

Chlorek benzoilu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

NDS: -
NDSCh: -
NDSP: 2,8 mg/m³
DSB: -
C - substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 13.10.2010 r.
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 21.12.2010 r.

Słowa kluczowe: chlorek benzoilu, toksyczność, narażenie zawodowe, NDSP.
Keywords: benzoyl chloride, toxicity, occupational exposure, TLV-Ceiling.

Streszczenie

Chlorek benzoilu jest bezbarwną cieczą o ostrym, gryzącym zapachu. Został sklasyfikowany jako substancja żrąca.

Produkcja chlorku benzoilu jest wielkotonażowa. W 1995 r. chlorek benzoilu produkowano w jedenastu państwach, nie ma informacji na temat produkcji tego związku w Polsce.

Chlorek benzoilu jest stosowany do: produkcji nadtlenku benzoilu i barwników oraz acylacji alkoholi, fenoli i amin, a także używa się go jako odczynnika analitycznego.

Pary chlorku benzoilu wykazują silne działanie drażniące oczy i błony śluzowe. Narażenie na chlo-

rek benzoilu o stężeniu 11,5 mg/m³ (2 ppm) przez 1 min jest przez ludzi nietolerowane.

Badania epidemiologiczne, w których wykazano nadwyżkę zgonów z powodu raka płuc, zostały przeprowadzone wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji chlorowanych toluenów oraz chlorku benzoilu. W procesie tym występuje łączne narażenie na szereg związków chemicznych, w szczególności na trichloro(fenylo)metan, który jest uważany za związek rakotwórczy.

U szczurów narażanych inhalacyjnie chlorek benzoilu wykazywał działanie drażniące na błony śluzowe oczu i nosa oraz wywoływał rozedmę płuc.

¹ Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) chlorku benzoilu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 grudnia 2011 r. DzU nr 274, poz. 1621.

Metoda oznaczania stężenia chlorku benzoilu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2011, nr 1(67).

Chlorek benzoilu działał drażniąco i żrąco na skórę, a także wykazywał działanie żrące po wkropleniu do oka królików.

Na podstawie wyników większości przeprowadzonych badań w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano działania mutagennego chlorku benzoilu.

Działanie rakotwórcze chlorku benzoilu na zwierzęta badano po narażeniu inhalacyjnym, a także po aplikacji na skórę. Nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości występowania nowotworów płuc i skóry w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

W IARC uznano, że istnieje ograniczony dowód na rakotwórcze działanie chlorku benzoilu u ludzi, a w przypadku zwierząt doświadczalnych dowody działania rakotwórczego chlorku benzoilu są niewystarczające. W ogólnej ocenie IARC stwierdzono, że łączne narażenie na α -chlorowane tolueny i chlorek benzoilu jest prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi – grupa 2.A. W ACGIH uznano chlorek benzoilu za związek niepodlegający klasyfikacji jako kancerogen dla ludzi (grupa A4).

Brak jest danych dotyczących toksyczności rozwojowej oraz wpływu na rozrodczość chlorku benzoilu

dla zwierząt i ludzi.

Za krytyczne skutki działania chlorku benzoilu uznano jego działanie drażniące na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych. Za podstawę do wyprowadzenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) chlorku benzoilu przyjęto informację podaną przez ACGIH, że narażenie na chlorek benzoilu o stężeniu 11,5 mg/m³ (2 ppm) przez 1 min jest już przez ludzi nietolerowane. Stężenie 11,5 mg/m³ uznano za wartość LOAEL. Po zastosowaniu współczynników niepewności o łącznej wartości 4 otrzymano wartość NDS wynoszącą 2,8 mg/m³.

Ponieważ chlorek benzoilu wykazuje silne działanie drażniące na drogi oddechowe, zaproponowano przyjęcie, zamiast wartości NDS, wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP) równą 2,8 mg/m³. Zaproponowana wartość NDSP powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem drażniącym i układowym chlorku benzoilu.

Normatyw oznakowano literą „C” – substancja o działaniu żrącym.

Summary

Benzoyl chloride is a colorless liquid with a characteristic pungent odor classified as a corrosive substance. Benzoyl chlorite is produced in high tonnages. In 1995 it was produced in 11 countries. There is no information on its production in Poland. Benzoyl chloride is used in the production of benzoyl peroxide and dyes, as well as in the acylation of alcohols, phenols and amines, and also as an analytical reagent.

Vapors of benzoyl chloride exert strong irritating effects on the eyes and mucous membranes. Exposure to benzoyl chloride at a concentration of 11.5 mg/m³ (2 ppm) for 1 min is not tolerable to humans. Epidemiological studies of workers employed in the production of chlorinated toluenes and benzoyl chloride have revealed excess mortality from lung cancer in this group of workers. These production processes involve a combined exposure to a number of chemical compounds, mainly to benzotrichloride thought to be a carcinogenic compound.

Benzoyl chloride showed irritating effects on ocular and nasal mucous membranes and induced pulmonary emphysema in rats exposed to this compound via inhalation. Its irritating and corrosive effects on the skin and corrosive effect on the eye were also observed in rabbits. Most *in vitro* and *in vivo* studies have not reveal mutagenic effects of benzoyl chloride. The carcinogenic effect of benzoyl chloride has been investigated in animals after inhalation exposure and skin application, yet no significant increase in the incidence of lung and skin cancers, compared with the control group, has been observed. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC) there is limited evidence that benzoyl chloride is carcinogenic

in humans; there is insufficient evidence in laboratory animals. In the general assessment IARC has found that the combined exposure to α -chlorinated toluenes and benzoyl chloride is probably carcinogenic to humans (group 2A). Benzoyl chloride has been not classifiable as a human carcinogen by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (group 4A). No data are available to assess the effect of benzoyl chloride on reproduction and developmental toxicity in humans or animals. Irritation of the eyes and mucous membranes in the upper respiratory tract has been recognized as a critical effect of benzoyl chloride.

