; UN 1738.

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355; ze zm.) chloro(fenylo)metan został zaklasyfikowany jako Carc. Cat. 2 rakotwórczy kategorii 2; R45 – może powodować raka; T – produkt toksyczny; R23 – działa toksycznie przez drogi oddechowe; Xn – szkodliwy; R22-48/22 – działa szkodliwie po połknięciu, stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia; Xi – drażniący; R37/38-41 – działa drażniąco na drogi oddechowe i skórę, ryzyko poważnego uszkodzenia oczu.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.) zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

| Numer indeksowy | Międzynarodowa terminologia chemiczna | Numer WE | Numer CAS | Klasyfikacja | | Oznakowanie | |
|-----------------|--|-----------|-----------|---|---|--------------------------------------|--|
| | | | | klasa zagrożenia i kody kategorii | kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia | piktogram, kody hasel ostrzegawczych | kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia |
| 602-037-00-3 | α -chloro-toluene; benzyl chloride | 202-853-6 | 100-44-7 | Carc. 1B Acute Tox. 3 (*) Acute Tox. 4 (*) STOT RE 2 (*) STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Eye Dam. 1 | H350 H331 H302 H373(*) H335 H315 H318 | GHS06 GHS08 GHS05 Dgr | H350 H331 H302 H373(**) H335 H315 H318 |

Objaśnienia:

Carc. 1B – rakotwórcza kat. 1.B.

H350 – może powodować raka (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia).

Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 3.

H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania.

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

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

STOT RE 2 – działanie toksyczne na narządy docelowe (powtarzane narażenie), kategoria zagrożenia 2.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe (narażenie jednorazowe), kategoria zagrożenia 3.

Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 1.

H373 – może spowodować uszkodzenie narządów (wymienić wszystkie narażone narządy, jeśli są znane) w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia (podać drogę narażenia, jeżeli definitywnie udowodniono, że żadne inne drogi narażenia nie powodują zagrożenia).

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

H315 – działa drażniąco na skórę.

H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.

(*) – w kolumnie „klasyfikacja” oznacza minimum klasyfikacji dla danej kategorii

(**) – w przypadku niektórych klas zagrożeń, np. STOT, droga narażenia powinna zostać określona w zwrocie wskazującym rodzaj zagrożenia, jeżeli ostatecznie udowodniono, że inna droga nie powoduje zagrożenia.



Zagrożenie dla zdrowia (GHS08) Toksyczność ostra (GHS06) Działanie żrące (GHS05)

Rys. 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne (kod hasła ostrzegawczego: Dgr – Niebezpieczeństwo)

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne chloro(fenyl)metanu (Patty`s... 1994; IARC 1999; HSDB 2005; ACGIH 2001; IUCLID 2000):

– stan skupienia

w temp. 20 °C

– barwa

ciecz

bezbarwna

– zapach

ostry (kłujący),

drażniący

– temperatura topnienia

-39,2 °C

– temperatura wrzenia

179,4 °C

– temperatura zapłonu

60 °C

– temperatura

samozapłonu

585 °C

– granice wybuchowości w

mieszaninie z powietrzem:

| | |
|--|--|
| - dolna | 1,1% obj. |
| - górna | 4% obj. |
| - gęstość w temp. 20 °C | 1,10 g/cm ³ |
| - gęstość par względem powietrza | 4,36 |
| - prężność par: | |
| - w temp. 20 °C | 1,2 hPa |
| - w temp. 30 °C | 2,3 hPa |
| - stężenie pary nasyconej: | |
| - w temp. 20 °C | 6,2 g/ml |
| - w temp. 30 °C | 12 g/ml |
| - rozpuszczalność w wodzie | w temp. 30 °C 0,05% wag.; w wyższej temperaturze powoli hydrolizuje |
| - rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: | alkoholu etylowym, eterze etylowym, chloroformie |
| - współczynnik załamania światła w temp. 20 °C | 1,5391 |
| - lepkość w temp. 25 °C | 1,29 mPa·s |
| - ciepło właściwe | 1,44 J/(g·K) |
| - ciepło spalania | -29,3 kJ/g |
| - współczynnik podziału n-oktanol/woda (log Pow) | 2,3 |
| - współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C i ciśn. 101,3 kPa): | 1 ppm ≈ 5,18 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,193 ppm. |

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Chloro(fenylo)metan jest produktem syntetycznym otrzymywanym w wyniku reakcji gazowego chloru z toluenem w obecności światła jako katalizatora (reakcja addycji rodnikowej). Zdol-

ność zakładów przemysłowych do produkcji chloro(fenylo)metanu w państwach zachodnich wynosiła 144 000 t w 1989 r. Całkowita produkcja chloro(fenylo)metanu w tych państwach w 1988 r. wynosiła około 93 000 t, dla porównania – produkcja w Stanach Zjednoczonych była na poziomie 26 500 t przy 54% nominalnej mocy produkcyjnej (Lin, Bieron 1993). W latach 1981-1983 w USA potencjalnie narażonych na ten związek było około 27 000 pracowników (NOES 1997, cyt. za IARC 1999).

Z informacji dostępnych w 1995 r. wynika, że chloro(fenylo)metan był produkowany w 16 państwach (Chemical ... 1995, cyt. za IARC 1999). Nie ma informacji na temat produkcji tego związku w Polsce. W ECHA chloro(fenylo)metan jest zarejestrowany jako substancja wielkotonażowa produkowana bądź importowana w ilości od 10 000 do 100 000 t/rok. Według działów PKD w 2010 r. w Polsce nie stwierdzono osób zatrudnionych na stanowiskach pracy, gdzie chloro(fenylo)metan występował o stężeniach powyżej obowiązującej wartości NDS, tj. 3 mg/m³ (GIS 2010).

Więcej niż dwie trzecie produkowanego chloro(fenylo)metanu znalazło zastosowanie jako substrat przy wytwarzaniu plastyfikatora – ftalanu butylobenzylu, używanego przy produkcji winylu w wykładzinach podłogowych oraz elastycznej folii z polichlorku winylu stosowanej przy produkcji opakowań przeznaczonych do żywności. Chloro(fenylo)metan jest wykorzystywany do produkcji benzylocelulozy oraz alkoholu benzyloвого i jego pochodnych, m.in. estrów benzyloowych stosowanych w perfumerii. Używany jest także do wytwarzania pochodnych czwartorzędowych związków amoniowych. Związek znalazł zastosowanie również jako półprodukt do wytwarzania barwników trójfenylometanowych oraz garbników. Pochodne chloro(fenylo)metanu są ponadto dalej przetwarzane do związków wykorzystywanych w przemyśle farmaceutycznym, chemicznym, perfumeryjnym oraz spożywcym

(produkcja dodatków smakowych i zapachowych), (Lin, Bieron 1993). Narażenie zawo-

dowe na chloro(fenylo)metan może występować podczas jego produkcji oraz stosowania.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność ostra

Pary chloro(fenylo)metanu wykazują silne działanie drażniące na oczy i błony śluzowe. Związek może wywoływać bardzo silne łzawienie, a także doprowadzić do obrzęku płuc (Smyth 1956, cyt. za: NIOSH 1978). Narażenie na chloro(fenylo)metan o stężeniu 160 mg/m^3 (31 ppm) przez 5 min powoduje nietolerowane przez ludzi bardzo silne działanie drażniące, głównie na oczy oraz układ oddechowy (Smyth 1956, cyt. za: NIOSH 1978).

Działanie drażniące chloro(fenylo)metanu na oczy opisali także Katz i Talbert, którzy przeprowadzili badania z udziałem ochotników (Katz, Talbert 1930). Narażenie ochotników na pary chloro(fenylo)metanu przez 10 s spowodowało działanie drażniące związku na oczy. Działanie chloro(fenylo)metanu o stężeniu 41 mg/m^3 (8 ppm) oceniono jako zaledwie zauważalne, o stężeniu 88 mg/m^3 (17 ppm) jako nieprzyjemne, a o stężeniu 180 mg/m^3 (37 ppm) jako bolesne, natomiast o stężeniu 410 mg/m^3 (79 ppm) jako już nietolerowane (nie do wytrzymania). Głównym skutkiem działania chloro(fenylo)metanu o stężeniach 88 lub 410 mg/m^3 na oczy było silne pieczenie i bardzo obfite łzawienie. Ochotnicy określili jako jedynie odczuwalne podrażnienie błon śluzowych nosa przy jednym wdechu dla chloro(fenylo)metanu o stężeniu 180 mg/m^3 .

Watrous (1947) opisał u pracowników narażonych w przemyśle farmaceutycznym na niesklasyfikowane chlorowane tolueny objawy działania drażniącego. Wśród niewielkiej grupy pracowników, których scharakteryzowano jako „sporadycznie” narażonych na pary chloro(fenylo)metanu o stężeniu do 2590 mg/m^3

(500 ppm), stwierdzono częstsze przypadki zapalenia spojówek i podrażnienia górnych dróg oddechowych. Autor tego badania opisał działanie drażniące ciekłego chloro(fenylo)metanu na skórę objawiające się powstawaniem pęcherzy, przy czym nie podał żadnych szczegółów dotyczących wielkości stężenia związku oraz czasu narażenia (Watrous 1947). Smyth stwierdził, iż narażenie inhalacyjne na chloro(fenylo)metan może u ludzi powodować silne łzawienie, podrażniać oczy, nos i gardło, a o bardzo dużych stężeniach powodować obrzęk płuc, natomiast w stanie ciekłym może doprowadzić do poważnego uszkodzenia rogówki (Smyth 1956).

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat toksyczności przewlekłej chloro(fenylo)metanu oraz jego działania toksycznego na ludzi po narażeniu drogą pokarmową.

Badania epidemiologiczne

Większość opisanych w piśmiennictwie badań epidemiologicznych została przeprowadzona wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji wszystkich chlorowanych toluenów oraz chloro(fenylo)metanu (Sakabe i in. 1976; Sorahan i in. 1983; Wong 1988). Badania te dotyczą więc narażenia łącznego na α -chlorotolueny, w tym uważanego za substancję rakotwórczą trichloro(fenylo)metanu oraz szeregu takich innych substancji, jak: toluen, chlor, chlorowódor czy chlorek benzoilu (Sakabe i in. 1976).

Na podstawie wyników tych badań stwierdzono, że narażenie zawodowe w procesie produkcji i przetwarzania α -chlorotoluenów, w tym

chloro(fenylo)metanu, może zwiększać ryzyko śmierci spowodowanej chorobą nowotworową, przy czym dane dotyczące narażenia ludzi na

chloro(fenylo)metan są niewystarczające do oceny tego działania.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Zakres median dawek letalnych DL₅₀ i stężeń letalnych CL₅₀ chloro(fenylo)metanu dla zwierząt doświadczalnych przedstawiono w tabeli 2. Skutki wywołane jednorazowym, inhalacyjnym podaniem chloro(fenylo)metanu u zwierząt doświadczalnych opisano w tabeli 3. Zakres wartości median dawek letalnych (DL₅₀) po podaniu dożołądkowym u szczurów i myszy jest zbliżony, tj. 340 ÷ 1231 mg/kg mc. dla szczurów i 625 ÷ 1624 mg/kg mc. dla myszy.

Po inhalacyjnym narażeniu myszy na chloro(fenylo)metan przez 2 h wartości CL₅₀ uzyskane przez różnych autorów wynoszą około 400 mg/m³, natomiast w przypadku szczurów uzyskano bardziej rozbieżne wyniki. Przy narażeniu szczurów trwającym 2 h wartości CL₅₀

mieszczą się w przedziale 100 ÷ 776 mg/m³, natomiast po narażeniu trwającym 4 h odpowiednio 350 ÷ 1790 mg/m³. Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez *Back* i in. wykazano, że zarówno myszy, jak i szczury przeżyły godzinne narażenie na chloro(fenylo)metan o stężeniu równym 2000 mg/m³ (*Back* i in. 1972).

Po podskórnym podaniu szczurom dawki 1000 mg/kg mc. chloro(fenylo)metanu padnięcia zwierząt były poprzedzone apatią oraz objawami ze strony układu oddechowego objawiającymi się trudnościami w oddychaniu. W badaniu sekcyjnym zwierząt, które padły, stwierdzono uszkodzenie błony śluzowej jelit oraz krwotoczny obrzęk płuc (*Druckrey* i in. 1970).

Tabela 2.

Zakres median dawek i stężeń chloro(fenylo)metanu dla zwierząt doświadczalnych (*Back* i in. 1972; IARC 1976; IUCLID 2000; RTECS 2012)

| Gatunek zwierząt | Droga podania | | |
|------------------|--|--|---|
| | do żołądka DL ₅₀ , mg/kg mc. | podskórnym DL ₅₀ , mg/kg mc. | inhalacyjna CL ₅₀ , mg/m ³ |
| Szczur | 340 ÷ 1231 | 1000 | > 4050/1 h 100 ÷ 773/2 h 350 ÷ 1790/4 h |
| Mysz | 625 ÷ 1624 | | 390 ÷ 412/2 h |

Tabela 3.

