

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

4-Metoksyfenol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 5 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 27.06.2002

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2002

Słowa kluczowe: 4-metoksyfenol, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Key words: 4-methoxyphenol, toxicity, occupational exposure, MAC.

4-Metoksyfenol (4-MF) jest białą substancją w postaci krystalicznych płatków lub o konsystencji wosku. Jest stosowany jako przeciwutleniacz dla tłuszczów, olejów, witamin i kosmetyków, inhibitor polimeryzacji monomerów akrylowych i metakrylowych oraz różnych monomerów winylowych. Jest także związkiem pośrednim w produkcji barwników, farmaceutyków, plastyfikatorów i stabilizatorów. Stosowany jest ponadto jako stabilizator chlorowanych węglowodorów, etylocelulozy, olejów smarowych w przemyśle włókienniczym oraz do hamowania skutków działania promieniowania UV na skórę i do odbarwiania skóry. 4-Metoksyfenol jest także stosowany jako lek odbarwiający resztkową pigmentację skóry w przypadku bielactwa (*vitiligo universalis*) oraz w leczeniu czerniaka skóry.

U pacjentów, którym 4-metoksyfenol podano w postaci wlewu dotętniczego w dużej ilości (27 g), wystąpiły objawy uszkodzenia wątroby i nerek oraz spadek stężenia hemoglobiny.

W dostępnym piśmiennictwie dane na temat narażenia zawodowego na 4-metoksyfenol są nieliczne.

Opisano dwa przypadki zawodowego bielactwa skóry (*occupational leucoderma*) u pracowników mających kontakt z 4-metoksyfenolem. Jeden z pracowników był narażony na ten związek przez 11 lat, a drugi przez 3 lata. Odbarwienie obejmowało skórę na grzbiecie obu dłoni oraz na przedramionach i skroni.

Toksyczność ostro 4-metoksyfenolu jest stosunkowo mała. Po podaniu dootrzewnowym 4-metoksyfenolu u zwierząt obserwowano objawy niedotlenienia (anoksja) i paraliż, a większe dawki 4-metoksyfenolu działały narkotycznie. 4-Metoksyfenol wykazuje działanie drażniące na skórę i oczy, a po aplikacji na skórę królików

* Wartość normatywna 4-metoksyfenolu jest zgodna z rozporządzeniem ministra gospodarki i pracy z dnia 10 października 2005 r. DzU nr 212, poz. 1769.

Metodę oznaczania stężenia 4-metoksyfenolu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2003, nr 4(38).

wywołuje jej znaczną martwicę. W testach przeprowadzonych na samicach świnek morskich wykazywał umiarkowane działanie uczulające.

W badaniach przewlekłych przeprowadzonych na szczurach 4-metoksyfenol podawano w paszy o stężeniach 0,02 ÷ 5% przez okres 4 ÷ 104 tygodni. Po narażeniu na 4-metoksyfenol o najmniejszym stężeniu nie obserwowano efektów toksycznych, natomiast związek o większym stężeniu powodował spadek przyrostu masy ciała, rozrost nabłonka przedżołądka, nadżerki i owrzodzenia. Po dłuższym czasie narażenia (52 tygodnie) nadżerki i owrzodzenia występowały także w gruczołowej części żołądka. Przedłużenie narażenia na 2-procentowy 4-metoksyfenol w paszy do 104 tygodni prowadziło do pojawienia się zmian nowotworowych w postaci brodawczaków i raków kolczystokomórkowych.

4-Metoksyfenol nie jest klasyfikowany pod kątem rakotwórczości. NTP nie prowadziło badań nad działaniem rakotwórczym i genotoksycznym tego związku. 4-Metoksyfenol nie działa także mutagennie. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono także danych na temat działania embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego związku.

