

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI
mgr ELŻBIETA BRUCHAJZER
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

2-Chlorotoluen

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego^{*)}

NDS: 100 mg/m³
NDSch: 250 mg/m³

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 11.10.1995
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 19.02.1996

2-Chlorotoluen (o-chlorotoluen) jest bezbarwną, palną cieczą o temperaturze wrzenia 159°C. Jest otrzymywany w reakcji diazowania *o*-toluidyny, a także przez katalityczne chlorowanie toluenu. Używa się go jako rozpuszczalnika, produktu pośredniego w syntezie barwników, półproduktu w syntezie organicznej, insektycydu, bakteriocydu i środka dezynfekcyjnego. Narażenie może mieć miejsce w wyniku inhalacji, kontaktu dermalnego i po spożyciu zakażonej wody pitnej, lecz dotychczas 2-chlorotoluen nie spowodował zatrucia u ludzi. Toksyczność związku dla zwierząt jest mała. Głównym objawem ostrego działania toksycznego po podaniu szczurom dużych dawek (do 1600 mg/kg) jest depresja ośrodkowego układu nerwowego (znaczące osłabienie), natomiast po dawce 100 mg/kg stwierdzono rozszerzenie naczyń. 2-Chlorotoluen drażni skórę i oczy. Po 4-krotnym doustnym podaniu zaobserwowano u szczurów objawy zaburzenia funkcji nerek.

Jednorazowe, inhalacyjne narażenie na 2-chlorotoluen o stężeniu 22200 mg/m³ powodowało u myszy oddech Kussmaula, ataksję, konwulsje, podrażnienie skóry i oczu oraz śmierć wszystkich zwierząt. Takie samo stężenie u świnek morskich i szczurów powodowało ciężki oddech, hiperwentylację, konwulsje, ataksję i śpiączkę. Wszystkie szczury (10) padły, natomiast 3 świnki (na 10) przeżyły. W innym laboratorium po narażeniu szczurów na działanie 2-chlorotoluenu o stężeniu 21000 mg/m³ stwierdzono zaburzenia koordynacji ruchowej, skrajne wyczerpanie, drgawki, rozszerzenie naczyń, jednakże nie zanotowano zgonów. Stężenie 73000 mg/m³ powodowało również zaburzenia koordynacji ruchowej, rozszerzenie naczyń,

^{*)} Wartości normatywu obowiązujące zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. (Dz.U. nr 79, poz. 513).

zaburzenia oddychania, narkozę, lecz wszystkie zwierzęta przeżyły. Wśród szczurów narażonych na związek o stężeniu 900000 mg/m^3 stwierdzono skrajne wyczerpanie, a jedno zwierzę spośród 3 padło.

Podprzewlekłe narażenie na działanie *o*-chlorotoluenu badano w jednym laboratorium i tylko po podaniu doustnym. Po 97 dniach podawania psom dawek 5, 20 lub 80 mg/kg nie stwierdzono po 1., 2. i 4. tygodniu oraz po 2. i 3. miesiącu żadnych zmian hematologicznych, biochemicznych i histologicznych. Wartość NOAEL dla psów ustalono na poziomie 80 mg/kg/dzień .

U szczurów, którym podawano (dożołądkowo) przez 103 lub 104 dni *o*-chlorotoluen w dawkach 20, 80 lub 320 mg/kg , stwierdzono u samców wzrost azotu mocznikowego we krwi (po dawce 80 mg/kg). Po dawkach 80 i 320 mg/kg zaobserwowano u samic spadek masy ciała, zaś u samców wzrost masy nadnerczy. Dawka 320 mg/kg powodowała wzrost masy serca i liczby leukocytów oraz spadek czasu protrombinowego. Wartość NOAEL dla szczurów ustalono na poziomie 20 mg/kg/dzień , zaś wartość LOAEL – 80 mg/kg/dzień .

Nie znaleziono danych świadczących o działaniu rakotwórczym, mutagennym i genotoksycznym *o*-chlorotoluenu. Związek ten wykazywał natomiast pewien wpływ na płód szczurów. Po inhalacyjnym narażeniu na związek o stężeniu 9000 mg/m^3 (między 6. a 19. dniem ciąży) zaobserwowano zwiększoną liczbę płodów ze zmniejszoną liczbą punktów kostnienia mostka.

Stwierdzono, na podstawie wyników badań wykonanych na szczurach, szybką absorpcję i ilościowe wydalanie *o*-chlorotoluenu w ciągu 4 dni po podaniu dożołądkowym pojedynczej dawki związku znakowanego izotopem ^{14}C – $82 \pm 92\%$ przyjętej dawki zostało wydalone z moczem, $3,5 \pm 8\%$ z kałem i $1 \pm 11\%$ z powietrzem wydychanym. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki $14 \pm 18\%$ związku było wydalone z powietrzem wydychanym, a $69 \pm 81\%$ z moczem.

Chromatografią cienkowarstwową i gazową zidentyfikowano metabolity *o*-chlorotoluenu, którymi są: kwas chloro-metylo-fenylomerkaptoowy, glukuronid alkoholu *o*-chlorobenzylowego, kwas *o*-chlorohipurowy, alkohol *o*-chlorobenzylowy, kwas *o*-chlorobenzoesowy, glukuronid kwasu *o*-chlorobenzoesowego i niezidentyfikowany polarny metabolit.

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji o mechanizmie działania toksycznego ani o działaniu łącznym *o*-chlorotoluenu z innymi związkami.

Ustalono wartość NOAEL *o*-chlorotoluenu dla zwierząt na poziomie $20 \pm 80 \text{ mg/kg/dzień}$. Na tej podstawie wartość obliczonego NDS wynosi od 35 do 140 mg/m^3 . Proponuje się przyjęcie wartości NDS *o*-chlorotoluenu na poziomie 100 mg/m^3 (20 ppm), a wartości NDSCh na poziomie 250 mg/m^3 (50 ppm), która w wielu państwach jest przyjęta jako wartość NDS.