Skutki obserwowane u zwierząt laboratoryjnych po jednorazowym, inhalacyjnym narażeniu na chloro(fenylo)metan

| Gatunek zwierząt | Czas narażenia | Stężenie, mg/m ³ | Skutki działania toksycznego | Piśmiennictwo |
|------------------------------|----------------|-----------------------------|--|---|
| Szczur, obie płcie (n = 5+5) | 4 h | LC ₅₀ = 1790 | działanie drażniące na receptory czuciowe i górne drogi oddechowe, zmniejszenie masy ciała, zmętnienie oczu, obrzęk płuc | Monsanto Co. 1987, cyt. za: IUCLID 2000 |
| Szczur, samiec (n = 10) | 4 h | LC ₅₀ ≈ 3500 | apatia, trudności w oddychaniu utrzymujące się przez 21 dni po narażeniu, podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych | Bayer 1979, cyt. za: IUCLID 2000 |

cd. tab. 3.

| Gatunek zwierząt | Czas narażenia | Stężenie, mg/m ³ | Skutki działania toksycznego | Piśmiennictwo |
|--|----------------|-----------------------------|--|---|
| Szczur, samica (<i>n</i> = 10) | 4 h | LC ₅₀ > 4090 | apatia, trudności w oddychaniu utrzymujące się przez 21 dni po narażeniu, podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych | |
| Szczur, obie płcie (<i>n</i> = 10+10) | 1 h | LC ₅₀ = 4050 | apatia | |
| Szczur | 2 h | LC ₅₀ ≈ 777 | depresja oddechowa | IARC (1976) |
| Mysz, samiec | 5 min | RD ₅₀ = 88 | zmniejszenie częstości oddechów | <i>Bos</i> i in. 1991 |
| Mysz Swiss-OF/1, samiec | 4 h | 63 88 93 114 | badania behawioralne – test wymuszonego pływania: zależne od wielkości stężenia wydłużenie czasu bezruchu u zwierząt | <i>De Ceaurriz</i> i in. 1983, cyt. za: IUCLID 2000 |
| Kot | 8 h | 900 | bardzo silne podrażnienie śluzówki górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc; kilkoro zwierząt padło | <i>Flury, Zernik</i> 1931; <i>Oettel</i> 1975, cyt. za: IUCLID 2000 |
| Kot | 7,5 h | 2100 | podrażnienie układu oddechowego, kaszel, zmętnienie rogówki, zapalenie płuc; 2 ÷ 3 dni po narażeniu koty padły z powodu obrzęku płuc | |
| Kot | 2 h | 5300 | bardzo silne podrażnienie układu oddechowego | |
| Kot | 8 h | 7300 ÷ 18500 | wszystkie koty padły z powodu obrzęku płuc | |
| Kot | 8 h | 160 480 630 | umiarkowane zapalenie spojówek w ciągu 12 ÷ 15 h po narażeniu | <i>Wolf</i> 1912, cyt. za: NIOSH 1978 |
| Kot | 8 h | 890 | padnięcia po 9 dniach | |
| Kot | 8 h | 3330 | padnięcia po 24 h | |
| Kot | 8 h | LCL ₀ 2061 | uszkodzenie rogówki, ostry obrzęk płuc, kaszel | NTIS 1994, cyt. za: RTECS 2012 |
| Kot | 8 h | TCL ₀ 200 | kaszel | <i>Bandman</i> i in. 1994, cyt. za: RTECS 2012 |
| Pies | 8 h | 1950 | narażenie śmiertelne, padnięcia w przeciągu 24 h po narażeniu | <i>Flury, Zernik</i> 1931; <i>Oettel</i> 1975, cyt. za: IUCLID 2000 |

Chloro(fenylo)metan powodował u zwierząt: podrażnienie spojówek, silne podrażnienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przekrwienie uszu, łap i ogona oraz objawy pobudzenia. Narażenie szczurów na chloro(fenylo)metan o stężeniu większym niż 3500 mg/m³, oprócz negatywnego wpływu na układ oddechowy, wywoływało u zwierząt apatię. Sekcje zwierząt, które padły po narażeniu, ujawniły: poważne stany zapalne w układzie oddechowym, ogniska krwotoczne w płucach oraz obrzęk płuc. Stwierdzono ponadto zmiany w: wątrobie, sercu i układzie nerwowym (*Bayer* 1979).

Stężenie chloro(fenylo)metanu powodujące u samców myszy Swiss zmniejszenie częstości oddechowej o połowę (RD₅₀) wynosi 88 mg/m³ (*Bos* i in. 1991).

W badaniach na kotach natychmiastową odpowiedzią na narażenie na pary chloro(fenylo)metanu o stężeniu 200 mg/m³ było podrażnienie błon śluzowych górnych dróg oddechowych objawiające się m.in. kaszlem oraz zapaleniem spojówek (*Wolf* 1912). Według niektórych autorów działanie drażniące par chloro(fenylo)metanu może być kumulowane (kumulacja skutków). *Shutte* (1915) zauważył, że po narażeniu 2 kotów na chloro(fenylo)

lo)metan o stężeniu $2000 \text{ mg/m}^3/30 \text{ min}$ wy­stąpiło łzawienie ustępujące dopiero pół godziny po zakończeniu narażenia (Shutte 1915). Po­w­tó­rne narażenie po 5 dniach o mniejszym stę­żeniu chloro(fenylo)metanu ($800 \text{ mg/m}^3/30 \text{ min}$) wywołało podobny skutek, jednak zahamowanie łzawienia nastąpiło znacznie później, a zwierzęta padły 3. tygodnia po narażeniu z powodu zapalenia płuc. W badaniu sekcyjnym kotów, które padły po narażeniu na chloro(fenylo)metan o stężeniach $\geq 890 \text{ mg/m}^3$, stwierdzo­no następujące zmiany w płucach: cechy za­palenia płuc oraz wzrost ilości śluzu z krwawą wydzieliną.

Chloro(fenylo)metan działał drażniąco na skórę i oczy królików (NIOSH 1978; IUCLID 2000) oraz uczulająco na skórę świnek morskich (ACGIH 2000; EPA 2008). Naniesienie na skórę królików 0,5 ml nierozcieńczonego chloro(fenylo)metanu (w postaci nasączonego płatka gazy zaklejonego plastrem) na 24 h wywołało silne podrażnienie i uszkodzenie skóry. Bezpośrednio po zdjęciu opatrunku obserwowano znaczny stopień zaczerwienienia i obrzęk, po 7 dniach na skórze stwierdzono zmiany martwicze (Bayer 1979).

W innym badaniu na królikach wykazano także działanie drażniące chloro(fenylo)me­tanu na oczy. Do worka spojówkowego króli­ków zaaplikowano 0,1 ml nierozcieńczonego związku. Drugie oko zwierząt stanowiło kontrolę. Obserwację prowadzono przez 7 dni. Chloro(fenylo)metan został częściowo wy­płukany z powodu silnego łzawienia. Stwierdzono zaczerwienienie spojówki, a chlo­ro(fenylo)metan uznano za czynnik drażniący oko (Bayer 1979).

Chloro(fenylo)metan u zwierząt działał także uczulająco na skórę. Po podaniu pod­skórnym świnkom morskim chloro(fenylo)metanu w ilości 0,01 mg 2 razy w tygodniu przez okres 12 tygodni oraz po kolejnych 2 tygodniach obserwacji, kroplę chloro(fenylo)metanu rozpuszczonego w oliwie naniesio-

no na ogoloną skórę zwierząt. Po aplikacji związku stwierdzono rumień i obrzęk (Land­steiner, Jacobs 1936). Działanie uczulające chloro(fenylo)metanu potwierdzono testem LLNA w badaniu lokalnych węzłów chłonnych. Wartość wskaźnika stymulacji SI we wszystkich zastosowanych stężeniach chloro(fenylo)metanu przekroczyła 3 i wynosiła odpowiednio: 6,1; 12,0; 10,6 (NICNAS 2013).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga inhalacyjna

Skutki obserwowane po wielokrotnym inha­lacyjnym narażeniu zwierząt doświadczalnych na chloro(fenylo)metan przedstawiono w ta­beli 4. W wyniku narażania kotów na chlo­ro(fenylo)metan o stężeniu $480 \text{ mg/m}^3/8 \text{ h}$ przez 6 kolejnych dni stwierdzono działanie drażniące związku na układ oddechowy oraz oczy, manifestujące się głównie kaszlem oraz umiarkowanym podrażnieniem oka, któremu towarzyszyło łagodne zapalenie spojówek i pogłębiający się spadek apetytu (Wolf 1912).

Skutki podprzewlekłego narażenia inha­lacyjnego na chloro(fenylo)metan badano na trzech gatunkach zwierząt (szczurach, świnkach morskich oraz chomikach), które narażano co­dziennie na chloro(fenylo)metan o trzech róż­nych stężeniach: 60; 180 lub 530 mg/m^3 przez 4 tygodnie (28 narażeń), (Monsanto Co. 1983). U szczurów i chomików narażanych na związek o dwóch mniejszych stężeniach, tj. 60 lub 180 mg/m^3 , nie obserwowano wyraźnych objawów toksyczności związku. Natomiast po narażeniu na chloro(fenylo)metan o najwięk­szym stężeniu (530 mg/m^3), zarówno u szczu­rów, jak i chomików stwierdzono już pierw­sze objawy działania drażniącego na układ oddechowy (podrażnienie nosa manifestujące się kichaniem). Szczury dodatkowo były po­budzone i u obu gatunków stwierdzono nie-

wielkie zmniejszenie masy ciała. Gatunkiem najbardziej wrażliwym na działanie toksyczne chloro(fenylo)metanu były świnki morskie. U 5/10 świnek morskich narażonych na chloro(fenylo)metan o stężeniu 180 mg/m^3 w badaniu makroskopowym stwierdzono w płucach obrzęk i wylewy krwi (3/10). Niemal identyczne skutki w płucach, tj. obrzęk (5/10) i wylewy krwi (2/10), stwierdzono także u świnek narażonych na związek o największym stężeniu, wynoszącemu 530 mg/m^3 . Jednocześnie autorzy tego badania stwierdzili, że najbardziej manifestującymi się zmianami zależnymi od wielkości stężenia było rozległe rozdęcie pęcherzyków płucnych. Skutek ten stwierdzono u 2/10 świnek morskich narażonych na związek o największym stężeniu, u których wykazano zmiany makroskopowe w płucach (obrzęk płuc i wylewy krwi). Wyniki badania przeprowadzonego przez Monsanto Co. (1983) wydają się być mało wiarygodne, ponieważ opis rozległego rozdęcia pęcherzyków płucnych ze ścięciem tkanki śródmiąższowej, jaki wykazano u 2 świnek, jest opisem ostrej rozedmy charakterystycznej dla ostrego, a nie podprzewlekłego narażenia. Kolejną niespójnością, jaka jest zamieszczona w opisie tego badania, jest stwierdzenie, które jest jednocześnie zaprzeczeniem poprzedniego opisu zmian, że małe ogniska rozedmy oraz umiar-

kowanego stopnia rozedmy były obserwowane jedynie sporadycznie u świnek narażonych na chloro(fenylo)metan tylko o największym stężeniu. Potwierdzeniem powyższych wątpliwości jest fakt, że autorzy tego eksperymentu przeprowadzili inne badania, w których szczury i świnki morskie narażali inhalacyjnie na chloro(fenylo)metan znacznie dłużej, bo przez 27 tygodni (129 narażeń) i o największym stężeniu jakie zastosowali, tj. 148 mg/m^3 . W przeciwieństwie do poprzednich badań badacze ci nie stwierdzili u świnek morskich jakichkolwiek skutków toksycznego działania chloro(fenylo)metanu na układ oddechowy. Pomimo długotrwałego narażenia szczurów na chloro(fenylo)metan o trzech zróżnicowanych stężeniach: 5; 62 lub 148 mg/m^3 u zwierząt stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we względnych i bezwzględnych masach narządów wewnętrznych, tj. serca, śledziony, wątroby i nerek (bez zmian histopatologicznych), natomiast u świnek morskich narażonych na chloro(fenylo)metan o największym stężeniu, stwierdzili takie same skutki oraz pojedyncze przypadki zmian martwiczych w wątrobie. Nie stwierdzono natomiast zmian w płucach podobnych do tych, jakie opisano u świnek morskich wcześniej (Monsanto Co. 1984).

Tabela 4.