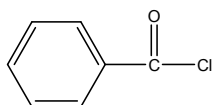
The finding reported by ACGIH that exposure to benzoyl chloride already in a concentration of 11.5 mg/m³ (2 ppm) for 1 min is not tolerable to humans has been adopted as the basis for calculating the MAC value for this substance. The concentration of 11.5 mg/m³ has been recognized as the LOAEL value. Using uncertainty coefficients at the total value of 4, the MAC value of 2.8 mg/m³ was obtained. Owing to the fact that benzoyl chloride exerts a strong irritating effect on the respiratory system, it has been suggested to adopt the value of the maximum admissible ceiling concentration (TLV-ceiling) equal to 2.8 mg/m³ instead of a MAC value. The proposed TLV-ceiling value should protect workers from potential irritating and systemic effects of benzoyl chloride. Standard was denoted “C”, substance with corrosive effect.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka chlorku benzoilu:

- wzór sumaryczny C_7H_5ClO
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna CAS benzoyl chloride
- numer UN 1736
- numer RTECS DM 6600000
- numer WE 202-710-8
- numer indeksowy 607-012-00-0
- synonimy: benzenecarbonyl chloride; benzoic acid chloride; alpha-chlorobenzaldehyde.

Zgodnie z rozporządzeniem 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 dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (tzw. rozporządzenie CLP) chlorek benzoilu ma zharmonizowaną na poziomie unijnym klasyfikację i oznakowanie wg tabeli 3.1. załącznika VI do ww. rozporządzenia (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.).

Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie chlorku benzoilu zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzającej zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Międzynarodowa terminologia chemiczna (CAS)	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Benzoyl chloride (98-88-4)	Acute Tox. 4*	H332	GHS05	H332
	Acute Tox. 4*	H312	GHS07	H312
	Acute Tox. 4*	H302	Dgr	H302
	Skin Corr. 1B	H314		H314
	Skin Sens. 1	H317		H317

Objaśnienia:

- Acute Tox. 4* – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.*
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu
- Skin Corr. 1B – substancja żrąca, kategoria zagrożeń 1.B
- H314 – powoduje poważne oparzenia skóry i uszkodzenia oczu
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.



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

Ponieważ do dnia 1.06. 2015 r. istnieje prawny obowiązek jednoczesnego podawania klasyfikacji substancji wg dotychczasowych zasad i kryteriów –

poniżej podano klasyfikację chlorku benzoilu zamieszczoną w tabeli 3.2. załącznika VI do ww. rozporządzenia CLP:

- Xn – produkt szkodliwy z przypisanym zwrotem zagrożenia: działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu (R20/21/22)
- C – substancja żrąca z przypisanym zwrotem zagrożenia: powoduje oparzenia (R34), może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą (R43).

- rozpuszczalność: rozkłada się w wodzie, etanolu i aminach; miesza się z eterem, benzenem, disiarczkiem węgla, olejami.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne chlorku benzoilu (IARC 1999; ACGIH 2001):

- wygląd i zapach bezbarwna ciecz o ostrym, gryzącym zapachu
- masa cząsteczkowa 140,57
- temperatura wrzenia 197,2 °C
- temperatura topnienia -1,0 °C
- temperatura zapłonu 72 °C (metoda tygla zamkniętego)
88 °C (metoda tygla otwartego)
- gęstość względna 1,207 w temp. 25 °C (woda = 1)
- prężność par 53 Pa w temp. 20 °C
- gęstość par 4,88 (powietrze = 1)
- granice wybuchowości:
 - dolna 2,5% obj.
 - górna 27% obj.
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, 101,3 kPa):
 - 1 ppm \approx 5,75 mg/m³ i
 - 1 mg/m³ \approx 0,174 ppm (IARC 1999)

W środowisku wodnym chlorek benzoilu prawie natychmiast hydrolizuje do kwasu benzoowego i chlorowodoru, nawet o niskim pH, a okres połowicznego rozpadu jest mniejszy niż 10 min (HPV Assessment... 2003).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Chlorek benzoilu jest otrzymywany głównie w reakcji toluenu z chlorem. Powstający w tej reakcji chlorek benzylidynu (benzotrchloride – trichloro(fenyl)metan) reaguje następnie z kwasem benzoowym w obecności katalizatora (chlorku cynku lub chlorku żelaza) i tworzy chlorek benzoilu (ACGIH 2001; HSDB 2005).

Produkcja chlorku benzoilu jest wielkotonażowa (ESIS online). W 1995 r. chlorek benzoilu produkowano w jedenastu państwach (IARC 1999). Nie ma informacji na temat produkcji tego związku w Polsce.

Chlorek benzoilu jest stosowany do: produkcji nadtlenu benzoilu, barwników oraz acylacji alkoholi, fenoli i amin, a także używa się go jako odczynnika analitycznego (IARC 1999).