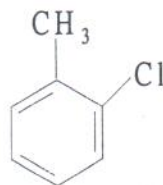
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (1, 26, 37, 38):

wzór sumaryczny



wzór strukturalny



masa cząsteczkowa	126,59
nazwa zwyczajowa	<i>orto</i> -chlorotoluen
nazwa chemiczna wg CAS	1-chloro-2-metylobenzen
numer rejestru CAS	95-49-8
synonimy:	2-chlorotoluen, chlorek <i>o</i> -tolylu, 2-chloro-1-metylobenzen, 1-metylo-2-chlorobenzen
nazwy handlowe preparatów zawierających <i>o</i> -chlorotoluen:	Halso 99, UN 2238.

Właściwości fizykochemiczne:

wygląd	bezbarwna, palna ciecz
próg zapachu	1,7 mg/m ³ (0,32 ppm) dla powietrza, 0,0069 mg/l dla wody (28)
temperatura wrzenia	158,97 °C (26, 32)
temperatura topnienia	-35,1 °C (1, 25)
gęstość (masa właściwa)	1,0826 g/cm ³ (20 °C), (1, 26, 32)
ciśnienie par:	10 mmHg (43,2 °C), 1333 Pa (1) 3,6 mmHg (25 °C), 479,9 Pa (26)
temperatura zapłonu	35,59 °C (1)
rozpuszczalność w wodzie	słaba (89 mg/l w 25 °C), (26)
rozpuszcza się w:	alkoholu, acetonie, eterze, benzenie, toluenie, chloroformie i tetrachlorku węgla (1, 26, 32, 36)
współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (25 °C, 101,3 kPa)	1 ppm odpowiada 5,18 mg/m ³ 1 mg/m ³ odpowiada 0,193 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

orto-Chlorotoluen otrzymuje się w reakcji diazowania *o*-toluidyny (31, 33), a także jako mieszaninę z izomerem *para*- przez katalityczne chlorowanie toluenu (5, 32). Najczęściej w celach komercyjnych produkuje się mieszaninę zawierającą 60% *o*-chlorotoluenu i 40% *p*-chlorotoluenu (2).

orto-Chlorotoluen jest stosowany jako rozpuszczalnik, produkt pośredni w syntezie barwników, półprodukt w syntezie organicznej (32), insektycyd i bakteriocyd (29) oraz jako środek dezynfekcyjny (42).

Narażenie na działanie *o*-chlorotoluenu może występować w gałęziach przemysłu, które wykorzystują go jako pestycyd, rozpuszczalnik lub półprodukt w syntezie barwników, farmaceutyków lub syntetycznego kauczuku, a także w czasie składowania i transportu oraz przy usuwaniu odpadów przemysłowych, które zawierają ten związek (20, 30). Narażenie może mieć miejsce w wyniku inhalacji i kontaktu dermalnego (1, 24, 35).

Nie ma danych o poważniejszej biodegradacji *o*-chlorotoluenu w glebie lub w wodzie. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że w wodzie proces biodegradacji jest powolny, natomiast istotne są parowanie i adsorpcja w osadach rzecznych. Nie ma przesłanek dotyczących reakcji zachodzących z udziałem utleniaczy, a także biokumulacji w organizmach

żywych. Po uwolnieniu się związku do atmosfery dominują reakcje fotochemiczne z rodnikami hydroksylowymi ($T_{0,5} = 8,4$ dnia), (26).

Ogólna populacja może być ekspozowana na *o*-chlorotoluen drogą inhalacyjną (zakontaminowane powietrze) lub po spożyciu zakontaminowanej wody pitnej (26).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Hutchins i wsp. (27) w raporcie z 1962 r. donosili, że u robotników narażonych przez wiele lat na działanie *o*-chlorotoluenu nie stwierdzono podrażnień skóry ani innych form działania toksycznego zarówno po kontakcie bezpośrednim, jak i po narażeniu inhalacyjnym.

W raporcie *Hoptona* i wsp. (19, 25) stwierdzono, że w przemyśle nie zaobserwowano zapalenia skóry ani zatruc po ekspozycji na *o*-chlorotoluen i przez analogię do innych aromatycznych chloropochodnych (zwłaszcza chlorobenzenów) wyrażono pogląd, że MAC może się zawierać w granicach $75 \div 200$ ppm ($390 \div 1035$ mg/m³). Nie jest pewne, czy opinie te są udokumentowane wynikami pomiarów stężeń tego związku w powietrzu zakładów przemysłowych. W opinii przedstawicieli przemysłu z 1986 r. (1), robotnicy zatrudnieni od lat przy produkcji *o*-chlorotoluenu nie mieli żadnych zmian skórnych ani zatruc.

Sax (39) wyraża opinię, że *o*-chlorotoluen jest związkiem o łagodnej toksyczności inhalacyjnej, natomiast zatrucia są możliwe jedynie w wyniku jego spożycia.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Toksyczność *o*-chlorotoluenu dla zwierząt jest mała. Głównym objawem ostrego działania toksycznego po podaniu dużych dawek jest depresja ośrodkowego układu nerwowego. *orto*-Chlorotoluen drażni także skórę i oczy. Związek ten nie uczula świnek morskich. Nieznaczne uszkodzenie wątroby i nerek, jak również objawy ostrej toksyczności zaobserwowano po subchronicznej ekspozycji doustnej (4).

Medialne dawki letalne *o*-chlorotoluenu po podaniu doustnym dla zwierząt laboratoryjnych wahają się w granicach powyżej 1600 do 5700 mg/kg (DL_{50} tab. 1).