Skutki narażenia inhalacyjnego podprzewlekłego i przewlekłego zwierząt laboratoryjnych na chloro(fenylo)metan

| Gatunek, płeć i liczba zwierząt | Czas narażenia | Stężenie | | Skutki działania toksycznego | Piśmiennictwo |
|---|---|-----------------|----------|--|--------------------------------|
| | | mg/m^3 | ppm | | |
| Kot $n = 2$ | 6 dni 8 h/dzień | 480 | 92,6 | zmniejszenie apetytu; łagodne podrażnienie oczu (zapalenie spojówek) i dróg oddechowych (kaszel) | Wolf 1912, cyt. za: NIOSH 1978 |
| Mysz Swiss OF ₁ , samiec $n = 10$ | 4; 9 i 14 dni 5 dni/tydzień 6 h/dzień | 114 238 | 22 46 | bez zmian zmiany w obrębie nabłonka oddechowego jamy nosowej (nieżyt, metaplazja, martwica) oraz nabłonka węchowego | Zissu (1995) |

cd. tab. 4.

| Gatunek, płeć i liczba zwierząt | Czas narażenia | Stężenie | | Skutki działania toksycznego | Piśmiennictwo |
|---|--|-------------------|-------|---|--|
| | | mg/m ³ | ppm | | |
| Szczur, obie płcie <i>n</i> = 5+5 | 14 dni 5 dni/tydzień 6 h/dzień | 75 | 14,4 | zmniejszenie aktywności, ptoza (opadanie powieki) zmniejszenie aktywności; ptoza (opadanie powieki), nadmierne wydzielanie śliny, duszności, wyciek z nosa, osłabienie, zmniejszenie masy ciała zmniejszenie aktywności, osłabienie; ptoza (opadanie powieki), nadmierne wydzielanie śliny, duszności, wyciek z nosa; zmniejszenie masy ciała, drżenia, ataksja; 2/5 samców i 4/5 samic padło w trakcie 2. tygodnia narażenia | Monsanto Co. 1977a; 1977b, cyt. za: EPA 2008 |
| | | 263 | 50,7 | | |
| | | 744 | 143,6 | | |
| Szczur, obie płcie <i>n</i> = 16+16 | 28 dni | 4,2 | 0,8 | bez zmian niewielkie zmiany rozrostowe w małżowinach nosowych | Rohm, Haas 1988, cyt. za: EPA 2008 |
| | | 17,6 | 3,4 | | |
| | | 45 | 8,7 | | |
| | | 167 | 32,2 | | |
| Szczur Sprague-Dawley, obie płcie <i>n</i> = 10+10 | 4 tygodnie 7 dni/tydz. 6 h/dzień 28 ekspozycji | 60 | 12 | 1/20 padnięcie 12. dnia narażenia bez zmian zmniejszenie masy ciała; objawy ze strony układu oddechowego (kichanie, podrażnienie nosa); pobudzenie | Monsanto Co. 1983, cyt. za: EPA 2008 |
| | | 180 | 35 | | |
| | | 530 | 102 | | |
| Świnka morska, Dunkin-Hartley, samiec <i>n</i> = 10 | 4 tygodnie 7 dni/tydz. 6 h/dzień 28 ekspozycji | 60 | 12 | bez zmian obrzęk płuc (5/10) i wylewy krwotoczne w płucach (3/10) podrażnienie oczu, nosa i skóry wokół nosa, ust i/lub klatki piersiowej i łap; łysienie; objawy ze strony układu oddechowego (trudności w oddychaniu, kichanie); obrzęk płuc (5/10) i wylewy krwotoczne w płucach (2/10); w 2 przypadkach/10 rozedma płuc | Monsanto Co. 1983, cyt. za: EPA 2008 |
| | | 180 | 35 | | |
| | | 530 | 102 | | |
| Chomik syryjski, samiec <i>n</i> = 10 | 4 tygodnie 7 dni/tydz. 6 h/dzień 28 ekspozycji | 60 | 12 | brak zmian brak zmian podrażnienie oczu; kichanie; zmniejszenie masy ciała | Monsanto Co. 1983, cyt. za: EPA 2008 |
| | | 180 | 35 | | |
| | | 530 | 102 | | |
| Szczur Sprague-Dawley, obie płcie <i>n</i> = 20 + 20 | 27 tygodni 5 dni/tydz. 6 h/dzień 129 ekspozycji | 5 | 1 | zmniejszenie względnej masy serca u samców zmniejszenie względnej masy serca u samców zmniejszenie względnej oraz bezwzględnej masy serca u samców; wzrost bezwzględnej i względnej masy śledziony oraz względnej masy nerki u samic; w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian w narządach | Monsanto Co. 1984, cyt. za: EPA 2008 |
| | | 62 | 12 | | |
| | | 148 | 28,6 | | |
| Świnka morska Hartley, samiec <i>n</i> = od 18 do 20 | 27 tygodni 5 dni/tydz. 6 h/dzień 129 ekspozycji | 5 | 1 | zmiana zabarwienia wątroby (1/18) zmiana zabarwienia wątroby (1/20); nieznaczny (o ok. 10%) wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby wzrost bezwzględnej i względnej masy nerki (tylko lewej); zmiana zabarwienia wątroby (4/19) nieznaczny (o ok. 10%) wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby; niewielkie obszary martwicy w wątrobie (3/19) | Monsanto Co. 1984, cyt. za: EPA 2008 |
| | | 62 | 12 | | |
| | | 148 | 28,6 | | |

Droga pokarmowa

Skutki toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej chloro(fenylo)metanu u zwierząt laboratoryjnych po dożołądkowym podaniu związku przedstawiono w tabeli 5. W badaniach przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Nowotworów (National Cancer Institute – NCI) na 10-tygodniowych szczurach Fisher 344/N narażonych na chloro(fenylo)metan w oleju kukurydzianym podawanym drogą dożołądkową w dawkach: 0; 15; 30; 62; 125 lub 250 mg/kg mc./dzień 3 razy w tygodniu przez 37 tygodni (samce) i 27 tygodni (samice) dokonano oceny działania toksyczności ogólnoustrojowej oraz analizy histopatologicznej u wszystkich zwierząt, które nie padły w okresie trwania eksperymentu. Zwierzęta, które padły podczas narażenia, nie zostały uwzględnione w analizie histopatologicznej (*Lijinsky 1986*).

W przeprowadzonym badaniu wykazano padnięcia (60%) w grupie samic otrzymujących chloro(fenylo)metan w dawce 62 mg/kg mc./dzień przy jednoczesnym braku padnięć w grupie samców oraz padnięcie wszystkich zwierząt niezależnie od płci po dawce 125 lub 250 mg/kg/dzień. Jednocześnie u szczurów obu płci stwierdzono zmniejszony przyrost masy ciała (znamienny statystycznie jedynie w grupie samców, nie podano wartości liczbowych) po dawce 62 mg/kg/dzień. W badaniu histopatologicznym zwierząt, które przeżyły do końca eksperymentu, nie stwierdzono makroskopowych zmian patologicznych. Wykazano natomiast zmiany histopatologiczne w nabłonku przedżołądka i serca. Zmiany w przedżołądku u samców otrzymujących chloro(fenylo)metan w dawkach: 15; 62 lub 125 mg/kg mc./dzień i samic otrzymujących badany związek w dawce 30 lub 62 mg/kg mc./dzień obejmowały: nadmierne rogowacenie oraz hiperplazję przedżołądka (u samców po dawkach 62 lub 125 mg/kg mc./dzień oraz u samic w grupie otrzymującej chloro(fenylo)metan w dawce 62 mg/kg mc./dzień).

U samców i samic otrzymujących dawkę 125 mg/kg mc. chloro(fenylo)metanu stwierdzono także ostre i przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka. Poważne ostre zapalenie żołądka oraz owrzodzenia były prawdopodobną przyczyną padnięć zwierząt obu płci otrzymujących dawkę 125 mg/kg mc. chloro(fenylo)metanu i dawki większe. Występowanie zmian w przedżołądku było sporadyczne we wszystkich grupach dawek bez wyraźnej zależności typu dawka-odpowiedź.

U większości samców otrzymujących ww. dawki chloro(fenylo)metanu stwierdzono także zmiany w sercu. Wczesne zmiany w obrazie histopatologicznym serca dotyczyły zmian rozrostowych (ziarnina i proliferacja komórek śródmiąższowych), a w przypadku późnych zmian były one nietypowe. Okres, po jakim ujawniano wczesne i późne zmiany, nie został określony. Autorzy zaliczyli kilka zmian późnych serca jako „przypominające” mięsaki (nie podano liczby przypadków), co sugeruje, że niektóre z późnych uszkodzeń serca mogły mieć charakter nowotworowy. U większości lub u wszystkich samców, którym chloro(fenylo)metan podawano w dawkach większych niż 15 mg/kg mc./dzień dodatkowo stwierdzono ogniska martwicy wskazujące na przejście zawału serca. Zmian w sercu nie stwierdzono w grupie kontrolnej.

W przypadku samic, dopiero podanie dawki 62 mg/kg mc./dzień chloro(fenylo)metanu spowodowało ostrą martwicę mięśnia sercowego, natomiast obrzęk stwierdzano po dawce 250 mg/kg mc./dzień (skutek ten był prawdopodobną przyczyną padnięć u zwierząt otrzymujących dawkę 250 mg/kg chloro(fenylo)metanu). U samic otrzymujących duże dawki chloro(fenylo)metanu stwierdzono również przekrwienie oraz obrzęk płuc i wątroby. Autor tego badania sugeruje, że serce jest u szczurów najbardziej wrażliwym i docelowym narządem działania chloro(fenylo)metanu.

nylo)metanu po narażeniu drogą pokarmową, co najbardziej uwidoczniło się w postaci martwicy i zmian rozrostowych u samców otrzymujących dawki ≥ 15 mg/kg mc. związku. Ponieważ nie podano częstości występowania tych zmian, ich analiza statystyczna nie została wykonana.

Analogiczne badanie przeprowadzono na myszach (C57BL/6J x BALB/c)F₁ (grupie 10 samców i 10 samic), którym chloro(fenylo)metan podawano dożołądkowo w dawkach: 0; 6,3; 12,5; 25; 50 lub 100 mg/kg mc./dzień 3 dni w tygodniu przez 26 tygodni (*Lijinsky* 1986). W żadnej z narażanych grup zwierząt nie odnotowano padnięć lub znaczącego (istotnego) zmniejszenia masy ciała. Na podstawie wyników badań histopatologicznych myszy narażonych na mniejsze dawki chloro(fenylo)metanu wykazano jedynie niewielkie zmiany w wątrobie, związane z rozrostem zakwalifikowanym jako umiarkowana hiperplazja. U myszy otrzymujących dawkę 50 mg/kg mc./dzień chloro(fenylo)metanu stwierdzano przypadki rozległej hiperplazji, a po dawce 100 mg/kg mc./dzień przypadki bardzo rozległej hiperplazji wątroby. Brak danych ilościowych dla przypadków stwierdzonej hiperplazji w wątrobie w badanych grupach uniemożliwił określenie wartości NOAEL lub LOAEL.

W NCI przeprowadzono także badania toksyczności przewlekłej chloro(fenylo)metanu na 52 samcach i 52 samicach szczurów F344, którym związek podawano w dawkach: 0; 15 lub 30 mg/kg mc./dzień, 3 dni/tydzień drogą dożołądkową przez okres do 104 tygodni (*Lijinsky* 1986). Podobnie jak we wcześniejszych badaniach oceniano: liczbę padnięć w okresie eksperymentu, zwiększenie masy ciała (w całym okresie badania) i zmiany histopatologiczne przeprowadzone u wszystkich

zwierząt w momencie uśmiercania w końcowej fazie eksperymentu (również u zwierząt, które padły wcześniej).

Na podstawie wyników przeprowadzonego badania nie stwierdzono istotnych różnic w: przeżywalności zwierząt, zwiększeniu masy ciała lub częstości występowania zmian nienowotworowych między badanymi grupami zwierząt narażanych a grupą zwierząt z grupy kontrolnej. W badaniu tym wykazano jednak skutki działania kancerogennego chloro(fenylo)metanu omówione w rozdziale „Działanie rakotwórcze”. W badaniu tym dawkę 30 mg/kg mc./dzień uznano za wartość NOAEL dla toksyczności przewlekłej, pomimo wykazanego działania kancerogennego.

Analogiczny eksperyment przeprowadzono na myszach C57BL/6J x BALB/c)F₁ (52 samcach i 52 samicach), którym chloro(fenylo)metan podawano drogą dożołądkową w dawkach: 0; 50 lub 100 mg/kg mc., 3 razy w tygodniu również przez okres 104 tygodni (*Lijinsky* 1986). Zwierzęta, które przeżyły, uśmiercano 3 ÷ 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki. W raporcie końcowym przedstawiono: odsetek padnięć, zwiększenie masy ciała oraz wyniki badań histopatologicznych wszystkich zwierząt. Podawanie chloro(fenylo)metanu nie miało wpływu na liczbę padnięć zwierząt w poszczególnych grupach oraz zwiększenie masy ciała badanych myszy w porównaniu z grupą kontrolną. U myszy stwierdzono występowanie różnych typów guzów omówionych w rozdziale „Działanie rakotwórcze”. Autor wykazał również u narażanych zwierząt rozrost komórek nabłonka żołądka (brak dodatkowych informacji na ten temat uniemożliwił określenie wartości NOAEL lub LOAEL). Nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania innych zmian nienowotworowych.