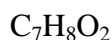
Za podstawę ustalenia wartości NDS 4-metoksyfenolu przyjęto wyniki badań *Hodge'a* i in. wykonane na szczurach obu płci (po 10 w grupie). Szczury otrzymywały w paszy przez okres do 7 tygodni 4-metoksyfenol o stężeniach 0,02 ÷ 5%. Nie wykazano u zwierząt narażanych na 0,02-procentowy 4-metoksyfenol żadnych zmian toksycznych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej; większe stężenia związku powodowały już spadek przyrostu masy ciała zwierząt. Na podstawie otrzymanych wyników stężenie 0,02-procentowe związku w paszy uznano za wartość NOEL 4-metoksyfenolu. Po przeliczeniu tej dawki na masę ciała człowieka i zastosowaniu łącznego współczynnika niepewności (równego 36) wyliczono wartość NDS 4-metoksyfenolu, która wynosi 5 mg/m³. Wartość ta powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem układowym i drażniącym związku. Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSCh i DSB 4-metoksyfenolu. Ze względu na działanie szkodliwe związku na skórę i prawdopodobne wchłanianie tą drogą zaproponowano także oznakowanie 4-metoksyfenolu literami „Sk”.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

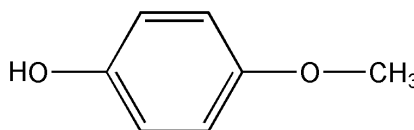
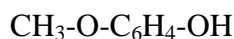
Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 4-metoksyfenolu:

– wzór sumaryczny



– wzór strukturalny



– numer CAS

150-76-5

– nazwa chemiczna CAS

phenol, 4-methoxy-

– synonimy:

p-gwajakol, HQMME, eter metylowy hydrochinonu, 4-hydroksyanizol, *p*-hydroksyanizol, 1-hydroksy-4-metoksybenzen, *p*-hydroksymetoksybenzen, MEHQ, mekwinol 4-metoksyfenol, *p*-metoksyfenol i eter monometylowy hydrochinonu.

Klasyfikacja 4-metoksyfenolu jest zgodna z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674): Xn – substancja szkodliwa; Xi – substancja drażniąca; R22 – działa szkodliwie po połknięciu; R36 – działa drażniąco na oczy; R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne 4-metoksyfenolu (ACGIH 2000; CHEMINFO 2002):

| | |
|--|--|
| – wygląd | biała substancja w postaci krystalicznych płatków lub o konsystencji wosku |
| – zapach | karmelowofenolowy |
| – masa cząsteczkowa | 124,14 |
| – temperatura topnienia | 53 °C |
| – temperatura wrzenia | 243 °C |
| – gęstość właściwa | 1,55 w temp. 20 °C (woda = 1) |
| – prężność par | mała, poniżej 0,0013 kPa w temp. 20 °C |
| – względna gęstość par | 4,3 (powietrze = 1) |
| – stężenie par nasyconych | poniżej 65 mg/m ³ (13 ppm) w temp. 25 °C |
| – granice stężeń wybuchowych | brak danych |
| – temperatura zapłonu | 132 °C (metoda tygła otwartego) |
| – temperatura samozapłonu | 421 °C |
| – log Pow | 1,58 |
| – rozpuszczalność: | |
| - w wodzie | 4 g/100 g w temp. 25 °C |
| - w rozpuszczalnikach | wodne roztwory słabo kwaśne, pH = 5,6 dobrze rozpuszczalny w: etanolu, eterze, acetonie, octanie etylu i benzenie |
| – współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (temp. 25 °C, cieśn. 101,3 kPa): | 1 ppm odpowiada 5,07 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ odpowiada 0,197 ppm. |

Zastosowanie, narażenie zawodowe

4-Metoksyfenol (4-MF) jest otrzymywany w reakcji hydrochinonu z eterem dimetylowym w obecności mieszaniny krzemu i glinu w temperaturze 250 ÷ 300 °C lub przez metylację hydrochinonu siarczanem dimetylowym (HSDB 2001).

4-Metoksyfenol stosuje się jako przeciwutleniacz dla tłuszczów, olejów, witamin i kosmetyków. Używany jest też jako inhibitor polimeryzacji monomerów akrylowych, estrów akrylowych i metakrylowych, akrylonitrylu, chlorku winylidenu oraz różnych monomerów winylowych. Jest także związkiem pośrednim w produkcji barwników, farmaceutyków, plastyfikatorów i stabilizatorów. Stosowany jest ponadto jako stabilizator chlorowanych węglowodorów, etylcelulozy, olejów smarowych w przemyśle włókienniczym oraz do hamowania skutków działania promieniowania UV na skórę i do odbarwiania skóry (CHEMINFO 2002). Opisano też próby stosowania 4-metoksyfenolu jako wybiórczego leku w leczeniu czerniaka złośliwego.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat stężeń 4-metoksyfenolu w powietrzu w warunkach narażenia zawodowego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o zatruciach ostrych u ludzi narażonych na 4-metoksyfenol w warunkach zawodowych.