Tabela 1

Wartości dawek i stężeń letalnych *o*-chlorotoluenu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Droga podania	Medialna dawka letalna DL_{50} , mg/kg	Stężenie letalne LCL_0		Piśmiennictwo
			ppm	mg/m ³	
Szczur	dożołądkowo	> 1600			1, 19
Szczur	dożołądkowo	5700			40
Mysz	dożołądkowo	4400			40
Świnka morska	dożołądkowo	3000			23
Szczur	inhalacyjnie		4400	22200	1
Szczur	inhalacyjnie		17500	90650	39
Mysz	inhalacyjnie		4400	22200	1
Świnka morska	inhalacyjnie		4400	22200	1

Tabela 2

Zależności objawów działania toksycznego od doustnej dawki *o*-chlorotoluenu u zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Dawka, mg/kg	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	50 + 100 dawka 1-krotna	średnie do znacznego osłabienie, rozszerzenie naczyń po większej dawce. Wszystkie szczury przeżyły i osiągnęły właściwą masę po 2 tygodniach	19
Szczur	50 + 1600 dawka 1-krotna	średnie do znacznego osłabienie i rozszerzenie naczyń po większych dawkach. Wszystkie szczury przeżyły i zyskiwały na wadze w 2 tygodnie po podaniu (DL ₅₀ powyżej 1600 mg/kg)	6
Szczur	0, 30, 100, 300 lub 1000 dawka 4-krotna	istotny wzrost wydalania moczu po 1000 mg/kg, wzrost stężenia jonów Ca ²⁺ w moczu po dawce 300 mg/kg, wydalanie nieorganicznych fosforanów z moczem po dawce 1000 mg/kg	16

orto-Chlorotoluen podawano też w doustnych dawkach powtarzanych (przez 4 dni) samicom szczurów. Zastosowane dawki były na poziomie: 30, 100, 300 i 1000 mg/kg/dzień. Stwierdzono statystycznie istotny wzrost wydalania moczu w 6. i 24. godzinie po podaniu dawki największej (1000 mg/kg/dzień) po 3. dniu. W dobowej zbiorce moczu po 4. dniu stwierdzono zwiększone stężenie jonów Ca²⁺ po dawce 300 mg/kg/dzień, a także wzrost wydalania nieorganicznych fosforanów po dawce 1000 mg/kg (16).

Stężenia letalne *o*-chlorotoluenu (tab. 1) po narażeniu inhalacyjnym dla zwierząt wahają się w granicach 4400 ÷ 17500 ppm (ok. 22800 ÷ 90650 mg/m³).

Po jednorazowym, inhalacyjnym narażeniu myszy na związek o stężeniu 22200 mg/m³ (4400 ppm) zaobserwowano drgawki trwające do 30 min po ekspozycji, zaburzenia oddychania o typie oddechu Kussmaula oraz podrażnienie skóry i oczu. Podobne objawy zaobserwowano u szczurów i świnek morskich, z tym, że zwierzęta te były w stanie śpiączki przez 60 min. Wszystkie myszy i szczury padły, natomiast spośród 10 świnek morskich 3 przeżyły (34).

W innym laboratorium szczury narażone na działanie *o*-chlorotoluenu o stężeniu 21000 mg/m³ (ok. 4000 ppm) przez 6 godz. wykazywały utratę koordynacji, skrajne wyczerpanie i drgawki już po 1,5 ÷ 2 godz. ekspozycji. Zaobserwowano także rozwijające się rozszerzenie naczyń. Wszystkie (trzy) eksponowane zwierzęta przeżyły (6). Narażenie szczurów na stężenie 73000 mg/m³ (14000 ppm) powodowało utratę koordynacji, rozszerzenie naczyń, utrudnione oddychanie, narkozę, wystąpienie czerwonych łez, ale wszystkie zwierzęta przeżyły. W grupie 3 szczurów narażonych na stężenie 900000 mg/m³ (175000 ppm)^{*)} jedno zwierzę padło. Skrajnie wyczerpane pozostałe dwa zwierzęta przeżyły i osiągnęły wzrost wagi ciała 14 dni później (1, 6, 19, 34). Wyniki inhalacyjnego działania *o*-chlorotoluenu przedstawiono w tab. 3.

Działanie drażniące badano na świnkach morskich i królikach. Nierozcieńczony *o*-chlorotoluen podany pod zamknięty opatrunek na skórę świnki morskiej (w dawce 1 i 10 cm³/kg przez 24 godz.) powodował umiarkowane miejscowe podrażnienia skóry. Zwierzęta miały też obniżoną wagę ciała po 2 tygodniach od ekspozycji (1, 6, 19).

^{*)} Brak danych o nasyconym stężeniu par.

Tabela 3

Zależność efektów toksycznych od jednorazowej ekspozycji na *o*-chlorotoluen u zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Stężenie mg/m ³ , (ppm)	Liczba zwierząt	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Szczur	21000 mg/m ³ (4000 ppm) przez 6 godz.	3	utrata koordynacji po 1,5 godz., skrajne wyczerpanie po 1,75 godz., drgawki po 2 godz. ekspozycji. Rozwijające się rozszerzenie naczyń. Wszystkie zwierzęta przeżyły i po 2 tyg. osiągnęły wzrost masy ciała	1, 6, 19
Mysz	22200 mg/m ³ (4400 ppm) przez 6 godz.	3	oddech Kussmaula, ataksja, konwulsje przez 30 min, podrażnienie skóry i oczu. Wszystkie myszy padły	1, 34
Szczur, Świnka morska		10 10	oddech Kussmaula, ataksja, hiperwentylacja, konwulsje przez 45 min. Wszystkie zwierzęta były w stanie śpiączki przez 60 min. Wszystkie szczury padły, 3 świnki przeżyły	1, 34
Szczur	73000 mg/m ³ (14000 ppm)	3	zaburzenia koordynacji, rozszerzenie naczyń, utrudnione oddychanie, narkoza, czerwone łyż. Wszystkie zwierzęta przeżyły	1, 6, 19
Szczur	900000 mg/m ³ (175000 ppm)	3	skrajne wyczerpanie, 1 zwierzę padło. Pozostałe szczury osiągnęły przyrost masy ciała 2 tyg. później	1, 6, 19

Nierozcieńczony *o*-chlorotoluen podany do worka spojówkowego oka królika powodował opóźnioną reakcję, której wynikiem było przekrwienie spojówki (erythema). Po 24 godzinach przednia część rogówki stała się matowa, lecz powróciła do stanu właściwego po 14 dniach. Po podaniu 0,1 ml *o*-chlorotoluenu do oka królika zaobserwowano umiarkowane podrażnienie spojówek i skóry, które zanikło po 5 dniach (1, 6, 19, 34), (tab. 4).