Tabela 5.

Skutki toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej chloro(fenyl)metanu u zwierząt laboratoryjnych podaniu dożołądkowym (Lijinsky 1986)

| Gatunek i płeć zwierząt | Czas narażenia | Dawka, mg/kg mc. | Skutki działania toksycznego |
|---|---|------------------|---|
| Szczer Fisher 344/N, obie płcie | samice 27 tygodni 3 dawki/tydz. n = 60 | 15 | brak skutków |
| | | 30 | zmiany w nabłonku żołądka (nadmierne rogowacenie) |
| | | 62 | padło 60% samic; zmiany w nabłonku żołądka (nadmierne rogowacenie) |
| | | 125 | ostra martwica mięśnia sercowego wszystkie zwierzęta padły ostre i przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka prawdopodobna przyczyna zgonu: poważne ostre zapalenie żołądka i owrzodzenia |
| | | 250 | wszystkie zwierzęta padły prawdopodobna przyczyna zgonu: obrzęk mięśnia sercowego |
| | | 15 | LOAEL |
| | | 30 | zmiany w nabłonku żołądka (nadmierne rogowacenie) zmiany rozrostowe i martwicze mięśnia sercowego |
| | | 62 | zmiany w nabłonku żołądka (nadmierne rogowacenie) zmiany rozrostowe i martwicze mięśnia sercowego zmniejszenie przyrostu masy |
| | | 125 | zmiany w nabłonku żołądka (nadmierne rogowacenie) zmiany rozrostowe i martwicze mięśnia sercowego wszystkie zwierzęta padły; zmiany rozrostowe przedżołądka ostre i przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka prawdopodobna przyczyna zgonu: poważne ostre zapalenie żołądka i owrzodzenia |
| | | 250 | wszystkie zwierzęta padły; ostre i przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka zmiany rozrostowe i martwicze mięśnia sercowego |
| Mysz (C57BL/6J x BALB/c)F ₁ , obie płcie | 26 tygodni 3 dawki /tydz. n = 96 + 96 | 6,3 | pojedyncze przypadki zmian rozrostowych wątroby |
| | | 12,5 | |
| | | 25 | |
| | | 50 | pojedyncze umiarkowane zmiany rozrostowe wątroby |
| | | 100 | często ostre zmiany rozrostowe wątroby |
| Szczer Fisher 344, obie płcie | samice 26 tygodni 3 dawki/tydz. n = 96 | 15 | brak skutków |
| | | 30 | kilka przypadków hiperkeratozy przedżołądka |
| | | 62 | tylko 4 przeżyły; zmiany rozrostowe przedżołądka |
| | | 125 | wszystkie samice padły w przeciągu 2 tygodni |
| | | 250 | przyczyna śmierci: głównie silne ostre lub przewlekłe zapalenie błony śluzowej przedżołądka z owrzodzeniami |
| | | 15 | bez skutków |
| | | 30 | bez skutków |
| | | 62 | zmniejszenie przyrostu masy ciała |
| | | 125 | wszystkie samce padły w przeciągu 3 tygodni przyczyna śmierci: głównie silne ostre lub przewlekłe zapalenie błony śluzowej przedżołądka z owrzodzeniami |
| | | 250 | wszystkie samce padły w przeciągu 2 tygodni przyczyna śmierci: głównie silne ostre lub przewlekłe zapalenie błony śluzowej przedżołądka z owrzodzeniami |
| Szczer Fisher 344, obie płcie | samice 104 tygodnie 3 dawki/tydz. n = 52 | 0 | brak skutków nienowotworowych; gruczolakorak/rak komórek C tarczycy (4/52) |
| | | 15 | brak skutków nienowotworowych gruczolakorak/rak komórek C tarczycy (8/51) |
| | | 30 | brak skutków nienowotworowych gruczolakorak/rak komórek C tarczycy (14/52) |

cd. tab. 5.

| Gatunek i płeć zwierząt | Czas narażenia | Dawka, mg/kg mc. | Skutki działania toksycznego |
|--|-------------------------|------------------|---|
| Mysz (C57BL/6J x BALB/c)F ₁ obie płcie | samce | 0 | brak skutków |
| | 104 tygodnie | 15 | brak skutków |
| | 3 dawki/tydz. n = 52 | 30 | brak skutków nienowotworowych; 3 guzy przedłożadka |
| | samice | 0 | gruczolakorak/rak płuca (1/51) |
| | 104 tygodnie | 50 | rak/brodawczak przedłożadka (5/50) |
| | 3 dawki/tydz. n = 52 | 100 | gruczolakorak/rak płuca (2/51) rak/brodawczak przedłożadka (19/51) gruczolakorak/rak płuca (6/51) |
| | samce | 0 | brak skutków |
| | 104 tygodnie | 50 | rak/brodawczak przedłożadka (4/52) |
| | 3 dawki/tydz. n = 52 | 100 | rak/brodawczak przedłożadka (32/52) naczyniakomięsak (5/52) |

Droga skórna

Fukuda i in. przeprowadzili dwa badania na samicach myszy SPF ICR: w pierwszym badaniu nanosili na skórę myszy 10 µl chloro(fenylo)metanu 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 11 samicom 2 razy w tygodniu aż do zakończenia eksperymentu, tj. do 50 tygodni (*Fukuda* i in. 1981). W drugim badaniu 20 zwierzętom podawano taką samą drogą 2 razy w tygodniu 2,3 µl związku, ale

rozcieńczonego do 25 µl benzenem przez 50 tygodni. W ciągu kilku minut po aplikacji obserwowano wyraźne skutki podrażnienia: oczu, skóry i układu oddechowego. W miejscu aplikacji stwierdzano początkowo zaczerwienienie, następnie pojawiał się rumień i obrzęk, a później: łysienie, stwardnienie skóry, znacznego stopnia rogowacenie, a u niektórych myszy także owrzodzenia i/lub martwicę naskórka.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych na temat mutagennego działania α -chlorowanych toluenów, w tym chloro(fenylo)metanu na ludzi. Istnieje natomiast bardzo wiele danych wskazujących na mutagenne i genotoksyczne działanie chloro(fenylo)metanu na różne układy biologiczne. Związek wywoływał uszkodzenie DNA oraz indukował mutacje punktowe u szczepów *Salmonella* Typhimurium TA98 oraz TA100 (*Parry* 1982; *Occidental...* 1985) oraz *Escherichia coli* WP2 (*Venitt* i in. 1982), zarówno bez udziału, jak i z udziałem egzogenego układu aktywującego. Chloro(fenylo)metan indukował także somatyczne oraz związane z płcią

recesywne mutacje letalne u *Drosophila melanogaster* (*Fahmy, Fahmy* 1982), wywoływał konwersje genowe (*Parry* 1982) i mutacje u *Saccharomyces cerevisiae* (*Mitchell, Gilbert* 1982), *Aspergillus nidulans* (*Igwe, Cohn* 1982) i *Neurospora crassa* (*Saxena, Abdel-Rahman* 1989).

W hodowlach komórek gryzoni chloro(fenylo)metan indukował ponadto wymiany chromatyd siostrzanych, a także powodował: aberracje chromosomowe, mutacje i pęknięcia nici DNA (*Swenberg* 1981, cyt. za: *IARC* 1999; *Malallah* i in. 1982; *Phillips, James* 1982; *Hemminki* i in. 1983; *McGregor* i in. 1988). W ludzkich komórkach nowotworowych pęcherzyków płucnych związek powodował pęknięcia nici DNA oraz indukował

wiązania krzyżowe (Mirzayans i in. 1982) oraz wymiany chromatyd siostrzanych w ludzkich limfocytach w warunkach in vitro (Kirkland i in. 1982). Chloro(fenylo)metan nie indukował powstawania mikrojąder u myszy w warunkach in vivo (Richardson i in. 1982). Związek znakowany węglem ^{14}C po podaniu dożylnym myszom tworzył addukty z DNA w różnych narządach (mózgu, jądrach,

wątrobie, płucach). Podstawowym składnikiem tych adduktów była *N*-benzyloguanina (Solveig Walles 1981).

Na podstawie analizy powyższych badań można uznać, że chloro(fenylo)metan jest mutagenem i klastogenem. Poniżej w tabeli 6. przedstawiono wyniki testów działania mutagennego i genotoksycznego chloro(fenylo)metanu.

Tabela 6.

Wyniki testów działania mutagennego i genotoksycznego chloro(fenylo)metanu (dawki w $\mu\text{g/ml}$ podano dla badań w warunkach in vitro, a w mg/kg mc. dla badań w warunkach in vivo), (IARC 1999)

| Typ badania | Gatunek/szczep/typ | Dawka | Bez aktywacji metabolicznej | Z aktywacją metaboliczną | |
|---|--|------------|-----------------------------|--------------------------|--|
| Test rewersji mutacji | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA100 | 25 ÷ 500 | + | | |
| | | 50 ÷ 250 | (+) | | |
| | | 5 ÷ 1250 | - | | |
| | | 5 ÷ 250 | | + | |
| | | 250 ÷ 500 | | (+) | |
| | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535 | 31,5 ÷ 200 | | - | |
| | | 5000 | + | - | |
| | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537 | 125 ÷ 2000 | - | - | |
| | | 125 ÷ 2000 | - | - | |
| | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1538 | 125 ÷ 5000 | - | - | |
| | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98 | 125 ÷ 2000 | - | - | |
| | <i>Aspergillus nidulans</i> | 100 | + | | |
| | <i>Neurospora crassa</i> | 50 | + | | |
| <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1536 | 125 | - | | - | |
| <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> | 250 | + | | | |
| | 100 | + | | + | |
| | 400 | + | | - | |
| <i>Escherichia coli</i> WP2 | 25 | + | | | |
| | | | | | |
| Pęknięcia nici, wiązania krzyżowe | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D6 komórki płuc chomika chińskiego V79 in vitro komórki ludzkiego nowotworu płuc in vitro | 100 | + | | |
| | | 126 | + | | |
| | | 125 | + | | |
| Konwersja genów | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> JD1 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4 | 0,5 ÷ 250 | + | + | |
| | | 125 | + | | |
| | | 220 | + | | |
| Homozygotyczność | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D6 | 400 | (+) | (+) | |
| | | 50 | + | | |
| | | 25 | + | + | |
| Genetyczny crossing-over | <i>Aspergillus nidulans</i> | 100 | + | | |
| | | 500 | + | + | |
| Mutacja postępową | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4 | 500 | - | | |
| | | 330 | + | | |
| Aneuploidia | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D6 <i>Aspergillus nidulans</i> | 200 | - | - | |
| | | 2500 | - | - | |
| Mutacja somatyczna i rekombinacja | <i>Drosophila melanogaster</i> | 126 | + | | |

cd. tab. 6.

| Typ badania | Gatunek/szczep/typ | Dawka | Bez aktywacji metabolicznej | Z aktywacją metaboliczną |
|--|--|----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Recesywne mutacje letalne związane z płcią | <i>Drosophila melanogaster</i> | 252 | (+) | |
| | | 504 | + | |
| Test mikrojądrowy | samiec myszy TuckTO in vivo | 300 <i>i.p.</i> · 2 | – | |
| | mysz NMRI in vivo | 400 <i>p.o.</i> · 2 | – | |
| | mysz CD-1 in vivo | 876 <i>p.o.</i> · 2 | – | |
| | mysz CD-1 in vivo | 550 <i>i.p.</i> · 2 | – | |
| | mysz (CBA x BALB/c)F1 in vivo | 2000 <i>s.c.</i> · 1 | – | |
| Mutacja genowa | komórki jajnika chomika chińskiego CHO in vitro | 18 | + | |
| | mutacje <i>hprt</i> w komórkach płuc chomika chińskiego V79 in vitro | 11 | | + |
| | | 18 | + | |
| | mutacje <i>tk</i> w komórkach chłoniaka myszy L5178Y in vitro | 10 | – | – |
| | | 8 | + | |
| Wymiana chromatyd siostrzanych | komórki jajnika chomika chińskiego CHO in vitro | 10 | + | |
| | | 12 | + | |
| | ludzkie limfocyty in vitro | 10 | – | |
| | | 5 | + | |
| Aberracje chromosomowe | komórki jajnika chomika chińskiego CHO in vitro | 14 | + | |
| | komórki płuc chomika chińskiego in vitro | 30 | (+) | + |
| | komórki szczurze in vitro | 15 | + | |
| | ludzkie limfocyty in vitro | 10 | – | |
| | | 10 | – | |
| Transformacja komórkowa | komórki myszy C3H 10T½ in vitro | 20 | – | – |
| | komórki zarodka chomika syryjskiego in vitro | 0,1 | + | |
| | | 5 | – | |

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

(+) – wynik słabo dodatni.