4-Metoksyfenol jest ciałem stałym o bardzo małej prężności par, dlatego droga inhalacyjna nie jest główną drogą narażenia na jego działanie. Biorąc pod uwagę słabe działanie drażniące związku na skórę i oczy u zwierząt, można oczekiwać, że w postaci pyłu 4-metoksyfenol może powodować także podrażnienie nosa, gardła i górnych dróg oddechowych (CHEMINFO 2002).

Istnieją dane o skutkach ubocznych stosowania 4-metoksyfenolu jako leku w leczeniu czerniaka skóry. Ośmiu pacjentom podawano 4-metoksyfenol w postaci wlewu dotętniczego w trzech wzrastających ilościach, tj.: 9; 18 lub 27 g. Do oceny skutków ubocznych zastosowano 4-stopniową skalę WHO (0 – brak objawów ubocznych, 1 – objawy łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – znaczne i 4 – poważne nasilenie objawów). Najmniejsza dawka (9 g) spowodowała jedynie zaburzenia świadomości u jednego z pacjentów. Kolejna dawka (18 g) u niektórych pacjentów wywoływała nudności, gorączkę, zaczerwienienie skóry i niewielki spadek stężenia hemoglobiny. Po podaniu największej dawki u pacjentów wystąpiły, oprócz wymienionych wcześniej objawów przypadki poważnego uszkodzenia nerek u jednego pacjenta, znacznego uszkodzenia wątroby u dwóch osób oraz poważne obniżenie stężenia hemoglobiny – do 3,4 g/l u jednego z pacjentów (tab. 1). Stężenia 4-metoksyfenolu osiągnięte w osoczu krwi tych pacjentów wynosiły $112 \div 860 \mu\text{mol/l}$, a tak duże stężenia w badaniach in vitro świadczą o dużej toksyczności związku (Rustin i in. 1991). Podobne obserwacje poczyniono w trakcie terapii antyczeraniakowej u dziesięciu pacjentek, które otrzymywały 2 razy dziennie w ilości 10 g w infuzji dotętniczej przez 4 kolejne dni. U dwóch pacjentek wystąpiły poważne zaburzenia funkcji wątroby (Belcher i in. 1992). We wcześniejszych badaniach siedmiu pacjentów z rozpoznaniem czerniakiem otrzymało drogą infuzji dożylną 4-metoksyfenol w ilościach jednorazowych $0,25 \div 2,25 \text{ g}$, do łącznej ilości 7,5 g. U osób narażonych nie obserwowano żadnych zmian hematologicznych i biochemicznych. U pacjentów, którzy otrzymali największą dawkę 4-metoksyfenolu, wystąpiło jedynie nieznaczne powiększenie wątroby (Webster i in. 1984).

Tabela 1.

Objawy działania toksycznego 4-metoksyfenolu u indywidualnych pacjentów po wlewie dotętnicznym (Rustin i in. 1991)

| Dawka | Nudności, wymioty | | | | Gorączka | | | Zaburzenia świadomości | | | | Zaczerwienienie skóry | | | Nerki | | Wątroba | | | | | Hemoglobina | | | |
|----------------------------|-------------------|---|---|---|----------|---|---|------------------------|---|---|---|-----------------------|---|---|-------|---|---------|---|---|---|---|-------------|---|---|---|
| | 0 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 4 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Stopnie WHO: – 1. – 9 g | 3 | | | | 3 | | | 2 | 1 | | | 3 | | | 3 | | 3 | | | | | 3 | | | |
| – 2. – 18 g | 1 | 1 | | 1 | 2 | 1 | | 1 | | 1 | 1 | 2 | | 1 | 3 | | 2 | 1 | | | | 1 | 2 | | |
| – 3. – 27 g | | 1 | 1 | 1 | 2 | | 1 | 2 | | 1 | | 2 | 1 | | 2 | 1 | | | 1 | 2 | | | 1 | 1 | 1 |