Tabela 4

Objawy działania drażniącego *o*-chlorotoluenu na zwierzęta doświadczalne

Gatunek (sposób podania)	Dawka	Objawy działania drażniącego	Piśmiennictwo
Królik (do oka)	0,1 ml substancji nierozcieńczonej	umiarkowane podrażnienie spojówek, ustępujące po 5 dniach	19, 34
Królik (do oka)	1 kropla substancji nierozcieńczonej	opóźniona reakcja, której wynikiem jest przekrwienie spojówki. Po 24 godz. zmatowienie rogówki, powrót do stanu wyjściowego po 2 tyg.	1, 6, 19
2 świnki morskie (na skórę pod opatrunkiem)	1 i 10 ml/kg przez 24 godz. substancji nierozcieńczonej	umiarkowane lokalne podrażnienie skóry i udowodnione wchłanianie przez skórę. Obniżona masa ciała zwierząt przez 2 tygodnie	1, 6, 19

Toksyczność podprzewlekła

Skutki podprzewlekłej doustnej ekspozycji na *o*-chlorotoluen badano na szczurach i psach (tab. 5). Gibson i wsp. (21) podawali związek samicom i samcom psów w żelatynowych

kapsułkach przez 97 dni. Stosowali dawki: 5, 20 i 80 mg/kg/dzień. Po 1., 2. i 4. tygodniu oraz po 2. i 3. miesiącu psy badano pod kątem zmian hematologicznych i biochemicznych. Badano także zmiany w wydalaniu moczu. Nie zaobserwowano zmian masy ciała ani zmian histopatologicznych. Samice otrzymujące 80 mg/kg/dzień wykazywały przejściowy wzrost liczby płytek krwi, który powracał do wartości wyjściowych po 14-tygodniowej ekspozycji. Ten pojedynczy skutek był przejściowy i autorzy nie wzięli go pod uwagę przy wyznaczaniu wartości NOAEL dla psów, który określili na poziomie 80 mg/kg/dzień.

Tabela 5

Objawy działania toksycznego *o*-chlorotoluenu u zwierząt po podaniu doustnym w doświadczeniu podprzewlekłym

Gatunek	Dawka, mg/kg	Czas narażenia	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
Pies	0; 5; 20; 80	97 dni	w badaniu hematologicznym, biochemicznym i histologicznym po 1, 2, 4 tyg. i po 2 i 3 mies. brak zmian. Tylko samice po dawce 80 mg/kg wykazywały przejściowy wzrost liczby płytek krwi (nie wpłynął on na wartość NOAEL, wynoszącą dla psów 80 mg/kg)	21
Szczur	0; 20; 80; 320	103 lub 104 dni	po 80 mg/kg u samców wzrost azotu mocznikowego we krwi. Po 80 i 320 mg/kg u samic spadek wzrostu masy ciała (odpowiednio o 15 i 22%), u samców wzrost masy nadnerczy. Po 320 mg/kg wzrost masy serca i liczby białych ciałek krwi i spadek czasu protrombinowego. Brak zmian histopatologicznych. Wartość NOAEL = 20 mg/kg, a LOAEL = 80 mg/kg	22

Ci sami autorzy podawali *o*-chlorotoluen także szczurom dożołądkowo (sondą) w dawkach 20; 80 i 320 mg/kg/dzień przez 103 i 104 dni. Po dawkach 80 i 320 mg/kg/dzień u samic zaobserwowano znamieny statystycznie spadek przyrostu masy ciała (odpowiednio 15 i 22%), zaś u samców wzrost masy nadnerczy. Dawka 80 mg/kg/dzień powodowała u samców wzrost poziomu azotu mocznikowego we krwi. Po dawce 320 mg/kg/dzień stwierdzono wzrost masy serca i liczby białych krwinek oraz spadek czasu protrombinowego. Nie zaobserwowano zmian histopatologicznych. Wartość NOAEL ustalono na poziomie 20 mg/kg, zaś wartość LOAEL na poziomie 80 mg/kg (22).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE, MUTAGENNE, EMBRIOTOKSYCZNE I TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie rakotwórcze

Nie ma w piśmiennictwie informacji o działaniu rakotwórczym *o*-chlorotoluenu zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

Działanie mutagenne

orto-Chlorotoluen badano pod kątem aktywności mutagennej na szczepach testowych *Salmonella typhimurium*: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 (test Ames) zarówno

bez aktywacji, jak i z metaboliczną aktywacją frakcją S9 wątroby szczura po indukcji Aroclorem. Mutagenność testowano dla stężeń od 0,02 do 1,17 µl/płytkę. Nie stwierdzono mutagennego efektu zarówno w obecności, jak i bez obecności aktywacji (11).

Zdolność *o*-chlorotoluenu do wywoływania mutacji genowych *TK locus* badano na kulturach komórek chłoniaka L5178Y myszy zarówno bez, jak i z obecnością aktywacji. Żadne z tych kultur nie wykazywały znaczącego wzrostu występowania mutacji w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (10, 17).

Zdolność *o*-chlorotoluenu do wywoływania aberracji chromosomowych badano na hodowlach komórek jajnika chomika chińskiego z dodatkiem i bez aktywatora (frakcji S9 wątroby szczura). *orto*-Chlorotoluen był testowany w 6 stężeniach od 0,83 do 250 nl/ml. Nie stwierdzono znamionnego wzrostu aberracji chromosomowych w testowanych kulturach do poziomu dawek 83,3 nl/ml (8).

orto-Chlorotoluen testowano także pod kątem wywoływania aberracji chromosomowych na komórkach szpiku kostnego szczurów ekspozowanych na dożołądkowe dawki ostre (jednorazowe) lub podostre (pięciokrotne). Testowane dawki wynosiły: 30, 100 lub 300 mg/kg. Nie stwierdzono znamionnych zmian w częstości strukturalnych aberracji w komórkach szpiku kostnego ekspozowanych szczurów (9).

Wyniki badań nad działaniem mutagennym *o*-chlorotoluenu przedstawiono w tab. 6, z której wynika, że wszystkie otrzymane wyniki były ujemne.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

orto-Chlorotoluen wykazywał efekt embriotoksyczny u szczurów ekspozowanych na duże dawki, które były toksyczne dla ciężarnych matek. Nie zanotowano tego efektu u królików (4).