– – wynik ujemny.

i.p. – dootrzewnowo.*p.o.* – doustnie.*s.c.* – podskórnie.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie ma wystarczających dowodów, że narażenie zawodowe na chlorowane tolueny, w tym chloro(fenylo)metan, może prowadzić do wzrostu ryzyka nowotworów układu oddechowego. Wynika to z faktu, że narażeniu zawodowemu na chloro(fenylo)metan towarzyszą na ogół inne czynniki szkodliwe dla zdrowia, w tym m.in.: pozostałe chlorowane tolueny, chlorek benzoilu, a także takie czynniki zakłócające, jak: złe warunki higieniczne pracy czy palenie tytoniu. W jednym z tych badań (Sorahan, Cathcart 1989) wykazano także, że ryzyko

raka płuc związane z paleniem papierosów było ponad 2-krotnie większe od ryzyka wynikającego z narażenia na mieszaninę α -chloronaftalenów (Starek 2002).

Opisano trzy przypadki nowotworów wśród 41 pracowników zatrudnionych w zakładzie produkującym chlorek benzoilu w Japonii, w tym dwa przypadki raka płuc i jeden przypadek chłoniaka złośliwego szczęki (Sakabe i in. 1976). Oba przypadki raka płuc stwierdzono u wieloletnich palaczy (palących od lat czterdziestych), natomiast w przypadku chłoniaka złośliwego status palenia tytoniu był nieokreślony. Na podstawie dwóch zgonów z powodu raka płuc wśród pracowników, obserwowanych w tym zakładzie w latach 1953-1973, obliczono

wskaźnik względnego ryzyka wynoszący 33,3 przy wartości 0,06 zgonów oczekiwanych dla populacji japońskiej.

Przeprowadzono badania umieralności na nowotwory wśród 953 brytyjskich pracowników fabryki produkującej chlorowane tolueny, zatrudnionych przez co najmniej sześć miesięcy w latach 1961-1970 (Sorahan i in. 1983). Na podstawie wykonywanej pracy, pracowników podzielono na grupy o dużym i małym narażeniu. Nie oceniano jednak narażenia na poszczególne chlorowane tolueny, w tym chloro(fenylo)metan. Standaryzowane współczynniki umieralności (SMR) obliczano z wykorzystaniem danych o umieralności dla populacji Anglii i Walii. W grupie pracowników o dużym narażeniu stwierdzono statystycznie istotny wzrost zgonów ogółem (SMR 1,6; 25 przypadków obserwowanych/15,5 oczekiwanych). W grupie tej stwierdzono także istotny wzrost zgonów z powodu wszystkich nowotworów (SMR 2,5; 10/4,0), nowotworów przewodu pokarmowego (SMR 4,0; 5/1,2) oraz nowotworów układu oddechowego (SMR 2,8; 5/1,8). Natomiast w grupie pracowników o małym narażeniu stwierdzono jedynie istotny wzrost nowotworów jamy ustnej i gardła (SMR 5,7; 2/0,35). Sorahan i Cathcart obserwowali tych pracowników do 1984 r. i przeprowadzili gniazdowe badania kliniczno-kontrolne raka płuc (Sorahan, Cathcart 1989). Istotny (p < 0,01) wzrost zgonów z powodu raka płuc stwierdzono tylko w grupie pracowników o dużym narażeniu na chlorowane tolueny (SMR 3,3; 10/3,0). Wyliczone względne ryzyko raka płuc po 10-letnim okresie narażenia na α -chlorowane tolueny (w tym chloro(fenylo)metan) wynosiło 1,1 – 95-procentowy wskaźnik ufności (CI) 0,3 ÷ 4,2, natomiast w przypadku palenia papierosów – 3,0 (95-procentowy CI 0,3 ÷ 25,8).

Podobne badania umieralności wśród kohorty 697 mężczyzn w fabryce chemicznej w USA, zatrudnionych w latach 1943-1980 i

potencjalnie narażonych na: chloro(fenylo)metan, trichloro(fenylo)metan oraz chlorek benzoilu, opisał Wong (1988). Stwierdzono znamienne wzrost zgonów z powodu nowotworów układu oddechowego. Obserwowano 7 przypadków, w tym 6 raka płuc na 2,7 oczekiwanych przypadków (SMR = 2,6, 95-procentowy CI 1,1 ÷ 5,5). Pięć z tych zgonów stwierdzono u pracowników zatrudnionych przez okres co najmniej 15 lat (1,32 spodziewanych, p < 0,05). Wong (1988) wykazał, że wzrost zgonów na nowotwory układu oddechowego był podobny dla podgrup pracowników narażonych na poszczególne związki i wynosił – SMR = 2,6 (p < 0,05) dla wszystkich trzech substancji, tj.: chloro(fenylo)metanu, chlorku benzoilu oraz trichloro(fenylo)metanu. Kolejna analiza wykazała, że zwiększona umieralność na nowotwory układu oddechowego dotyczyła pracowników z 15-letnim i dłuższym stażem pracy (SMR = 3,8; p < 0,05).

Podsumowując przedstawione wyniki badania epidemiologicznego pracowników zatrudnionych przy produkcji chlorowanych toluenów, gdzie występuje łączne narażenie na różne związki oraz czynniki zakłócające, należy stwierdzić, że określenie potencjalnego rakotwórczego działania chloro(fenylo)metanu na ludzi jest niemożliwe.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze chloro(fenylo)metanu na zwierzęta doświadczałne badano po podaniu związku drogą dożołądkową, po aplikacji na skórę oraz po podaniu drogą dootrzewnową.

W badaniach przeprowadzonych przez NCI (Lijinsky 1986) na szczurach Fischer F344 (52 samce i 52 samice) oraz myszach B6C3F1 (52 samce i 52 samice) chloro(fenylo)metan podawano w oleju kukurydzianym drogą dożołądkową 3 razy w tygodniu w dawkach: 0; 15 lub 30 mg/kg mc. (szczury) lub 0; 50 lub 100 mg/kg mc. (myszy) w ciągu 104 tygo-

dni. Zarówno u samców, jak i samic szczurów nie stwierdzono różnic w przeżywalności między grupami badanymi (narażanymi) a grupą kontrolną. U samic szczurów, którym podawano największe dawki związku, stwierdzono statystycznie istotny wzrost występowania gruczolaka/raka komórek C tarczycy (4/52, 8/51, 14/52 – odpowiednio do podawanych dawek). U samców natomiast uzyskano statystycznie istotny wzrost występowania następujących nowotworów: po podaniu największej dawki: naczyńniaka krwionośnego/naczyńniakomięsaka (0/52, 0/52, 5/52), gruczolaka/raka wątroby (17/52, 28/52, 20/51), raka przedłożądka (0/51, 2/52, 8/52) oraz raka/brodawczaka przedłożądka (0/51, 4/51, 32/52). Statystycznie istotny wzrost występowania raka/brodawczaka przedłożądka (0/52, 5/50, 19/51) oraz niewielki wzrost występowania gruczolaka/raka pęcherzyków płucnych odnotowano także u samic myszy, którym podawano największe dawki związku (1/52, 2/51, 6/51).

Działanie rakotwórcze chloro(fenylo)metanu obserwowano także u myszy. Częstość występowania różnych typów guzów u myszy znacząco wzrosła u zwierząt otrzymujących duże dawki związku, w tym: raka przedłożądka/brodawczaka u samców (0/51 – grupa kontrolna, 4/52 – po podaniu małej dawki i 32/52 – po podaniu dużej dawki) oraz samic (odpowiednio: 0/52, 5/50, 19/51), naczyńniakomięsaka u samców (odpowiednio: 0/52, 0/52, 5/52) oraz gruczolakoraka/raka płuca u samic (odpowiednio: 1/51, 2/51, 6/51). Autor odnotował również rozrost komórek nabłonka żołądka, ale bez guzów.

Opisane nowotwory u zwierząt nie występują u ludzi, co prawdopodobnie jest wynikiem innego metabolizmu chloro(fenylo)metanu.

Fukuda (1981) przeprowadził badania na myszach SPF ICR, którym chloro(fenylo)metan rozpuszczony w benzenie наносono na skórę grzbietu (*Fukuda* i in. 1981). W grupie kontrolnej nakładano zwierzętom czysty ben-

zen. W pierwszym doświadczeniu u 11 myszy, którym aplikowano 10 µl czystego związku 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 2 razy w tygodniu przez kolejne 50 tygodni, nie zaobserwowano żadnych nowotworów. W drugim badaniu użyto 2,3 µl chloro(fenylo)metanu rozpuszczonego w benzenie do objętości 25 µl i nakładano na skórę grzbietu siedmiotygodniowym myszom 2 razy w tygodniu przez 50 tygodni. U 2 z 20 myszy z grupy kontrolnej rozwinął się nowotwór płuc, natomiast w grupie badanej u 5 z 20 osobników rozwinęły się odpowiednio: 2 nowotwory płuc i 3 nowotwory skóry, z których 2 dały przerzuty do głównych narządów limfoidalnych (śledziony, węzłów chłonnych i szpiku), wątroby oraz nerek. Chociaż występowanie nowotworów nie było statystycznie istotne w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej, autorzy badań zasugerowali, że chloro(fenylo)metan może być słabym kancerogenem po podaniu miejscowym. Jednak krótki czas doświadczeń ograniczył czułość przeprowadzonego badania.

W piśmiennictwie opisano także kilka badań inicjacji promocji nowotworów skóry przez chloro(fenylo)metan. *Coombs* (1982a) aplikował 1 mg chloro(fenylo)metanu rozpuszczonego w toluenie na skórę myszy, a następnie 2 razy w tygodniu наносił na skórę olej krotonowy w toluenie przez okres kolejnych 10 miesięcy. Podczas gdy u 8/19 osobników z dodatkowej grupy kontrolnej, którą narażano miejscowo na 0,4 mg benzo[a]pirenu, rozwinęły się nowotwory skóry, to nie zaobserwowano takich zmian w grupie narażanej na chloro(fenylo)metan (*Coombs* 1982a).

W innym badaniu *Coombs* (1982b) podawał na skórę miejscowo: 10; 100 lub 1000 µg chloro(fenylo)metanu rozpuszczonego w acetonie, a następnie 2 razy w tygodniu aplikował 12-O-tetra-3'-dekanoiloforbolo-3'-octan (promotor). Po 11 tygodniach u wszystkich zwie-

rząt z dodatkich grup kontrolnych, które narażano na 7,12-dimetylobenz[a]antracen, rozwinęły się nowotwory skóry, podczas gdy w 6. miesiącu (odpowiednio 12 tygodni później) tylko u 20% myszy narażonych na chloro(fenylo)metan ujawniły się podobne zmiany (Coombs 1982b).

Ashby i in. (1982) przeprowadzili badania na 20 myszach Swiss, którym nakładano miejscowo 100 µg chloro(fenylo)metanu w toluenie 2 razy w tygodniu przez 7,5 miesiąca. Po zakończeniu narażania przeprowadzono sekcję zwierząt, z której wynikało, że w grupie badanej nie stwierdzono wzrostu liczby nowotworów w porównaniu do dodatkiej grupy kontrolnej po aplikacji benzo[a]pirenu, u której u 18/20 zwierząt rozwinęły się nowotwory skóry (Ashby i in. 1982).

Działanie rakotwórcze chloro(fenylo)metanu badano także po narażeniu podskórnym, podając szczurom szczepu BD chloro(fenylo)metan w oleju arachidowym podskórnie przez 51 tygodni (Druckrey i in. 1970). U narażonych szczurów w miejscu podania badanego związku stwierdzono mięsaki u 6/8 zwierząt po dawce 80 mg/kg/tydzień i u 3/14 po dawce 40 mg/kg/tydzień. Średni czas utajenia nowotworów wyniósł 500 dni, a przerzuty do płuc wystąpiły tylko w grupie narażonej na dużą dawkę chloro(fenylo)metanu (Druckrey i in. 1970).

Potencjalne działanie rakotwórcze chloro(fenylo)metanu badano także po podaniu drogą dostrzewnową (Poirier i in. 1975). Szczurom szczepu A/H (po 20 w grupie) podawano dostrzewnowo chloro(fenylo)metan rozpuszczony w trikaprylanie gliceryny w dawkach: 4,7; 11,8 lub 15,8 mmol/kg mc. przez ponad 24 tygodnie. Nie wykazano różnic w powstawaniu gruczolaków płucnych między zwierzętami narażanymi a zwierzętami z grupy kontrolnej.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zakwalifikowała chloro(fenylo)

metan do grupy 2.A w 1999 r., czyli substancji prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (IARC 1999). W Unii Europejskiej chloro(fenylo)metan został zaliczony do substancji o działaniu rakotwórczym kategorii 1.B, co oznacza, że ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja ta opiera się na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach.