Narażenie zawodowe na chlorek benzoilu może występować podczas produkcji oraz jego stosowania.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre ludzi

Pary chlorku benzoilu wykazują silne działanie drażniące oczy i błony śluzowe. Narażenie na chlorek benzoilu o stężeniu 11,5 mg/m³ (2 ppm) przez 1 min jest już przez ludzi nietolerowane (AAI 1980).

Narażenie inhalacyjne na chlorek benzoilu może powodować: kaszel, utrudnione oddychanie, nudności i ból gardła. W razie kontaktu z oczami lub skórą występuje zaczerwienienie oraz ból podrażnionych miejsc kontaktu. Po połknięciu

chlorku benzoilu może wystąpić uczucie pieczenia, nudności i wymioty (HDSB 2005).

Zatrucia przewlekłe u ludzi

U pracowników zatrudnionych przy produkcji chlorku benzoilu obserwowano: chroniczne zapalenie gardła i zatok, zaburzenia lub utratę węchu oraz takie zmiany skórne, jak: nieprawidłowe zabarwienie skóry i brodawki (*Sakabe* i in. 1976).

Badania epidemiologiczne

Sakabe i in. (1976) opisali trzy przypadki raka płuca i jeden przypadek chłoniaka złośliwego szczęki wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji chlorku benzoilu. Należy jednak zaznaczyć, że pracownicy zatrudnieni w tym zakładzie byli narażeni na szereg takich substancji, jak: toluen, chlor, chlordowód, trichloro(fenylo)metan (benzotrichloride) oraz chlorek benzyliu. Ponadto warunki higieniczne w tym zakładzie pracy były złe (*Sakabe* i in. 1976). Na podstawie dwóch zgonów na raka płuca obserwowanych wśród pracowników w tym zakładzie w latach 1953-1973 oraz 0,06 zgonów oczekiwanych w tym czasie w populacji japońskiej *Sakabe* i in. (1976) obliczyli wskaźnik ryzyka względnego wynoszący 33,3; wskaźnik ten był statystycznie znamieny.

Sorahan i in. (1983) przeprowadzili badania umieralności wśród 953 brytyjskich pracowników narażonych na chlorek benzoilu i inne chlorowane tolueny, zatrudnionych przez co najmniej sześć miesięcy w latach 1961-1970. Kohortę obserwowano do 1976 r. Standaryzowane współczynniki umieralności (SMR) obliczono z wykorzystaniem danych o umieralności populacji Anglii i Walii. Na podstawie rodzaju wykonywanej pracy podzielono pracowników na grupy o dużym i małym narażeniu. Nie oceniano narażenia na poszczególne chlorowane tolueny czy chlorek benzoilu. W grupie pracowników o dużym narażeniu stwierdzono statystycznie istotną nadwyżkę zgonów ogółem (SMR 1,6; 25 przypadków obserwowanych/15,5 oczekiwanych). W grupie tej stwierdzono także istotną nadwyżkę zgonów z powodu wszystkich nowotworów (SMR 2,5; 10/4,0), nowotworów przewodu pokarmowego (SMR 4,0; 5/1,2) i nowotworów układu oddechowego (SMR 2,8; 5/1,8). W grupie pracowników o małym narażeniu obserwowano jedynie istotną nadwyżkę zgonów z powodu nowotworów jamy

ustnej i gardła (SMR 5,7; 2/0,35). *Sorahan* i *Cathcart* (1989) obserwowali tę kohortę do 1984 r. i przeprowadzili gniazdowe badania kliniczno-kontrolne raka płuca. W grupie o dużym narażeniu na chlorowane tolueny stwierdzono istotną nadwyżkę zgonów na raka płuca (SMR 3,3; 10/3,0), a w grupie o małym narażeniu wzrost umieralności na raka płuca nie był znamieny (SMR 1,4; 16/11,5). Ryzyko względne raka płuca po 10-letnim okresie narażenia wynosiło dla trichloro(fenylo)metanu 1,4 (CI 0,4 ÷ 4,2), dla innych α -chlorowanych toluenów (w tym chlorku benzoilu) – 1,1 (CI 0,3 ÷ 4,2), zaś w przypadku palenia papierosów – 3,0 (CI 0,3 ÷ 25,8).

Wong (1988) przeprowadził badania umieralności wśród 697 mężczyzn zatrudnionych w latach 1943-1980 w fabryce chemicznej w USA, potencjalnie narażonych na: trichloro(fenylo)metan, chlorek benzyliu lub chlorek benzoilu. Stwierdzono znamienne nadwyżkę zgonów z powodu nowotworów układu oddechowego (obserwowano 7 przypadków, w tym 6 raka płuca, oczekiwano 2,7; SMR = 2,6). Nadwyżka zgonów na nowotwory układu oddechowego była podobna dla podgrup pracowników narażonych na poszczególne związki i wynosiła – SMR 2,6 dla chlorku benzyliu lub chlorku benzoilu oraz także SMR 2,6 dla trichloro(fenylo)metanu. Dalsza analiza wykazała, że zwiększona umieralność na nowotwory układu oddechowego dotyczyła pracowników z 15-letnim i dłuższym stażem pracy, SMR = 3,8.