Tabela 6

Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności *o*-chlorotoluenu

Organizm	Rodzaj testu	Gatunek/szczep/typ	Wynik	Piśmiennictwo
Bakterie	mutacje powrotne	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA 98 TA 100 TA 1535 TA 1537 TA 1538	– (+S9) – (-S9)	11
Mysz	mutacje genowe <i>TK locus</i>	kultury komórek chłoniaka L5178Y	– (+S9) – (-S9)	10, 17
Chomik chiński	aberracje chromosomowe	komórki jajnika in vitro	– (+S9) – (-S9)	8
Szczur	aberracje chromosomowe	komórki szpiku kostnego in vivo	–	9

„–” – wynik ujemny

+S9 – z aktywacją

–S9 – bez aktywacji

Działanie teratogenne *o*-chlorotoluenu badano na królikach, które eksponowano inhalacyjnie na związek o stężeniach: 0; 1500; 4000 i 10000 mg/m³. Na każde z tych stężeń ekspozycja 16 samic przez 6 godzin dziennie między 6. a 28. dniem ciąży. Stężenia 4000 i 10000 mg/m³ powodowały znamienne spadki spożycia paszy podczas całego czasu ekspozycji, którego wynikiem było opóźnienie osiągnięcia średniej masy między początkiem podawania a 9. dniem ciąży. Ekspozycja na *o*-chlorotoluen o stężeniu 10000 mg/m³ powodowała na początku łożawienie i ślinotok. Nie stwierdzono istotnych zmian w średniej wielkości miotu, w stratach pre- i postimplantacyjnych miotu, w średniej wadze płodów ani żadnych anomalii w budowie kośćca (13, 28).

Badanie działania teratogennego przeprowadzono także u szczurów narażonych inhalacyjnie na związek o stężeniach: 0; 1000; 3000 i 9000 mg/m³. Na każde stężenie narażano 25 samic przez 6 godzin dziennie między 6. a 19. dniem ciąży. Stężenie 3000 mg/m³ powodowało niewielką ataksję (18). Spożycie paszy i średnia masa ciała były nieznacznie zmniejszone przy dawce 3000 mg/m³, a przy 9000 mg/m³ zmniejszone znamienne (14). Stężenia 3000 i 9000 mg/m³ powodowały znamienne podniesienie średniego spożycia wody (18). Stężenie 9000 mg/m³ powodowało u samic ataksję od niewielkiej do umiarkowanej, a także łożawienie i/lub ślinotok. Zaobserwowano również istotny spadek masy ciała płodu. Nie stwierdzono znaczącej zmiany w wielkości miotu oraz strat pre- i postimplantacyjnych. Po największej dawce zaobserwowano zwiększoną liczbę płodów ze zmniejszoną liczbą punktów kostnienia mostka (14).

Ogólnie można stwierdzić, że nie zaobserwowano u królików działania teratogennego *o*-chlorotoluenu, natomiast u szczurów nastąpiły pewne zmiany w kośćcu płodów, lecz tylko po zastosowaniu dużych dawek.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Z danych dotyczących narażenia na *o*-chlorotoluen w różnych gałęziach przemysłu można wnosić, że związek ten wchłania się głównie przez płuca i kontakt dermalny (1, 24, 35), jakkolwiek możliwe jest także wchłanianie go drogą pokarmową po spożyciu zakontaminowanej wody pitnej (26).

Na podstawie wyników badań wykonanych na samicach i samcach szczurów stwierdzono szybką absorpcję *o*-chlorotoluenu znakowanego ¹⁴C.