W Polsce, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (z późniejszymi zmianami) oraz rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 24.07.2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagenym w środowisku pracy (DzU z dnia 3.08.2012 r., poz. 890), chloro(fenylo)metan został zakwalifikowany jako rakotwórczy kategorii 1.B.

W ACGIH (2001) zaklasyfikowano chloro(fenylo)metan do grupy A3., tj. czynników o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzętach i nieznanym działaniu rakotwórczym na ludzi. Dostępne dane epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wystąpienia raka u osób narażonych na chloro(fenylo)metan, natomiast wyniki badań przewlekłych na zwierzętach (myszach i szczurach) oraz działanie mutagenne i genotoksyczne związku wykazane w licznych badaniach, wskazują na jego działanie kancerogenne na zwierzęta doświadczalne.

W Niemczech chloro(fenylo)metan jest także zaliczany do grupy 2. czynników rakotwórczych i nie ma z tego powodu ustalonej wartości MAK, tj. najwyższego dopuszczalnego stężenia w powietrzu środowiska pracy (DFG 2013).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie brak jest doniesień na temat embriotoksycznego i teratogennego działania chloro(fenylo)metanu oraz

jego wpływu na rozrodczość u ludzi. W piśmiennictwie istnieją wyniki trzech badań, z których wynika, że chloro(fenylo)metan był oceniany pod kątem działania embriotoksycznego i teratogennego na zwierzęta doświadczalne.

Leonskaya (1980) podawała samicom szczurów Wistar ($n = 20$, prawdopodobnie drogą *per os*) w okresie od 1. do 19. dnia ciąży chloro(fenylo)metan w trzech zróżnicowanych dawkach: 0,06; 0,6 lub 6,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dzień. Chloro(fenylo)metan w największej dawce, tj. 6,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dzień wykazywał działanie embriotoksyczne (przy czym nie zamieszczono informacji, jakie skutki stwierdzono i czy były one znamienne statystycznie), (*Leonskaya* 1980).

W dwóch innych badaniach toksyczności rozwojowej uzyskano wyniki przeciwstawne. *Skowronski* i *Abdel-Rahman* (1986) podawali samicom szczurów Sprague-Dawley ($n = 8$) w okresie organogenezy (między 6. ÷ 15. dniem ciąży) dożołądkowo chloro(fenylo)metan rozpuszczony w oleju kukurydzianym w dawkach: 0; 50 lub 100 mg/kg mc./dzień. W badaniu oceniano integralne wskaźniki toksyczności matczynej (m.in.: przeżywalność, przyrost masy ciała w ciąży, zachowanie, wygląd) oraz wskaźniki toksyczności rozwojowej (liczbę implantacji, resorpcji wczesnych i późnych, liczbę żywych i martwych płodów, a także: masę, długość, płęć płodów i anomalie zewnętrzne). W ocenie działania teratogennego uwzględniano natomiast rozwój kośćca i narządów wewnętrznych. W trakcie trwania eksperymentu nie obserwowano jakichkolwiek skutków działania toksycznego związku na samice. W 20. dniu ciąży przeprowadzono sekcję ciężarnych matek, w której nie potwierdzono toksycznego wpływu związku na rozwijające się płody. Jedynym statystycznie znaczącym skutkiem stwierdzonym u płodów

($p < 0,05$) było zmniejszenie o 10% średniej długości płodów z grupy narażonej na większą dawkę chloro(fenylo)metanu (nieznaczne działanie fetotoksyczne). Długość ciała płodów wynosiła odpowiednio: $4,0 \pm 0,1$ cm (grupa kontrolna), $3,9 \pm 0,1$ cm (grupa otrzymująca dawkę 50 mg/kg mc./dzień) oraz $3,6 \pm 0,1$ cm (grupa otrzymująca dawkę 100 mg/kg mc./dzień). W badaniach tych autorzy zaproponowali wartość NOAEL dla toksyczności matczynej wynoszącą 100 mg/kg mc./dzień i wartość NOAEL – 50 mg/kg mc./dzień oraz wartość LOAEL na poziomie 100 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej płodów (nieznaczne zmniejszenie długości płodu).

Ujemne wyniki toksyczności rozwojowej chloro(fenylo)metanu potwierdzają wyniki badania przeprowadzonego na samicach nowozelandzkich białych królików (*Monsanto Co.* 1977a, cyt. za: EPA 2008). Zwierzętom (liczebność grup $n = 17$) od 6. do 18. dnia ciąży podawano żelatynowe kapsułki zawierające dawki: 0; 10 lub 30 mg/kg mc./dzień chloro(fenylo)metanu. W 29. dniu ciąży oceniano: masę ciała matek, śmiertelność oraz zachowania behawioralne samic. Następnie zwierzęta uśmiercano i oceniano implantacje i resorpcje płodów, a także: liczbę żywych lub martwych płodów, masę ciała płodów oraz występowanie zewnętrznych anomalii. W kolejnym etapie monitorowano przeżywalność płodów (w inkubatorze) przez 7 h oraz po 24 h. W ocenie działania teratogennego uwzględniano rozwój kośćca (szkieletu) i narządów wewnętrznych płodów. Chloro(fenylo)metan nie działał toksycznie na rozwój prenatalny u królików (nie stwierdzono ani działania embriotoksycznego, ani teratogenego). Dawkę 30 mg/kg mc. związku uznano za wartość NOAEL chloro(fenylo)metanu dla toksyczności rozwojowej królików.

TOKSYKOKINETYKA

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących wchłaniania α -chlorowanych toluenów, w tym chloro(fenylo)metanu przez ludzi.

Wchłanianie i rozmieszczanie

W warunkach doświadczalnych wykazano, że u zwierząt laboratoryjnych chloro(fenylo)metan ulega wchłanianiu z dróg oddechowych i z przewodu pokarmowego (*van Oettingen* 1955). Po podaniu szczurom drogą dożołądkową jednorazowej dawki chloro(fenylo)metanu znakowanego węglem ^{14}C , jego maksymalne stężenie w osoczu krwi stwierdzono już po 30 min, co świadczy o bardzo szybkim wchłanianiu związku z przewodu pokarmowego (*Saxena, Abdel-Rahman* 1989). Po 48 h od podania największe stężenia związku w kolejności malejącej stwierdzono w: żołądku, treści żołądkowej, jelicie krętym i dwunastnicy. Mniejsze stężenia natomiast kolejno w: wątrobie, szpiku kostnym, nadnerczach, krwi, trzustce, płucach, przełyku, skórze, nerce, sercu, grasicy, tkance tłuszczowej, jądrach, śledzionie, mózgu i korpusie.

Wyliczone okresy biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) chloro(fenylo)metanu wynosiły odpowiednio: dla fazy dystrybucji około 1,3 h, natomiast dla fazy eliminacji (metabolizm i wydalanie łącznie) około 58,5 h. Na podstawie danych toksykokinetycznych wykazano, że związek podlega stosunkowo szybkim przemianom ustrojowym i w tylko niewielkim stopniu może być kumulowany w organizmie.

Metabolizm i wydalanie

W badaniach z udziałem: szczurów, królików i psów, wykazano, iż jednym z głównych

metabolitów chloro(fenylo)metanu wydalanych z moczem jest *N*-acetylo-*S*-benzyllocysteina (kwas benzylmerkapturowy). Do innych metabolitów chloro(fenylo)metanu, które zidentyfikowano w moczu, należały alkohol benzylowy i aldehyd benzoesowy (*Saxena, Abdel-Rahman* 1989).

Na podstawie zidentyfikowanych w moczu metabolitów można uznać, że chloro(fenylo)metan reaguje ze zredukowanym glutationem, którego końcowym produktem przemiany jest kwas benzylmerkapturowy. Drugi tor metaboliczny chloro(fenylo)metanu jest związany z reakcją hydrolitycznej dechloracji, w której wyniku powstaje alkohol benzylowy, utleniany następnie do aldehydu i kwasu benzoesowego, z którego powstaje kwas hipurowy. Wydajność opisanych przemian metabolicznych jest umiarkowana i wykazuje zmienność gatunkową, np. kwas merkapturowy powstaje z różną wydajnością, wynoszącą odpowiednio: u szczurów 27%, u świńek morskich 4% i 49% u królików. U szczurów około 30% podanej dawki chloro(fenylo)metanu wydalano się w postaci kwasu hipurowego, podczas gdy u królików 20% dawki stanowił kwas hipurowy i około 17% wolny kwas benzoesowy (IARC 1982).

Główną drogą wydalania związku był mocz, z którym wydalano się około 76% podanej dawki po 72 h. Wydalanie z powietrzem wydychanym jako $^{14}\text{CO}_2$ wynosiło około 7% oraz około 1,3% jako niezmieniony związek. Wydalanie z kałem było jedynie marginalne i nie przekraczało 1% podanej dawki (*Saxena, Abdel-Rahman* 1989).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie dokładny mechanizm działania toksycznego chloro(fenylo)metanu nie jest znany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania chloro(fenylo)metanu oraz innych związków chemicznych na zwierzęta doświadczalne.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Nie ma jednoznacznych i spójnych danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących zależności skutków toksycznych od wielkości narażenia ludzi na chloro(fenylo)metan.

Narażenie zawodowe na chloro(fenylo)metan może dotyczyć drogi inhalacyjnej lub przez kontakt z oczami lub skórą. Związek ten jest silnym środkiem łzawiącym oraz powoduje działanie drażniące na górne drogi oddechowe (Wolf 1912; Schutte 1915; Katz, Talbert 1930).

W piśmiennictwie są informacje o narażeniu ludzi na pary chloro(fenylo)metanu o bardzo szerokim zakresie stężeń, tj. 160 ÷ 23600 mg/m³ (Wolf 1912; Schutte 1915; Watrous 1947; Katz, Talbert 1930). W całej podawanej rozpiętości dużych stężeń związku (nie sprecyzowano jednak) głównym skutkiem działania drażniącego chloro(fenylo)metanu u ludzi było pieczenie oczu, któremu towarzyszył ból (trudny do wytrzymania) z bardzo obfitym łzawieniem. Chloro(fenylo)metan o stężeniach powyżej 160 mg/m³ powodował także zapalenie spojówek oraz podrażnienie górnych dróg oddechowych, objawiające się duszącym kaszlem i stanami zapalnymi błon śluzowych (Wolf 1912; Schutte 1915).

Katz i Talbert (1930) określili wartości progu dla chloro(fenylo)metanu w odniesieniu do podrażnienia oczu (10 s) i nosa (po jednym wdechu) odpowiednio: 41 oraz 180 mg/m³. Nietolerowane przez ochotników (w czasie 10 s)

stężenie chloro(fenylo)metanu wywołujące działanie drażniące na oczy określono na poziomie 410 mg/m³. Najdłuższe narażenie ochotników na bardzo duże stężenia chloro(fenylo)metanu trwało jednak tylko do 5 min, przypuszczalnie z powodu silnego działania drażniącego na oczy, które obserwowano już po narażeniu na związek o stężeniu 88 mg/m³ (Katz, Talbert 1930).

W badaniach na zwierzętach narażonych inhalacyjnie na chloro(fenylo)metan o stężeniach 100 ÷ 23 600 mg/m³ stwierdzono ostre skutki działania związku na układ oddechowy (Wolf 1912; Schutte 1915; Meyer 1926). U szczurów narażenie na chloro(fenylo)metan o stężeniu 3300 mg/m³ przez 8 h powodowało występowanie ognisk krwotocznych w płucach, natomiast po narażeniu na związek o stężeniu do 1100 mg/m³/7,5 h – odmę płucną (Wolf 1912; Schutte 1915). Stężenie chloro(fenylo)metanu powodujące u myszy Swiss zmniejszenie częstości oddechów o połowę (RD₅₀) wynosiło 88 mg/m³ (Bos i in. 1991).

Narażenie: szczurów, myszy i kotów, drogą inhalacyjną na pary chloro(fenylo)metanu o stężeniach większych niż 800 mg/m³ przez co najmniej pół godziny wywoływało u zwierząt wydzielanie śluzu w układzie oddechowym. Schutte (1915) zaobserwował, że po narażeniu kotów na chloro(fenylo)metan o stężeniu 2000 mg/m³/30 min wystąpiło obfite

łzawienie ustępujące 30 min po zakończeniu narażenia. Powtórne narażenie 5 dni później na związek o stężeniu $800 \text{ mg/m}^3/30 \text{ min}$ wywołało podobny skutek, jednak zahamowanie łzawienia było znacznie wolniejsze, a zwierzęta padły 3 tygodnie później z powodu ciężkiego zapalenia płuc.