Należy zaznaczyć, że wszystkie badania epidemiologiczne zostały przeprowadzone wśród pracowników zatrudnionych przy produkcji chlorowanych toluenów oraz chlorku benzoilu. W procesie tym występuje łączne narażenie na szereg związków chemicznych, w szczególności na trichloro(fenylo)metan, który jest uważany za związek rakotwórczy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości DL_{50} i CL_{50} chlorku benzoilu dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2. Skutki wywołane jednorazowym, dożołądkowym

podaniem chlorku benzoilu przedstawiono w tabeli 3., natomiast w tabeli 4. zebrano dane na temat skutków obserwowanych zarówno w trakcie, jak i po zakończeniu narażenia inhalacyjnego na ten związek.

Tabela 2.

Wartości medialnych dawek i stężeń letalnych chlorku benzoilu dla zwierząt doświadczalnych (IUCLID 2000; EPA online; HSDB 2005)

Gatunek zwierząt	Droga podania		
	dożołądkowa DL ₅₀ , mg/kg	na skórę DL ₅₀ , mg/kg	inhalacyjna CL ₅₀ , mg/m ³
Szczur	1900		2343 (1 h)
	2460		1870 (2 h)
	2528		1450 (4 h)
	2618		1980 (4 h)
Królik		790	
		> 2000	

Tabela 3.

Obserwowane skutki po jednorazowym, dożołądkowym podaniu chlorku benzoilu (EPA online)

Gatunek/szczep zwierząt, płeć (okres obserwacji)	Dawka, mg/kg <i>per os</i>	Obserwowane skutki		
		liczba szczurów i czas padnięć	liczba szczurów z objawami	objawy/uwagi
Szczury Wistar, ♂; (14 dni)	1210	0/10	0/10	brak objawów pogorszenie ogólnego stanu zwierząt, rozległe skurcze (<i>extension spasm</i>), sedacja
	1820	2/10; 3 dni	10/10	
	2420	5/10; 3 h ÷ 2 dni	10/10	
	3030	6/10; 3 h ÷ 3 dni	10/10	
	3750	9/10; 2 dni	10/10	
	6040	10/10; 3 h ÷ 2 dni	10/10	
Szczury Spartan, ♂ i ♀ (14 dni)	500	0/5 padnięcia ♂	0/5 padnięcia ♀	szczury, które przeżyły, wykazywały normalny przyrost masy ciała w ciągu 14 dni obserwacji
	1250	0/5	0/5	
	1984	0/5	3/5	
	3150	1/5	5/5	
	5000	5/5	5/5	
	7940	5/5	5/5	

Tabela 4.

Skutki obserwowane po jednorazowym, inhalacyjnym narażeniu szczurów na chlorek benzoilu (EPA online)

Gatunek/szczep zwierząt, płeć, sposób narażenia, (czas obserwacji)	Stężenie, mg/m ³ (czas narażenia)	Obserwowany skutek	
		liczba padnięć	objawy
Szczury Wistar, ♂ i ♀; tylko przez nos (21 dni)	190 (4 h)	0/10 ♂i ♀	spadek aktywności ruchowej, trudności z oddychaniem, jeżenie i wypadanie sierści do 19. dnia obserwacji; brak zmian patologicznych w narządach wewnętrznych spadek aktywności ruchowej, trudności z oddychaniem, jeżenie i wypadanie sierści do 19. dnia obserwacji; u zwierząt padłych – ciemnoczerwone zabarwienie płuc, rozedma, u niektórych obrzęk płuc; u zwierząt, które przeżyły – rozedma i płamistość płuc, u niektórych powiększone nadnercza trudności w oddychaniu, jeżenie sierści, zmniejszona aktywność ruchowa do 19. dnia obserwacji; po 21 dniach – rozedma płuc i/lub płamistość płuc
	504 (4 h)	0/10 ♂i ♀	
	708 (4 h)	0/10 ♂i ♀	
	1453 (4 h) 1980 (4 h)	5/10 ♂; 1/10 ♀ 6/10 ♂; 3/10 ♀	
Szczury Wistar, ♂ i ♀; przez nos; (21 dni)	2343 (1 h)	0/10 ♂ i 2/10 ♀	

cd. tab. 4.

Gatunek/szczep zwierząt, płeć, sposób narażenia, (czas obserwacji)	Stężenie, mg/m ³ (czas narażenia)	Obserwowany skutek	
		liczba padnięć	objawy
Szczury Spartan, ♂ i ♀; aerozol; całe ciało (14 dni)	2000 (4 h)	1/10	w trakcie narażenia początkowo wzrost, następnie spadek aktywności ruchowej, zezowanie oczu, łzawienie, ślinienie, duszność, obecność porfiryn w wydzielinie z nosa; w okresie obserwacji (1 ÷ 7 dni) zmniejszenie aktywności ruchowej, duszność, biegunka; 8. ÷ 14. dnia – normalne zachowanie i prawidłowy przyrost masy ciała
	200 000 (4 h)	10/10	w trakcie narażenia po mniejszym stężeniu dodatkowo rumień i oddech Kussmaula
Szczury Wistar, ♂ i ♀; całe ciało; (14 dni)	pary nasycone (1 h)	0/10	od 5 min po rozpoczęciu narażenia do 14 dni po narażeniu trudności w oddychaniu, apatia, objawy działania drażniącego na błony śluzowe oczu i nosa;
	pary nasycone (3 h)	0/10	po 14 dniach obserwacji – rozwijająca się rozedma płuc
	pary nasycone (7 h)	2/5 ♀ i 3/5 ♂	do 14 dni po narażeniu trudności w oddychaniu, apatia, objawy działania drażniącego na błony śluzowe oczu i nosa; po 14 dniach obserwacji – rozwijająca się rozedma płuc, u zwierząt, które przeżyły; u zwierząt, które padły – ciemnoczerwone zabarwienie płuc, rozedma i plamistość płuc