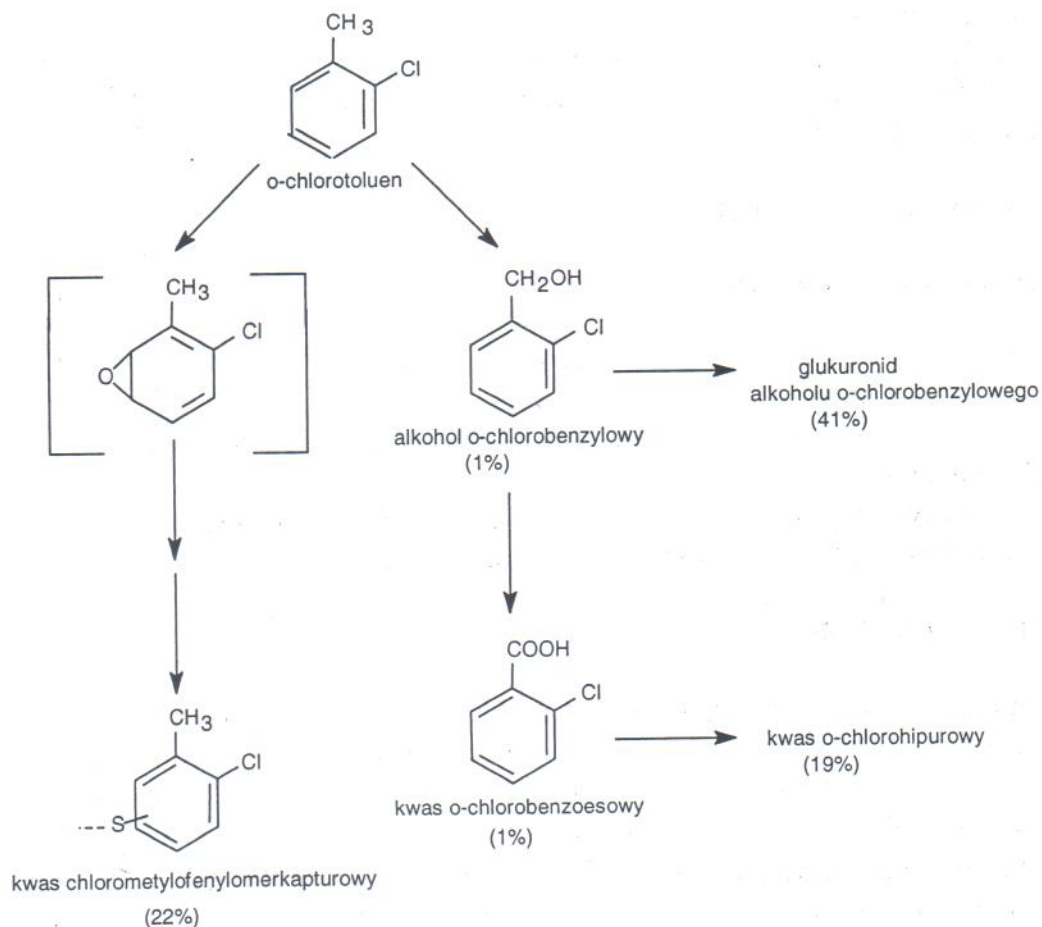
Metabolizm i wydalanie

Samice i samce szczurów, którym podawano pojedynczą dożołądkową dawkę *o*-chlorotoluenu znakowanego izotopem ¹⁴C, wykazywały ilościowe wydalanie znacznika w ciągu 4 dni. Nie zaobserwowano znamiennych różnic między metabolizmem u samic i samców – 85 ± 92% przyjętej dawki było wydalone z moczem, 5 ± 8% z kałem i 1 ± 4% z powietrzem wydychanym. Dawki 1 ± 100 mg/kg powodowały pojawienie się w moczu metabolitów, którymi są: kwas 2-chlorobenzoesowy (20 ± 23%), glukuronid alkoholu 2-chlorobenzoesowego (35 ± 42%) i kwas merkapturowy (21 ± 28%), (12).

Metabolizm *o*-chlorotoluenu badano również po dożołądkowym podaniu samcom szczurów pojedynczej większej dawki, wynoszącej 320 mg/kg (1,25 μC/kg). Radioaktywność

(ogółem 11,3% przyjętej dawki) stwierdzono w powietrzu wydychanym w ciągu 24 godzin (6,1% dawki po 3 godz., 3,7% po 3 ÷ 6 godz. i 1,5% po 6 ÷ 24 godz.). Wydalanie znacznika izotopowego z moczem (80,6% dawki) i kałem (3% dawki) następowało w ciągu 24 godz.; w drugiej dobie wydalone zostało z moczem jeszcze 1,1% dawki, zaś z kałem 0,5%. Wydalanie z moczem stanowiło ok. 81,7% przyjętej dawki, a z kałem 3,5%. W moczu znaleziono również niezmieniony *o*-chlorotoluen. Na podstawie chromatografii cienkowarstwowej i gazowej zidentyfikowano (7) metabolity *o*-chlorotoluenu, którymi są: kwas chloro-metylo-fenylo-merkapturowy (22% przyjętej dawki), glukuronid alkoholu *o*-chlorobenzylowego (41%), kwas *o*-chlorohipurowy (19%), alkohol *o*-chlorobenzylowy (1%), kwas *o*-chlorobenzoesowy (1%), glukuronian kwasu *o*-chlorobenzoesowego (1%) i niezidentyfikowany polarny metabolit (1% przyjętej dawki), (rys.1.).

Po podaniu dożylnym *o*-chlorotoluenu w pojedynczej dawce 0,7 mg/kg stwierdzono wydalanie w ciągu 4 dni: 14 ÷ 18% przyjętej dawki z powietrzem wydychanym, zaś 69 ÷ 81% z moczem. Wyniki po podaniu dożylnym są jakościowo i ilościowo zbliżone do wyników po podaniu dożołądkowym, z tym, że szczury otrzymujące *o*-chlorotoluen dożylnie wykazywały w moczu obecność nieznanego związku polarnego, a także więcej kwasu merkapturowego niż pochodnych kwasu glukuronowego oraz wzrost wydalania z powietrzem wydychanym (15).



Rys.1. Schemat metabolizmu *o*-chlorotoluenu

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji o mechanizmie działania toksycznego *o*-chlorotoluenu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie znaleziono danych literaturowych, które mówiłyby o działaniu łącznym *o*-chlorotoluenu z innymi związkami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Z danych tabeli 1. wynika, że medialne dawki letalne *o*-chlorotoluenu są u różnych gatunków na poziomie $3000 \div 6000$ mg/kg, natomiast stężenia letalne wynoszą ponad 20000 mg/m³. Umiarkowane działanie drażniące na skórę świnki morskiej obserwowano przy dawkach 1 i 10 g/kg substancji nierozcieńczonej, silniejsze działanie na błony śluzowe stwierdzono po podaniu substancji do worka spojówkowego oka królika.

Związek o stężeniu 10000 mg/m³ przy ekspozycji powtarzanej przez kilka dni u ciężarnych królików powodował spadek łaknienia, łzawienie i ślinotok. Natomiast o stężeniu 9000 mg/m³ powodował u ciężarnych szczurów podobne objawy oraz ataksję. Ponadto, u szczurzych płodów zaobserwowano także zaburzenia kostnienia mostka. Stężenie 4000 mg/m³ *o*-chlorotoluenu powodowało u ciężarnych królików spadek spożycia paszy; a u szczurów ciężarnych wystąpiła także słaba ataksja. Mniejsze stężenia ($1000 \div 1500$ mg/m³, ekspozycja kilkudniowa) efektów toksycznych nie powodowały (13, 28).

Po 4-krotnym podaniu drogą doustną dawek 300 i 1000 mg/kg zaobserwowano zmiany biochemiczne wskazujące na zaburzenie funkcji nerek. Mniejsze dawki ($30 \div 100$ mg/kg/dobę) efektów takich nie powodowały (tab. 2).

W podprzewlekłych eksperymentach doustnych stosowane przez około 100 dni dawki 5, 20 i 80 mg/kg/dobę u psów nie powodowały efektów toksycznych. Największa dawka (80 mg/kg/dobę) budziła wprawdzie pewne wątpliwości interpretacyjne (przejściowy wzrost liczby płytek krwi), lecz autorzy przyjęli tę dawkę za NOAEL dla psów (21).

W analogicznym doświadczeniu u szczurów stosowano dawki 20, 80 i 320 mg/kg/dobę. Dwie większe dawki powodowały zmniejszenie przyrostu masy ciała (samice) oraz wzrost masy nadnerczy i wzrost azotu mocznikowego we krwi (samce). Autorzy przyjęli wartość NOAEL na poziomie 20 mg/kg/dobę, a wartość LOAEL na poziomie 80 mg/kg/dobę (22).