Skutki podprzewlekłego narażenia inhalacyjnego na chloro(fenylo)metan badano na trzech gatunkach zwierząt (szczurach, świnkach morskich oraz chomikach), które narażano codziennie 28 razy na związek o trzech różnych stężeniach: 60; 180 lub 530 mg/m^3 (Monsanto Co. 1983). U szczurów i chomików narażanych na chloro(fenylo)metan o dwóch mniejszych stężeniach, tj. 60 lub 180 mg/m^3 , nie obserwowano wyraźnych objawów toksyczności związku. Natomiast po narażeniu na chloro(fenylo)metan o największym stężeniu (530 mg/m^3), zarówno u szczurów jak i chomików wykazano pierwsze objawy działania drażniącego związku na układ oddechowy (podrażnienie nosa, kichanie). Szczury były dodatkowo pobudzone i u obu gatunków stwierdzono nieznaczne zmniejszenie masy ciała. Gatunkiem bardziej wrażliwym na działanie chloro(fenylo)metanu były świnki morskie, u których działanie związku na układ oddechowy stwierdzono po narażeniu na związek o stężeniu 180 mg/m^3 (obrzęk i wylewy krwotoczne w płucach). Po długotrwałym narażeniu inhalacyjnym (27 tygodni, 129 narażeń) szczurów i świnek morskich na

chloro(fenylo)metan o stężeniach od 5 do 148 mg/m^3 nie wykazano działania toksycznego związku na układ oddechowy, a stwierdzono jedynie niewielkie zmiany we względnych i bezwzględnych masach: serca, śledziony, wątroby i nerek. U świnek morskich narażonych na chloro(fenylo)metan o największym stężeniu (148 mg/m^3) stwierdzono pojedyncze przypadki zmian martwiczych w wątrobie (Monsanto Co. 1984).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez NCI na szczurach i myszach narażanych na chloro(fenylo)metan podprzewlekle (do 37 tygodni) drogą pokarmową (*per os*) czterema zróżnicowanymi dawkami dziennymi (szczury: $15 \div 250 \text{ mg/kg mc./dzień}$; myszy $6,3 \div 100 \text{ mg/kg mc./dzień}$) stwierdzono, że u szczurów serce jest najbardziej wrażliwym i docelowym narządem działania związku po narażeniu drogą pokarmową, co uwidoczniło się u samców otrzymujących dawkę większą niż $15 \text{ mg/kg mc./dzień}$ oraz u samic otrzymujących dawkę $62 \text{ mg/kg mc./dzień}$ w postaci zmian rozrostowych i martwicy (Lijinsky 1986). Skutków takich u narażanych myszy nie wykazano. Toksycznego wpływu chloro(fenylo)metanu na mięsień sercowy u szczurów nie potwierdziły wyniki badań toksyczności przewlekłej (104 tygodnie), również przeprowadzonych przez NCI na szczurach i myszach, którym związek podawano tą samą drogą *per os*.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Chloro(fenylo)metan jest jedynym spośród α -chlorotoluenów, dla którego w Polsce ustalono wartości normatywów higienicznych. Obowiązująca wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) związku wynosi 3 mg/m^3 , a

wartość NDSP – 5 mg/m^3 (rozporządzenie... z dnia 29.11.2002 r., DzU 2002, nr 217, poz. 1833 ze zm.).

W USA istnieją następujące normatywy higieniczne chloro(fenylo)metanu:

- ACGIH: TLV-TWA $5,2 \text{ mg/m}^3$
- OSHA: PEL-TWA 5 mg/m^3
- NIOSH: REL-C 5 mg/m^3 .

W uzasadnieniu ACGIH stwierdzono, iż zachowanie tej normy higienicznej dla chloro(fenylo)metanu powinno zapobiec ewentualnym uszkodzeniom płuc oraz podrażnieniu: oczu, nosa i gardła. Dodatkowo eksperci zakwalifikowali tę substancję do kategorii A3.

Normatywy higieniczne chloro(fenylo)metanu istnieją także w wielu innych państwach (tab. 7.), w których wartość dopuszczalna stężenia wynosi najczęściej 5 mg/m³.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zakwalifikowała chloro(fenylo)metan do grupy 2.A (1999 r.), czyli do substancji prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi. W Unii Europejskiej chloro(fenylo)metan został zaliczony do substancji o działaniu rakotwórczym kategorii 1.B, co oznacza, że ma on potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi, przy czym klasyfikacja ta opiera się na wynikach badań na zwierzętach.

W ACGIH (2001) zaklasyfikowano chloro(fenylo)metan do grupy A3., tj. czynników o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu rakotwórczym na ludzi. Dostępne dane epidemiologiczne nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wystąpienia raka u osób narażonych, natomiast wyniki badań przewlekłych na zwierzętach (myszach i szczurach) oraz jego mutagenne i genotoksyczne działanie wykazane w licznych wynikach badań wskazują na jego działanie kancerogenne na zwierzęta doświadczone.

W Niemczech chloro(fenylo)metan jest zaliczany do grupy 2. czynników rakotwórczych i nie ma z tego powodu wyznaczonej wartości MAK, tj. najwyższego dopuszczalnego stężenia w powietrzu środowiska pracy (DFG 2013).

Tabela 7.

Normatywy higieniczne chloro(fenylo)metanu ustalone w różnych państwach (ACGIH 2001; DFG 2013; rozporządzenie... 2002; RTECS 2012)

| Państwo/institucja/ organizacja | Wartość NDS, mg/m ³ | Wartość NDSch, mg/m ³ | Wartość NDSP, mg/m ³ | Uwagi |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------|
| Australia | 5 | – | – | – |
| Belgia (2002) | 5,2 | – | – | – |
| Dania (2007) | 5 | – | – | – |
| Filipiny | 5 | – | – | – |
| Finlandia (2009) | 2,6 | 7,9 | – | – |
| Francja (2012) | 5 | 11 | – | – |
| Holandia | 5 | – | – | – |
| Niemcy (2013) | nie ustalono | nie ustalono | – | grupa 2. rakotwórczości |
| Norwegia | 5 | – | – | – |
| Polska (2002) | 3 | – | – | – |
| Szwajcaria (2009) | 0,2 | – | 5 | – |
| Szwecja (2005) | 5 | 11 | – | – |
| Turcja | 5 | – | – | – |
| USA: | | | | |
| – ACGIH (1990) | 5,2 | – | – | A3 |
| – NIOSH | – | – | – | – |
| – OSHA | 5 | – | 5 | – |

cd. tab. 7.

| Państwo/instytucja/ organizacja | Wartość NDS, mg/m ³ | Wartość NDSch, mg/m ³ | Wartość NDSP, mg/m ³ | Uwagi |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|-------|
| Węgry | – | 0,5 | – | Sk |
| Wielka Brytania (2007) | 2,6 | 7,8 | – | – |

Objaśnienia:

Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę.

Grupa A3 wg ACGIH – czynniki o udowodnionym działaniu rakotwórczym na zwierzęta i nieznanym działaniu rakotwórczym na ludzi.

Grupa 2. rakotwórczości wg niemieckiej Komisji – substancje, które rozpatruje się jako rakotwórcze dla ludzi, ponieważ istnieją wystarczające dane z wyników długoterminowych badań na zwierzętach lub ograniczone dowody z badań na zwierzętach poparte danymi z badań epidemiologicznych, które wskazują, że mogą one przyczyniać się do rozwoju choroby nowotworowej w warunkach narażenia zawodowego

Podstawy proponowanej wartości NDS

Propozycja I

Za podstawę do wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki badań opublikowanych przez Bos i in. (1991), z których wynika, że chloro(fenylo)metan o stężeniu 88 mg/m³ powo-

dował u myszy Swiss zmniejszenie częstości oddechów o połowę (wartość RD₅₀). Wartość NDS dla związków, dla których ustalono wartość RD₅₀, jest przyjmowana na poziomie 1/10 ÷ 1/100. Średnia wartość współczynnika uzależniającego wartość NDS dla substancji o działaniu drażniącym od wartości RD₅₀ wynosi 1/30:

$$\text{NDS} = 1/30 \text{ RD}_{50}$$

$$\text{NDS} = \frac{1}{30} \cdot 88 \text{ mg/m}^3 = 2,93 \text{ mg/m}^3 \approx 3,0 \text{ mg/m}^3.$$

Propozycja II

Za podstawę do wyliczenia wartości NDS dla chloro(fenylo)metanu przyjęto wyniki 104-dniowego eksperymentu na szczurach narażanych drogą pokarmową na dawki: 0; 15 lub 30 mg/kg mc./dzień związku przez 3 dni/tydzień w ciągu 104 dni (Lijinsky 1986). Dawkę 15 mg/kg mc./dzień chloro(fenylo)metanu

przyjęto za wartość NOAEL związku. Dawka ta nie powodowała zmian kardiotoksycznych ani kancerogennych u narażanych samców szczurów.

Na podstawie dziennej dawki chloro(fenylo)metanu dla szczura, odpowiadającej wartości NOAEL, obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu, na podstawie wzoru:

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

gdzie:

D_h – równoważne stężenie chloro(fenylo)metanu 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 (10 m³),

zatem:

$$D_h = \frac{15 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 105 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS chloro(fenylo)metanu przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka
- $B = 3$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (jeden gatunek, podanie drogą dożołądkową)
- $C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (niestandardowy sposób narażenia 3 razy w tygodniu przez

104 tygodnie, 3 dawki/tydzień)

- $D = 1$, do wyliczeń przyjęto wartość NOAEL
- $E = 3$, współczynnik modyfikacyjny – związek zaliczony do kategorii 1.B kancerogenów, wykazuje również działanie mutagenne i klastogenne.

Wartość NDS chloro(fenylo)metan obliczono, podstawiając przyjęte wartości współczynników do wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{D_h}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E}$$

$$\text{NDS} = \frac{105 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 3} = 2,92 \text{ mg/m}^3 \approx 3,0 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń oraz porównania z wartościami dopuszczalnych stężeń przyjętymi dla chloro(fenylo)metanu w innych państwach, autorzy dokumentacji zaproponowali przyjęcie stężenia 3 mg/m^3 chloro(fenylo)metanu za wartość NDS związku, czyli pozostawienie obowiązującej w Polsce wartości NDS chloro(fenylo)metanu. Zrezygnowano, zgodnie z przyjętymi w 2012 r. przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN zasadami ustalania wartości dopuszczalnych stężeń chemicznych

czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy, z wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) jako drugiego normatywu higienicznego, dla którego według obowiązujących wytycznych nie ma uzasadnienia merytorycznego.

Ponieważ chloro(fenylo)metan wykazuje właściwości drażniące na oczy i układ oddechowy, ustalono również wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). Wartość NDSCh chloro(fenylo)metanu wyliczono na podstawie wzoru:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log Sg$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)},$$

gdzie:

$u(P)$ – 1,859, współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53,
 Sg – standardowe odchylenie geometryczne (w granicach $1,5 \div 2,0$),

$\log Sg$ – w granicach $0,18 \div 0,30$.

Przyjmując stężenie $3,0 \text{ mg/m}^3$ chloro(fenylo)metanu za wartość NDS związku, obliczono wartość NDSCh na podstawie wzoru:

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS}$$

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot 3,0 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 3,0 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} = 5,577 \text{ mg/m}^3 \div 8,664 \text{ mg/m}^3.$$

Autorzy niniejszej dokumentacji proponują również przyjęcie stężenia 9 mg/m^3 chloro(fenylo)metanu za wartość NDSCh związku. Normatyw chloro(fenylo)metanu oznakowano także literami: „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, ze względu na wartość DL_{50} po podaniu

na skórę szczura wynoszącą 1000 mg/kg mc. , a także literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym, „A” – substancja o działaniu uczulającym oraz „Carc. 1.B” – związek rakotwórczy kategorii 1.B.

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
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (p. bilirubiny, ALT), a w zależności od wskazań badanie spirometryczne.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (p. bilirubiny, ALT), a w zależności od wskazań badanie spirometryczne i zdjęcie rtg. płuc.

Częstotliwość badań okresowych: co $2 \div 3$ 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: układ oddechowy, skórę i spojówki oczu.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (p. bilirubiny, ALT), a w zależności od wskazań badanie spirometryczne i zdjęcie rtg. płuc.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, skóra, spojówki oczu i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia są:

- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry

- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

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 zaawanso-

wania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie prawdopodobnie rakotwórcze związku, w narażeniu na chloro(fenylo)metan nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży i pracowników młodocianych.

W trakcie badań profilaktycznych należy poinformować pracowników o prawdopodobnie rakotwórczym działaniu chloro(fenylo)metanu oraz uprzedzić o zwiększonym ryzyku raka płuc w przypadku palenia papierosów w połączeniu z narażeniem zawodowym.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2001) Guide to occupational exposure values.