Chlorek benzoilu działa drażniąco i żrąco na skórę. Naniesienie na skórę królików New Zealand 0,5 ml nierozcieńczonego chlorku benzoilu na 4 h powodowało podrażnienie skóry – wskaźnik PDII (wskaźnik działania pierwotnie drażniącego) wynosił 3,8 (Velsicol Chem. Co 1974). Podobnie 0,5 ml nierozcieńczonego chlorku benzoilu podanego na skórę królików (w postaci płatka gazy nasączonej badaniem związkami i zaklejonej plastrem) na 24 h wywołało podrażnienie i uszkodzenie skóry. Bezpośrednio po zdjęciu opatrunku obserwowano znacznego stopnia zaczerwienienie i obrzęk, po 7 dniach stwierdzono martwicę skóry (Bayer 1979).

Chlorek benzoilu wykazuje działanie żrące na oczy. Do worka spojówkowego dwóch królików wprowadzono po 0,1 ml nierozcieńczonego związku. Drugie oko zwierząt stanowiło kontrolę (czasu narażenia nie podano). Obserwację prowadzono do 7 dni. Stwierdzono silne zaczerwienienie spojówki oraz znacznego stopnia obrzęk spojówki, który utrzymywał się do końca obserwacji, ponadto stwierdzono od lekkiego do umiarkowanego stopnia obrzęk i przekrwienie tęczówki oraz niewielkiego

stopnia rozlane zmętnienie rogówki (Bayer 1979). Działanie żrące na oko obserwowano także u królików po podaniu do worka spojówkowego po 0,1 ml chlorku benzoilu na 5 min oraz na 24 h (Velsicol... 1974).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

U myszy samic SPF ICR, którym наносzono na skórę chlorek benzoilu (rozcieńczony benzenem) w ilościach: 2,3; 5 lub 10 µl (2,8 ÷ 12,1 mg chlorku benzoilu) trzy razy w tygodniu przez cztery tygodnie, następnie dwa razy w tygodniu przez okres do pięćdziesięciu tygodni obserwowano w ciągu kilku minut po aplikacji znaczne podrażnienie: oczu, skóry i dróg oddechowych, a także wzmożoną aktywność motoryczną. W miejscu podania związku stwierdzano początkowo zaczerwienienie i obrzęknięcie, a następnie: łysienie, stwardnienie, znacznego stopnia rogowacenie, owrzodzenia i/lub martwicę naskórka (Fukuda i in. 1981).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat mutagennego działania chlorku benzoilu na ludzi.

Aktywność mutagenną chlorku benzoilu badano na szczepach *Salmonella* Typhimurium: TA 98, TA

100, TA 104, TA 1535, TA 1537, TA 1538, C3076, D4, D3052 i G46 z dodatkiem lub bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura. Prowadzono także badania na różnych szczepach *Escherichia coli* oraz *Bacillus subtilis*. Wyniki otrzymane w tych badaniach są niejednoznaczne (tab. 5.).

Tabela 5.

Wyniki badań działania mutagennego chlorku benzoilu (EPA online)

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/ typ	Stężenie	Wynik		Piśmiennictwo
				- S9	+ S9	
Mutacje powrotne	bakterie	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	15 ÷ 3600 µg/próbę	-	-	Bayer AG 1989
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	0,0001 ÷ 1 µl/plytkę	-	-	Velsicol ... 1980
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100	0,1 ÷ 10 µmol/ plytkę	±		Chiu i in. 1978
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, C3076, D3052, G46	nie podano	-	-	McMahon i in. 1979
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 104	do 1000 µg/plytkę	+	+	Ohkubo i in. 1996
		<i>Escherichia coli</i> H/r30R, Hs30R	nie podano	-		Kawazoe, Kato 1982
		<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA-	nie podano	-	-	McMahon i in. 1979
		<i>Escherichia coli</i> WP2B/r try, WP2 try hcr	nie podano	-	-	Yasuo i in. 1978
		<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA/pKM101	do 1000 µg/plytkę	+	+	Ohkubo i in. 1996
		Test rekombinacji genowych	bakterie	<i>Bacillus subtilis</i> H17 (Rec+), M45 (Rec-)	nie podano	-

W teście mikrojądrowym chlorek benzoilu podawany myszom dożołądkowo w jednorazowej dawce 1750 mg/kg nie powodował działania klastogennego w chromosomach erytroblastów szpiku kostnego (Bayer 1988).

Na podstawie wyników większości przeprowadzonych badań nie wykazano działania muta-

gennego chlorku benzoilu, można zatem uznać, że nie jest on związkiem mutagennym.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi zostało omówione w rozdziale „Badania epidemiologiczne”. Wyniki

badan epidemiologicznych nie są wystarczające do stwierdzenia, że narażenie zawodowe na chlorek benzoilu (oraz inne chlorowane tolueny) prowadzi do wzrostu ryzyka nowotworów układu oddechowego. Wynika to głównie z obecności: innych czynników szkodliwych dla zdrowia, złych warunków higienicznych pracy oraz palenia tytoniu, jako czynników zakłócających. W jednym badaniu (Sorahan, Cathcart 1989) wykazano, że ryzyko raka płuc związane z paleniem papierosów było ponad 2-krotnie większe od ryzyka wynikającego z narażenia na mieszaninę α -chlorowanych toluenów (Starek 2002).