Zatrucia przewlekłe

Opisano dwa przypadki zawodowego bielactwa skóry (*occupational leucoderma*) u pracowników mających kontakt z 4-metoksyfenolem w postaci stałej, podczas konfekcjonowania tego związku. Jeden z robotników był narażony na 4-metoksyfenol przez 11 lat, a odbarwienie skóry zauważył u siebie po 9 latach pracy. W 11. roku narażenia odbarwienie stało się bardziej widoczne i obejmowało skórę na grzbiecie obu dłoni i przedramion. Odbarwione obszary skóry stawały się zaczerwienione podczas ekspozycji na światło. Wykonany u tego pracownika test płatkowy w czasie 1 miesiąca wykazał lekkie blednięcie skóry na obszarze mającej kontakt z proszkiem 4-metoksyfenolu. Drugi pracownik narażony był na 4-metoksyfenol przez 3 lata. Wystąpiło u niego odbarwienie skóry na przedramionach i na skroniach. U pozostałych 6 pracowników również narażonych na 4-metoksyfenol w takich samych warunkach nie stwierdzono odbarwienia skóry; pracowali oni jednak krócej niż 3 lata (Chivers 1972). Ponowne badania wykonane po 8 latach pracy wykazały znaczną repigmentację skóry u jednego z pracowników, a u drugiego repigmentacja wystąpiła tylko w niewielkim stopniu. Przesiewowe badania innych robotników (148) w tym samym zakładzie narażonych na 4-metoksyfenol nie ujawniły dalszych przypadków bielactwa zawodowego (O'Sullivan, Stevenson 1981).

4-Metoksyfenol jest stosowany także jako lek odbarwiający resztkową pigmentację skóry w przypadku bielactwa (*vitiligo universalis*). Opisano przypadki 16 pacjentów stosujących 20-procentowy 4-metoksyfenol w postaci kremu 2 razy dziennie aż do całkowitego odbarwienia skóry. Depigmentacja skóry wystąpiła u 11 pacjentów w czasie 4 ÷ 12 miesięcy stosowania kuracji, a całkowite odbarwienie skóry uzyskano po 6 ÷ 24 miesiącach kuracji. Badania mikroskopowe przeprowadzone u wybranych pacjentów wykazały brak lub znaczne zmniejszenie liczby melanocytów w skórze. W okresie obserwacji po zakończeniu leczenia u 4 (na 11) pacjentów wystąpiła ponowna pigmentacja skóry (Njoo i in. 2000).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań epidemiologicznych ludzi narażonych na 4-metoksyfenol.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie są dane dotyczące dawek letalnych 4-metoksyfenolu dla zwierząt doświadczalnych (tab. 2).

Tabela 2.

Wartości dawek letalnych 4-metoksyfenolu dla zwierząt doświadczalnych

| Gatunek zwierząt | Droga podania | Wartość DL ₅₀ , mg/kg | Piśmiennictwo |
|------------------|---------------|----------------------------------|------------------|
| Szczur | dożołądkowo | 1630 | Hodge i in. 1949 |
| Mysz | dootrzewnowo | 725 | Hodge i in. 1949 |
| Szczur | dootrzewnowo | 430 | Hodge i in. 1949 |
| Królik | dootrzewnowo | 700 ÷ 1000 | Hodge i in. 1949 |

Po podaniu dootrzewnowym 4-metoksyfenolu w dawce $430 \div 700$ mg/kg obserwowano u zwierząt objawy niedotlenienia (anoksja) i paraliż, a większe dawki 4-metoksyfenolu działały narkotycznie (*Hodge i in.* 1949).

4-Metoksyfenol wykazuje działanie drażniące na skórę i oczy. Na podstawie wyników badań na królikach ujawniono, że 4-metoksyfenol o konsystencji wosku wywołuje znaczną martwicę skóry, jeżeli jest aplikowany dłużej niż 1 dzień (*Industrial... 1963; ACGIH 2000*). Bezpośredni kontakt z okiem królika powodował umiarkowane działanie drażniące. Stwierdzono podrażnienie spojówek – uszkodzenie rogówki od lekkiego do umiarkowanego oraz niewielki stan zapalny tęczówki. Niezwłoczne przemycie oka znacznie zmniejszało uszkodzenie (*Industrial... 1963; ACGIH 2000*).