ACGIH (2000) Benzyl chloride. TLV Documentation 6th ed. suppl. [komputerowa baza danych].

Ashby J., Lefevre P.A., Elliott B.M., Styles J.A. (1982) An overview of the chemical and biological reactivity of 4CMB and structurally related compounds: possible relevance to the overall findings of the UKEMS 1981 study. *Mutat Res.* 100, 417–433.

Back, K.C., Thomas A.A., MacEwen J.D. (1972) Reclassification of materials listed as transportation, Office of Hazardous Materials, Office of the Assistant Secretary for Safety and Consumer Affairs, Washington, DC.

Bandman A.L. i in. (1994) Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances. *Chimia* [cyt. za: RTECS 2012].

Bayer AG (1979) Unterschungen, Bericht nr 8419 [cyt. za: IUCLID 2000].

Bos P.M., Zwart A., Reuzel P.G. i in. (1991) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *Crit. Rev. Toxicol.* 21(6), 423–450.

Chemical Information Services. (1995) Directory of World Chemical Producers 1995/96 Edition, Dallas, TX, 83, 86, 88 [cyt. za: IARC 1999].

Coombs M.M. (1982b) The UKEMS genotoxicity trial – A summary of the assays for skin tumour induction in mice, the subcutaneous implant test and the sebaceous gland suppression test. *Mutat. Res.* 1982b, 100, 407–409.

Coombs M.M. (1982a) Attempts to initiate skin tumours in mice in the 2-stage system using 4-chloromethylbiphenyl (4CMB), 4-hydroxy-

methylbiphenyl (4HMB), and benzyl chloride (BC). Report of the experiment at 10 months. *Mutat Res.* 100, 403–405.

De Ceaurriz J., Desiles J.P. Bonnet P. i in. (1983) Concentration-dependent behavioral changes in mice following short-term inhalation exposure to various industrial solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67, 383–389 [cyt. za: IUCLID 2000].

DFG (2013) List of MAK and BAT Values.

Druckrey H., Kruse H., Preussmann R., Ivankovic S., Landschuetz C. (1970) Cancerogenic alkylating substances. III. Alkyl-halogenides, -sulfates, -sulfonates and strained heterocyclic compounds. *Z. Krebsforsch* 74(3), 241–273.

EPA, Environmental Protection Agency (2008) Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Benzyl Chloride. Superfund Health Risk Technical Support Center National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development.

Fahmy M.J., Fahmy O.G. (1982) Genetic activities of 4-chloromethylbiphenyl, the 4-hydroxy derivative and benzyl chloride in the soma and germ line of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 100, 339–344.

Flury F., Zernik G. (1931) [cyt. za: Benzylchlorid, Bericht Nr. 48, Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie 1990; IUCLID 2000].

Fukuda K., Matsushita H., Sakabe H., Takemoto K. (1981) Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrithloride and benzoyl chloride in mice by skin application. *Gann.* 72, 655–664.

Hemminki K., Falck K., Linnainmaa K. (1983) Reactivity, SCE induction and mutagenicity of benzyl chloride derivatives. *J. Appl. Toxicol.* 3, 202–207.

- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2010) Dane Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej [materiał niepublikowany].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005) Benzyl chloride. Last revision date 24.06.2005 [http://toxnet.nlm.nih.gov].
- IARC (1976) Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Vol. 11. Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics. Lyon.
- IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71. Reevaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Lyon.
- IARC (1982) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 29. Some Industrial Chemicals and Dyestuffs. Lyon.
- Igwe C.N., Cohn P. (1982) *Aspergillus nidulans* as a test organism for chemical mutagens. *Mutat. Res.* 100, 127–131.
- IUCLID (2000) Dataset – Alpha-chlorotoluene, European Commission – European Chemicals Bureau.
- Katz S.H., Talbert E.J. (1930) Intensities of odors and irritating effects of warning agents for inflammable and poisonous gases. Paper 480. U.S. Department of Commerce, Bureau of Mines [cyt. za: NIOSH 1978].
- Kirkland D.J., Jenkinson P.C., Smith K.L. (1982) Sister-chromatid exchanges in human lymphocytes treated with 4-chloromethylbiphenyl and benzyl chloride. *Mutat. Res.* 100, 301–304.
- Landsteiner K., Jacobs J. (1936) Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds – II. *J. Exp. Med.* 64, 625–39 [cyt. za: NIOSH 1978].
- Leonskaya G.I. (1980) Evaluation of the embryotoxic and teratogenic effect of butyl and benzyl chlorides to establish hygienic standards for reservoir water. *Gig. Naselen Mest.* 19, 40–43 [cyt. za: IARC 1982].
- Lijinsky W. (1986) Chronic bioassay of benzyl chloride in F344 rats and (C57BL/6J × BALB/c)F1 mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 76, 1231–1236.
- Lin H.C., Bieron J.F. (1989) Chlorocarbons, -hydrocarbons (benzyl chloride). [W:] *Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology*. 4 th ed., vol. 6. New York, John Wiley.
- Malallah G., Danford N., Parry J.M. (1982) Chromosome analysis of cultures rat-liver epithelial cells (r14) treated with 4-chloromethylbiphenyl, 4-hydroxymethylbiphenyl and benzyl chloride. *Mutat. Res.* 100, 279–282.
- McGregor D. B., Brown A., Cattanach P., Edwards I., McBride D., Caspary W.J. (1988) Responses of the L5178Y tK⁺/tK⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay. II. 18 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 11, 91–118.
- Meyer J. (1926) War gas and chemical war materials. Leipzig, Verlag von S Hirzel [cyt. za: NIOSH 1978].
- Mirzayans R., Meredith J., Waters R. (1982) DNA damage and its repair in cultured human alveolar tumor cells treated with benzyl chloride, 4-chloromethylbiphenyl or 4-hydroxymethylbiphenyl. *Mutat. Res.* 100, 203–206.
- Mitchell I.G., Gilbert P.J. (1982) Activity of 4-chloromethylbiphenyl, 4-hydroxy-methylbiphenyl and benzyl chloride in assays for gene conversion and petite induction in *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. *Mutat. Res.* 100, 169–172.
- Monsanto Co. (1983) Initial Submission: 4-Week inhalation toxicity study of benzyl chloride to male and female rats, male guinea pigs and male hamsters. ML-79-049. Study performed by Monsanto Company, Environmental Health Laboratory. TSCA Section 8ECP submission, OTS0538499 [cyt. za: EPA 2008].
- Monsanto Co. (1977a) Teratogenic study with benzyl chloride in albino rabbits with cover letter dated 05/11/94. Study performed by Industrial Bio-test Laboratories, Inc. TSCA Section 8D submission, OTS0557183 [cyt. za: EPA 2008].
- Monsanto Co. (1984) Twenty-seven week inhalation toxicity of benzyl chloride vapor to male and female rats and male guinea pigs with cover letter dated 05/11/94. Study performed by Monsanto Company, Environmental Health Laboratory. TSCA Section 8D submission, OTS0557187 [cyt. za: EPA 2008].
- Monsanto Co. (1977b) Two-week pilot vapor inhalation toxicity study with benzyl chloride in albino rats with cover letter dated 05/11/94. Study performed by Industrial Bio-test Laboratories, Inc. TSCA Section 8D submission, OTS0557182 [cyt. za: EPA 2008].
- Monsanto Co., rep. no MSL-6760 (1987) [cyt. za: IUCLID 2000].
- NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2013) Inventory multi-tiered assessment and prioritization (IMAP) Human health tier II assessment for benzene, (chloromethyl)-.
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1978) Criteria for a recommended standard occupational exposure to benzyl chloride. DHEW (NIOSH), Cincinnati, OH. Publ. 78, 182.

- NOES, National Occupational Exposure Survey (1981-1983) [nieopublikowane dane z listopada 1997] Cincinnati, OH, United State Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute for Occupational Safety and Health [cyt. za: IARC 1999].
- NTIS, National Technical Information Service (1994) [cyt. za: RTECS 2012].
- Occidental Chemical Corporation (1985) Material Safety Data Sheet, Benzoyl chloride. Industrial and Specialty Chemicals Division, Occidental Chemical Corp., Niagara Falls, NY [cyt. za: ACGIH 2000].
- Oettel H. (1975) [cyt. za: IUCLID 2000; Benzylchlorid, Bericht nr 48, Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie 1990].
- Parry J.M. (1982) Effects of BC, 4CMB and 4HMB upon the induction of mitotic gene conversion in yeast. *Mutat. Res.* 100, 145–151.
- Patty's Industrial hygiene and toxicology (1994) [Red.] G.D. Clayton, F.E. Clayton. 3rd rev. ed., vol. 2A. New York, John Wiley 2162–2165.
- Phillips B.J., James T.E.B. (1982) The effects of 4CMB, 4HMB and BC on SCE, chromosome aberration and point mutation in cultures of Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.* 100, 263–269.
- Poirier L.A., G.D. Stoner, M.B. Shimkin (1975) Bioassay of alkyl halides and nucleotide base analogs by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.* 35(6), 1411–1415.
- Richardson J.C., Proudlock R.J., Richold M. (1982) An evaluation of the mutagenic potential of 4-chloromethylbiphenyl (4CMB) using the micronucleus test. *Mutat. Res.* 100, 375–378.
- Rohm and Haas Co. Initial submission: Benzyl chloride: Four-week inhalation toxicity study in rats with cover letter dated 9/22/92. Study performed by Ray Brown, Research Pathology Services, Inc. TSCA Section 8ECP submission, 1988, OTS0546511 [cyt. za: EPA 2008].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 29.11. 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 24.07. 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. DzU nr 0 z dnia 3.08. 2012 r., poz. 890).
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r.) ze zm. Rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009 (Dz. Urz. UE L 235 z dnia 5.09. 2009 r.).
- RTECS, Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (2012) Toluene, alpha-chloro-
- Sakabe S., Matushita H., Koshi S. (1976) Cancer among benzoyl chloride workers. *Ann. NY. Acad. Sci.* 271, 67–70.
- Saxena S., Abdel-Rahman M.S. (1989) Pharmacodynamics of benzyl chloride in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 18(5), 669–77.
- Schutte H. (1915) Tests with benzyl and benzyl chloride. Translation of dissertation from german, Wurzburg, Royal Bavarian Julius-Maximilianus University. Franz Standenraus Book Printing [cyt. za: NIOSH 1978].
- Skowronski G., Abdel-Rahman M.S. (1986) Teratogenicity of benzyl chloride in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health*, 17(1), 51–56.
- Smyth H.P. Jr. (1956) Improved communication – Hygienic standards for daily inhalation. *Amer. Ind. Hyg. Assoc Q* 17, 129–85 [cyt. za: NIOSH 1978].
- Solveig Walles S.A. (1981) Reaction of benzyl chloride with hemoglobin and DNA in various organs of mice. *Toxicol. Lett.* 9, 379–387.
- Sorahan T., Cathcart M. (1989) Lung cancer mortality among workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes: 1961-1984. *Br. J. Ind. Med.* 46, 425–427.
- Sorahan T., Waterhouse J.A. H., Cooke M.A., Smith E.M.B., Jackson J.R., Temkin L. (1983) A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. *Ann. Occup. Hyg.* 27, 173–182.
- Starek A. (2002) α -Chlorowane tolueny i chlorek benzoilu. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynnikiów Rakotwórczych. Łódź, Instytut Medycy Pracy, z. 14.
- Swenberg J.A. (1981) Utylization of the alkaline elution assay as a short-term test for chemical carcinogens. [W:] Short-term tests for chemical carcinogens. New York, Springer, 45–58 [cyt. za: IARC 1999].
- Venitt S., Crofton-Sleigh C., Bosworth D.A. (1982) UKEMS trial: bacterial mutation tests of 4-chloromethylbiphenyl, 4-hydroxymethylbiphenyl, and benzyl chloride, using *E. coli* (pKM101) and *S. typhimurium* TA98 and TA100. *Mutat. Res.* 100, 39–43.
- von Oettigen W.F. (1955) The halogenated aliphatic, olefinic, cyclic, aromatic and aliphatic-aromatic hydrocarbons including the halogenated insecticides, their toxicity and potential dangers. 300-302

[cyt. za: IARC 1982].

Watrous R.M. Health hazards of the pharmaceuticals industry. *Br. Jour. Ind. Med.* 1947, 4, 111 [cyt. za: NIOSH 1978].

Wolf W. (1912) Concerning the effect of benzyl chloride and benzal chloride on the animal organisms. Translation of dissertation from German, Würzburg, Royal Bavarian Julius-Maximilianus

University. Franz Standenraus Book Printing [cyt. za: NIOSH 1978].

Wong O. (1988) A cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. *Am. J. Ind. Med.* 14, 417–431.

Zissu D. (1995) Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. *J. Appl. Toxicol.* 15(3), 207–21.