Działanie rakotwórcze chlorku benzoilu u zwierząt badano po narażeniu inhalacyjnym, a także po podaniu na skórę.

Samice myszy ICR narażano inhalacyjnie na chlorek benzoilu o stężeniu 39 mg/m^3 (6,8 ppm) 30 min/dzień, dwa razy w tygodniu przez 20 tygodni. Zwierzęta obserwowano przez 20 tygodni po zakończeniu narażenia. Nie stwierdzono przypadków raka: płuc, tchawicy i oskrzeli (EPA online).

Myszy ICR-JCL (samice) narażano na chlorek benzoilu w temperaturze 50°C (wielkości stężenia nie podano) przez 30 min/dzień, dwa razy w tygo-

dniu przez 5 miesięcy. Zwierzęta obserwowano przez 7 ÷ 9 miesięcy po przerwaniu narażenia. Nie stwierdzono u narażanych zwierząt istotnego wzrostu częstości występowania nowotworów płuc i skóry w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Częstość ta wynosiła odpowiednio 3/30 (gruczolaki płuc) w grupie kontrolnej i 3/28 (1 gruczolak i 2 gruczolakoraki) w grupie narażanej oraz 0/30 w grupie kontrolnej i 2/28 (brodawczaki skóry) w grupie narażanej (Yosimura i in. 1986).

Samicom myszy SPF ICR nanoszono na skórę grzbietu chlorek benzoilu w ilościach: 2,3 μl (rozcieńczonego do 25 μl benzenem) dwa razy na tydzień przez 50 tygodni – sekcję wykonano po 560 dniach; 5 μl (rozcieńczone 1:1 benzenem) i 10 μl (nierozcieńczone) trzy razy w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie dwa razy w tygodniu przez 9,8 miesiąca – sekcję wykonano po zakończeniu narażenia. Myszy z grupy kontrolnej otrzymywały sam benzen. Obserwowana częstość występowania nowotworów skóry i płuc u zwierząt narażanych nie różniła się istotnie od zwierząt z grupy kontrolnej. Wyniki tego doświadczenia (Fukuda i in. 1981) przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6.

Obserwowana częstość występowania nowotworów u myszy otrzymujących chlorek benzoilu na skórę (Fukuda i in. 1981)

Dawka chlorku benzoilu	Liczba zwierząt	Liczba zwierząt z nowotworami skóry	Liczba zwierząt z nowotworami płuc
Grupa kontrolna	30	0	2
10 μl	10	0	3
5 μl	10	1	0
2,3 μl	20	2	5

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznano, że istnieje ograniczony dowód na rakotwórcze działanie chlorku benzoilu na ludzi (także innych α -chlorowanych toluenów). Ponadto stwierdzono, że w przypadku zwierząt doświadczalnych dowody działania rakotwórczego chlorku benzoilu są niewystarczające, natomiast łączne narażenie na α -chlorowane tolueny i chlorek benzoilu jest prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi – grupa 2A (IARC 1999).

W USA w ACGIH uznano chlorek benzoilu za związek niepodlegający klasyfikacji jako kancerogen dla ludzi (grupa A4), (ACGIH 2001).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących toksyczności rozwojowej oraz wpływu na rozrodczość chlorku benzoilu dla zwierząt i ludzi.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie chlorku benzoilu badano na szczurach Holtzman, którym podawano dożołądkowo związek znakowany izotopem węgla C-14 w jednorazowych dawkach $9 \div 13$ mg/kg. Chlorek benzoilu szybko wchłaniał się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi (wynoszące 4 $\mu\text{g/ml}$) 4 h po podaniu. Stężenie to szybko spadało i po 24 h od podania wynosiło 0,02 $\mu\text{g/ml}$, a półokres zaniku C-14 z krwi wynosił 1,5 h. Pozostałość węgla C-14 w całym organizmie po 72 h od podania wynosiła około 1,5% podanej dawki, a największe jej ilości obserwowano w: tkance tłuszczowej, wątrobie i nerkach (Velsicol... 1980, EPA online).

Kiedy znakowany C-14 chlorek benzoilu w ilości 10 μl podano szczurom Wistar domięśniowo (do mięśnia grzbietowego przez małe nacięcie), to po trzech dniach od narażenia większość związku

pozostawała w miejscu podania (Wang, Evans 1977).

Metabolizm i wydalanie

Po podaniu znakowanego izotopem C-14 chlorku benzoilu szczurom w jednorazowej dożołądkowej dawce wydalono się z moczem po 48 h od podania 90% znacznika, a 2% znacznika wydalono się z kałem. Szybkość wydalania z moczem była proporcjonalna do wielkości stężenia chlorku benzoilu we krwi. Ponad 90% metabolitów wydalanych z moczem stanowił kwas benzoesowy i hipurowy (Velsicol... 1980, EPA online).

Po domięśniowym podaniu znakowanego C-14 chlorku benzoilu szczurom w moczu i kale stwierdzono jedynie śladowe ilości znacznika (Wang, Evans 1977).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Dokładny mechanizm działania toksycznego chlorku benzoilu nie jest znany. Przypuszcza się, że związek ten ulega hydrolizie bezpośrednio w miejscu kontaktu z płynami ustrojowymi (HPV

Assessment...2003), dlatego można oczekiwać, że za obserwowane skutki działania żrącego i/lub drażniącego będzie odpowiedzialny chlorowódor, powstający w reakcji hydrolizy chlorku benzoilu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Łączne działanie chlorku benzoilu i innych α -chlorowanych toluenów na ludzi omówiono w rozdziale „Badania epidemiologiczne”.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących badania łącznego działania chlorku benzoilu i innych związków chemicznych na zwierzęta doświadczalne.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących zależności skutków toksycznych od wielkości narażenia na chlorek benzoilu u ludzi.