Substancja nie wykazała właściwości kancerogennych i mutagennych. Zaobserwowano słabą fetotoksyczność oraz działanie teratogenne (anomalie szkieletowe) ograniczone do dużych dawek.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Najwyższe dopuszczalne stężenia *o*-chlorotoluenu w powietrzu interpretowane w sposób przyjęty w Polsce jako odpowiedniki NDS i NDSh (wartości średnie lub maksymalne) przedstawiono w tabeli 7. Szczegółowe podstawy, na których wartości te są oparte, nie są znane.

Tabela 7

Odpowiedniki wartości NDS i NDSCh przyjęte w różnych państwach

Państwo	Stężenie				Piśmiennictwo
	mg/m ³		ppm		
	NDS	NDSCh	NDS	NDSCh	
Australia	250	375	50	75	19
Belgia	259	388	50	75	26
Dania	250	–	50	–	38
Finlandia	260	390	50	75	
Francja	250	–	50	–	
Holandia	250	–	50	–	
Rosja	-	10	–	–	
Szwajcaria	250	–	50	–	
USA:					
ACGIH	259	–	50	–	
OSHA	250	–	50	–	
NIOSH	–	–	50	75	
W. Brytania	250	–	50	-	

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z danych doświadczalnych wynika, że u zwierząt laboratoryjnych, nawet przy dużych dawkach i stężeniach, nie udało się wywołać zmian narządowych, które byłyby uchwytne badaniem histologicznym. Na podstawie obserwacji w przemyśle amerykańskim nie sygnalizowano zatruć ostrych ani przewlekłych tym związkiem, ani też jego wyraźnego działania na skórę.

Z powyższego wynika, że *o*-chlorotoluen jest związkiem o ograniczonej i mało swoistej toksyczności i w związku z tym wybór wartości progowych (NOAEL lub LOAEL) jest w znacznym stopniu arbitralny. Porównanie podprzewlekłej toksyczności doustnej dla psów i dla szczurów nie wskazuje na wzrost toksyczności ze wzrostem masy ciała zwierzęcia, co utrudnia ekstrapolację danych na człowieka.

W tej sytuacji jedyną rozsądną podstawą do poszukiwania wartości NDS jest przyjęcie dla człowieka dawek NOAEL uzyskanych u szczurów lub u psów w eksperymencie podprzewlekłym i przeliczenie tych dawek na masę ciała człowieka i jego wentylację płuc, przy założeniu, że zarówno wchłanianie *o*-chlorotoluenu drogą pokarmową, jak i retencja par lub aerozoli w drogach oddechowych są całkowite.

Dziennej dawce 20 mg/kg (NOAEL u szczura) odpowiada dawka całkowita u człowieka:

$$20 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg} = 1400 \text{ mg}$$

Po podzieleniu przez objętość powietrza (10 m³) otrzymujemy:

$$\frac{1400 \text{ mg}}{10 \text{ m}^3} = 140 \text{ mg/m}^3.$$

Analogiczne obliczenie, wychodzące z wartości NOAEL = 80 mg/kg/dzień (dla psa), prowadzi do wartości czterokrotnie większej, wynoszącej 560 mg/m³.

W celu obliczenia wartości NDS z tak wyliczonego NOAEL dla człowieka, trzeba wprowadzić minimalne współczynniki niepewności: a) dla przejścia z eksperymentu podprzewlekłego na eksperyment przewlekły – 2, b) dla niepewności ekstrapolacji międzygatunkowych – 2. Stąd wartość NDS wynosiłaby:

$$a) \frac{140 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2} = 35 \text{ mg/m}^3$$

lub

$$b) 140 \text{ mg/m}^3.$$

Proponujemy przyjąć wartość NDS dla *o*-chlorotoluenu na poziomie 100 mg/m³ (20 ppm), a wartość NDSCh na poziomie 250 mg/m³ (50 ppm). Wartość NDS jest różna od przyjętej w państwach zachodnich, gdzie wynosi 250 mg/m³, lecz układa się logicznie w wartości NDS dla związków pokrewnych (tab. 8).

Tabela 8

Wartości NDS dla wybranych związków (3, 19, 26, 38)

Związek	NDS, mg/m ³	
	USA	Polska
Toluen	375 (1985 r.) 188 (1995 r.)	100
Chlorobenzen	350 (1993 r.) 46 (1995 r.)	50
<i>o</i> -Chlorotoluen	250 (1989 r.)	100 *)

*) proponowana wartość NDS

ZAKRES I CZĘSTOTLIWOŚĆ BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

dr med. JANUSZ IŻYCKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy. Morfologia krwi, czas i wskaźnik protrombinowy.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy. Morfologia krwi, czas i wskaźnik protrombinowy.

Częstotliwość badań okresowych – co 2 + 3 lata. Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej: ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy – morfologia krwi, czas i wskaźnik protrombinowy.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy i układ białokrwinkowy.

Przeciwwskazania do zatrudniania

Choroby układu nerwowego i uszkodzenia układu białokrwinkowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia decyduje lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania ekspozycji zawodowej oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Wyd. 5. Cincinnati 1986, cyt. za HSDB i RTECS.
2. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Wyd. 6. Cincinnati 1991.
3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Threshold limit values (TLVs) for chemical substances and physical agents and biological exposure indices (BEIs). Cincinnati 1995-1996.
4. Chlorotoluenes (Methylchlorobenzenes) (April 1989). Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA). 1992, 38, 90, cyt. za Toxline.
5. Di Bella, US Patent 3.000.975 dla Heyden Newport Chem. 1959, cyt. za HSDB.
6. Ely T.S.: Communication to TLV Committee from Laboratory of Industrial Medicine. Eastman Kodak Co., Rochester, NY, 1971, November, cyt. za ACGIH 1991.
7. EPA Doc. 40-8135055: Metabolism of o-chlorotoluene-¹⁴C in the rat. Lilly Research Laboratories 1974, cyt. za HSDB.
8. EPA Doc. 40-8235064: Mutagenicity evaluation of orthochlorotoluene in an in vitro cytogenetic assay measuring chromosome aberration frequencies in chinese hamster ovary (CHO) cells, final report. Litton Bionetics, Inc. 1982, cyt. za HSDB i Toxline.
9. EPA Doc. 40-8235067: Mutagenicity evaluation of orthochlorotoluene (OCT) in the rat bone marrow cytogenetic assay, final report. Litton Bionetics, Inc. 1982, cyt. za HSDB i Toxline.
10. EPA Doc. 40-8235071: Mutagenicity evaluation of orthochlorotoluene (OCT) in the mouse lymphoma forward mutation assay, final report. Litton Bionetics, Inc. 1982, cyt. za HSDB i Toxline.
11. EPA Doc. 40-8235088: Mutagenicity evaluation of orthochlorotoluene (OCT) in the Ames Salmonella/Microsome plate test, final report. Litton Bionetics, Inc. 1982, cyt. za HSDB i Toxline.
12. EPA Doc. 40-8335077: 2-chlorotoluene metabolism by rats. Zoecon Corporation 1983, cyt. za HSDB i Toxline.
13. EPA Doc. 40-8335094: 2-chlorotoluene: effect of 2-chlorotoluene vapor on pregnancy of the New Zealand White Rabbit. Huntington Research Center 1983, cyt. za HSDB i Toxline.
14. EPA Doc. 40-8335095: Effect of 2-chlorotoluene vapor on pregnancy of the rat. Huntington Research Center 1983, cyt. za HSDB i Toxline.