U szczurów po jednorazowym podaniu dożołądkowym związku w dawkach 500 \div 1250 mg/kg nie obserwowano widocznych objawów działania toksycznego. Dawki chlorku benzoilu większe, od około 1800 do około 2500 mg/kg, powodowały u zwierząt wyraźne pogorszenie ogólnego stanu

zdrowia oraz padnięcie około 50% zwierząt. Po dawkach większych obserwowano padnięcie większości zwierząt.

Po jednorazowym narażeniu szczurów drogą inhalacyjną (tylko przez nos) na chlorek benzoilu o stężeniach od 190 do około 700 mg/m^3 przez 4 h obserwowano zmniejszenie aktywności ruchowej oraz trudności z oddychaniem, utrzymujące się także po przerwaniu narażenia. Nie stwierdzono

padnięć zwierząt ani zmian patologicznych w narządach wewnętrznych. Narażenie na chlorek benzoilu o stężeniach większych $\geq 2000 \text{ mg/m}^3$ powodowało u zwierząt powstanie rozedmy płuc

oraz spowodowało padnięcia zwierząt. U szczurów, które były narażane inhalacyjnie na całe ciało, występowały także objawy podrażnienia błon śluzowych oczu i nosa.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Zarówno w Polsce, jak i w Unii Europejskiej nie ustalono normatywów higienicznych dla chlorku benzoilu.

W 1995 r. w ACGIH zalecono przyjęcie stężenia $2,8 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) za najwyższe dopuszczalne stężenie pułapowe (TLV-Ceiling) dla chlorku benzoilu (ACGIH 2001).

Uzasadniając przyjęcie tego stężenia, stwierdzono, że pary chlorku benzoilu wykazują silne działanie drażniące oczy i błony śluzowe. Narażenie na chlorek benzoilu o stężeniu $11,5 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) przez 1 min jest już przez ludzi nietolerowane (AAI 1980). Niektórzy producenci chlorku benzoilu ustanowili wewnętrzne (zakładowe) limity narażenia na poziomie 1 mg/m^3 (0,17 ppm), (Velsicol... 1986).

Ograniczone dane dotyczące genotoksyczności chlorku benzoilu, jak również dane otrzymane na podstawie wyników badań na zwierzętach są niewystarczające, aby zaklasyfikować ten związek do grupy związków działających mutagennie lub rakotwórczo. Opisy przypadków, jak i wyniki badań epidemiologicznych pracowników zatrudnionych przy produkcji chlorku benzoilu wskazują na zwiększone ryzyko występowania zapadalności na raka płuc. Jednak wzrost tego ryzyka jest prawdopodobnie spowodowany również narażeniem na trichloro(fenylo)metan (benzotrichloride)

oraz złymi warunkami higienicznymi w zakładach pracy.

Wciąż istnieje wiele niejasności dotyczących rakotwórczego działania chlorku benzoilu na ludzi, a nawet zdefiniowania poziomu (stężenia) działania drażniącego. Na podstawie dostępnych danych zaleca się przyjęcie stężenia $2,8 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) za wartość stężenia pułapowego (TLV-Ceiling) i oznakowanie związku A4 – nieklasyfikowany jako związek rakotwórczy dla ludzi. Normatyw ten powinien zapobiegać działaniu drażniącemu i toksyczności układowej oraz zmniejszyć ryzyko związane z procesem produkcji chlorku benzoilu. Nie ma wystarczających danych do oznakowania związku Skin lub SEN.

Obowiązująca na Węgrzech wartość NDS chlorku benzoilu wynosi 5 mg/m^3 , a wartość NDSCh – 10 mg/m^3 (RTECS 2001).

W Niemczech zaliczono chlorek benzoilu do grupy 3.B bez ustalania wartości MAK, czyli do substancji, w przypadku której wyniki badań w warunkach in vitro i badań na zwierzętach dostarczyły dowodów jego działania rakotwórczego, jednak uzyskane dowody są niewystarczające do zaklasyfikowania tej substancji do jednej z pozostałych kategorii. Przed podjęciem ostatecznej decyzji należy przeprowadzić dodatkowe badania. Wartość MAK lub BAT może być określona przy założeniu, że nie wykryto żadnego działania genotoksycznego tej substancji.

Tabela 7.

Wartości normatywów higienicznych chlorku benzoilu w poszczególnych państwach

Państwo/organizacja/institucja	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3
Austria	2006	2,8 (0,5 ppm)	2,8 (0,5 ppm)
Belgia	2002	–	2,8 (0,5 ppm)
Dania	2007	2,8 (0,5 ppm)	–
Niemcy	2010	grupa rakotwórczości 3B	
Polska	nie ustalono	nie ustalono	nie ustalono

cd. tab. 7.

Państwo/organizacja/institucja	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSP, mg/m ³
Szwajcaria	2009	grupa rakotwórczości C1	
USA:		–	–
– NIOSH, OSHA	–	–	–
– ACGIH	2008	2,8 ceiling ^a	–

^a Ceiling – stężenie pułapowe.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za krytyczne skutki działania chlorku benzoilu uznano jego działanie drażniące na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych.