15. EPA Doc. 40-8335096: Metabolism of [U-ring-¹⁴C]2-chlorotoluene by rats doses intravenously. Zoecon Corporation 1983, cyt. za HSDB.
16. EPA Doc. 40-8535027: Orthochlorotoluene: investigation of the diuretic activity after repeated oral administration in the rat. Huntington Research Center 1985, cyt. za HSDB i Toxline.
17. EPA Doc. 40-85355062: Mutagenicity of ortho-chlorotoluene in a mouse lymphoma mutation assay, final report. Litton Bionetics Inc. 1985, cyt. za HSDB.
18. EPA Doc. 88-920001116: Effect of 2-chlorotoluene vapor on pregnancy of rat and rabbit (final report). Huntington Research Center 1992, cyt. za Toxline.
19. Federal Register: Rules and regulations, o-chlorotoluene, 1989, 54, 12.
20. *Gelfand S.*: Kirk-Othmer Encycl. Chem. Tech. Wyd. 3. New York, Wiley 1979, 5, 819-27, cyt. za HSDB.
21. *Gibson W.R. i in.*: The toxicity of daily oral doses of o-chlorotoluene in the dog. Toxicology Division, Lilly Research Laboratories, Submitted to Test Rules Development Branch, Office of Toxic Substances, U.S.EPA, Washington, D.C. 1974, cyt. za IRIS.
22. *Gibson W.R. i in.*: The toxicity of daily oral doses of o-chlorotoluene in the rat. Toxicology Division, Lilly Research Laboratories, Submitted to Test Rules Development Branch, Office of Toxic Substances, U.S.EPA, Washington, D.C. 1974, cyt. za IRIS.
23. *Gigiena i Sanitariya* 1981, 46 (2), 14.
24. *Harkov i in.*: Sci. Tot. Environ. 1984, 38, 259-74.
25. Hopton A.W.: Letter to Morrill E.E., Department of Health Education, and Welfare, Occupational Health and Training Facility, Bureau of State Services, Cincinnati, OH, from Technical Services, Hooker Chemical Corp., Niagara Falls, NY 1962, cyt. za ACGIH, 1991.
26. HSDB (Hazardous Substances Data Bank), National Library of Medicine, Bethesda, Maryland 1994.
27. *Hutchins J.R.*: letter to Morrill E.E., Department of Health Education, and Welfare, Occupational Health and Technical Services, Bureau of State Services, Cincinnati, OH, from Technical Report, Organic Intermediate Chemicals, Heyden Chemical Division, Heyden Newport Chemical Corp., New York, NY 1962, cyt. za ACGIH, 1991.
28. IRIS (Integrated Risk Information System), US Environmental Protection Agency 1994.
29. Jpn. Kokai Tokkyo Koho Patent No 8171004 (6/13/81), Hodogaya Chemical Co., LTD, cyt. za HSDB.
30. *Lipiens R. i in.* W: Industrial process profiles for environmental use: The industrial organic chemicals industry USEPA-600/2-77-023f, 1977, p.6-795, cyt. za HSDB.
31. Marvel, Mcelvain, Org. Syn. coll., Vol.I 1941, cyt. za HSDB.
32. Merck Index, 10th ed., Ranway, New Jersey, 1983.
33. Neogi, Mitra, J. Chem. Soc., 1928, 1332, cyt. za HSDB.
34. Orthochlorotoluene: Acute inhalation exposure – rats, mice and guinea pigs; primary skin irritation – rabbits; acute eye irritation – rabbits, final report. Project No 157-147 and 157-148. Hazleton Laboratories, Inc., Falls Church, VA, 1966, cyt. za ACGIH, 1991.
35. *Pellizzari E.D. i in.*: Formulation of preliminary assessment of halogenated organic compounds in man and environmental media. USEPA-560/13-79-006, 1979, pp. 55, 57, 72, cyt. za HSDB.
36. Poradnik fizykochemiczny. Wyd. 2. Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa 1974.
37. *Riddick J.A.*: Halogenated hydrocarbons z: Organic solvents: Physical properties and methods of purification. Wyd. 4. NY, Wiley 1986, p. 483, 485.
38. RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati 1994.
39. *Sax N.I.*: Dangerous properties of industrial materials, o-chlorotoluene. New York 1989, p. 832.
40. *Tolstopiatova G.V., Zholdakova Z.I.*: Comparative hygienic characteristics of the chlorine derivatives of toluene as possible water pollutants. *Gigiena i Sanitariya* 1980, 45, (12), 64.
41. Toxline (komputerowa baza bibliograficzna danych toksykologicznych) 1981-1994.
42. *Tsunoda K., Hirakoso J.*: Jpn. Kokai Patent No 7336320 (5/29/73), Chuo Kagaku & Co., cyt. za HSDB.

Metodę oznaczania zawartości 2-chlorotoluenu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w 17 zeszycie Podstaw i Metod Oceny Środowiska Pracy.