Dane uzyskane na podstawie doświadczeń na zwierzętach nie dają podstaw do wyprowadzenia wartości NDS chlorku benzoilu, ze względu na duże stężenia związku, podczas prowadzonych eksperymentów.

Za podstawę do wyprowadzenia wartości NDS przyjęto informację podaną przez ACGIH, że narażenie na chlorek benzoilu o stężeniu 11,5 mg/m³ (2 ppm) przez 1 min jest już przez ludzi nietolerowane (AAI 1980). Stężenie 11,5 mg/m³ chlorku benzoilu uznano więc za wartość LOAEL.

Wartość NDS chlorku benzoilu obliczono na podstawie wzoru:

$$NDS = LOAEL/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E.$$

Do obliczeń wartości NDS przyjęto następujące współczynniki niepewności:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej ludzi

$B = 1$ – różnice międzygatunkowe i droga podania (narażenie inhalacyjne ludzi)

$C = 1$ – przejście do badań przewlekłych nie jest konieczne, ze względu na działanie drażniące

$D = 2$ – zastosowanie do obliczeń wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL

$E = 1$ – współczynnik modyfikujący.

Po podstawieniu wartości współczynników niepewności do wzoru obliczamy wartość NDS chlorku benzoilu:

$$NDS = \frac{LOAEL}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{11,5}{4} = 2,875 \text{ mg/m}^3.$$

Ponieważ chlorek benzoilu wykazuje silne działanie drażniące na drogi oddechowe, dlatego proponuje się przyjęcie stężenia 2,8 mg/m³ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia pułapowego (NDSP), zamiast wartości NDS. Zaproponowana wartość NDSP powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem drażniącym oraz układowym związku. Proponuje się także oznaczyć normatyw dodatkowo literą „C” – substancja o działaniu żrącym.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę.
Badania pomocnicze: spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę.
Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę.
Badania pomocnicze: spirometria.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oraz nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

PIŚMIENNICTWO

- AAI, Alliance of American Insurers (1980) Handbook of organic industrial solvents. 5th ed. Technical Guide No 6. AAI, Schamburg, IL [cyt. za ACGIH 2001].
- ACGIH (2001) Benzoyl chloride.
- Bayer (1988) Report No 17383. Benzoylchloride. Micronucleus test on the mouse to evaluate for clastogenic effects [cyt. za EPA online].
- Chiu C.W.* i in. (1978) Mutagenicity of some commercially available nitro compounds for *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 58(1), 11–22.
- EPA (online) EPA/Office of Pollution Prevention and Toxics; High Production Volume (HPV) Challenge Program's Robust Summaries and Test Plans. Benzoyl chloride [<http://www.epa.gov/hpv/pubs/hpvrstp.htm>].
- ESIS, European Chemical Substances Information System. Benzoyl chloride [<http://ecb.jrc.ec.europa.eu>].
- Fukuda K.* i in. (1981) Carcinogenicity of benzyl chloride, benzal chloride, benzotrichloride and benzoyl chloride in mice by skin application. *Gann.* 72(5), 655–664 [cyt. za PubMed, EPA online].
- HPV Assessment report on benzoyl chloride (2003) Benzoates Panel American Chemistry Council, Arlington, VA.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005) Benzoyl chloride. Last revision date 24.06.2005. [<http://toxnet.nlm.nih.gov>].
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) Alpha-chlorinated toluenes and benzoyl chloride. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 71, 453–477.
- IUCLID (2000) IUCLID Dataset. Benzoyl chloride. European Commission, European Chemicals Bureau.
- McMahon R.E.* i in. (1979) Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacteria mutagens. *Cancer Res.* 39(9), 682–693.
- 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 rozporządzenia (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE (2008) L 353 (ze zm.).
- RTECS, Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (2001) Benzoyl chloride.
- Sakabe H.* i in. (1976) Cancer among benzoyl chloride manufacturing workers. *Ann. NY Acad. Sci.* 271, 67–71.
- Sorahan T.* i in. (1983) A mortality study of workers in a factory manufacturing chlorinated toluene. *Ann. Occup. Hyg.* 27(2), 173–182 [cyt. za IARC 1999; *Starek* 2002].
- Sorahan T., Cathcart M.* (1989) Lung cancer mortality among workers in a factory manufacturing chlorinated toluenes. *Br. J. Ind. Med.* 46, 425–427 [cyt. za IARC 1999; *Starek* 2002].
- Starek A.* (2002) α -Chlorowane tolueny i chlorek benzoilu. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynnikiów Rakotwórczych. *IMP* 2002 z.14, 5–20.

Velsicol Chem. Co. (1986) Benzoyl chloride. Health, Safety and Toxicity Bulletin. Velsicol Chem. Co., Chicago, IL [cyt. za ACGIH 2001].

Wong O. (1988) A cohort mortality study of employees exposed to chlorinated chemicals. *Am. J. Ind. Med.* 14(4), 417–431.

Yasuo K. i in. (1978) Mutagenicity of benzotrichloride and related compounds. *Mutat. Res.* 58(2-3), 143–150 [cyt. za EPA online].

Yoshimura H. i in. (1986) Carcinogenicity in mice by inhalation of benzotrichloride and benzoyl chloride. *Sangyo Igaku* 28(5), 352–359 [cyt. za IARC 1999; EPA online].