Test maksymalizacji przeprowadzony na samicach świnek morskich oraz test z kompletnym adiuwantem Freund'a dały wyniki umiarkowanie pozytywne – odpowiednio 5/10 i 4/8 (*Van Der Walle i in.* 1982).

Toksyczność przewlekła

Szczurom obu płci (po 10 zwierząt w grupie) podawano w paszy 4-metoksyfenol o stężeniach: 0,02; 0,1; 2 i 5% przez okres do 7 tygodni. Narażenie na związek o najmniejszym stężeniu nie wywołało żadnych zmian w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Po narażeniu na 4-metoksyfenol w paszy o większych stężeniach jedynym obserwowanym objawem było zależne od wielkości stężenia zahamowanie przyrostu masy ciała – po narażeniu na związek o stężeniu 0,1-procentowym obserwowano niewielkie (tylko u samców) zahamowanie przyrostu masy ciała, umiarkowane po narażeniu na związek o stężeniu 2-procentowym i znaczne po narażeniu na związek o stężeniu 5-procentowym. Badania krwi, moczu oraz masa narządów wewnętrznych i ich obraz morfologiczny nie wykazały żadnych zmian (*Hodge i in.* 1949).

Podobne badanie przeprowadzono na królikach (po 6 w grupie) karmionych paszą z dodatkiem 4-metoksyfenolu o stężeniu 1-procentowym przez okres 5 tygodni. Druga grupa dostawała paszę z 4-metoksyfenolem o stężeniu 5-procentowym przez 5 tygodni, a następnie zwiększono stężenie do 10% i przedłużono doświadczenie do 9 tygodni. Po narażeniu na związek o mniejszych stężeniach nie obserwowano u zwierząt żadnych zmian. Jedynie króliki otrzymujące 4-metoksyfenol o stężeniu 10-procentowym wykazywały przejściowy spadek masy ciała (*Hodge i in.* 1949).

Badano także wpływ 4-metoksyfenolu podawanego w paszy na uszkodzenie przedżołądka u szczurów i chomików (tab. 3). U szczurów stwierdzono skutki zależne od wielkości stężenia 4-metoksyfenolu i od czasu narażenia. Po narażeniu na małe dawki ($0,25 \div 0,5\%$ 4-metoksyfenolu w paszy) obserwowano rozrost nabłonka przedżołądka (*Wada i in.* 1990; *Hirose i in.* 1997). Po narażeniu na związek o stężeniach 1- i 2-procentowych stwierdzano oprócz rozrostu nabłonka przedżołądka także nadżerki i owrzodzenia; a po dłuższym czasie narażenia (52 tygodnie) nadżerki i owrzodzenia występowały także w gruczołowej części żołądka (*Altman i in.* 1985; *Wada i in.* 1990; *Ito i in.* 1992; *Hirose i in.* 1988; 1997). Przedłużenie narażenia do 104 tygodni na związek o stężeniu 2-procentowym w paszy spowodowało oprócz nietypowego rozrostu nabłonka przedżołądka pojawienie się także zmian nowotworowych w postaci brodawczaków i raków kolczystokomórkowych (*Asakawa i in.* 1994).

U chomików, podobnie jak i u szczurów, podawanie 1,5-procentowego 4-metoksyfenolu w paszy przez 20 tygodni spowodowało uszkodzenie nabłonka przedżołądka i rozrost śluzówki odźwiernika (*Hirose i in.* 1986).

4-Metoksyfenol наносzony na skórę królików (po 6 zwierząt w grupie) o stężeniu 1-procentowym lub 10-procentowym w płynie do opalania 5 razy w tygodniu przez 30 dni spowodował podrażnienie skóry, ale nie stwierdzono zmian histologicznych w narządach i zmian hematologicznych. Dodatkowej grupie zwierząt podawano na skórę 10-procentowy roztwór 4-metoksyfenolu przez 2 tygodnie, który następnie zmywano po 3 h. Po zakończeniu doświadczenia stwierdzono obrzęk – od niewielkiego do umiarkowanego, a także strupy (*escharification*), niewielkiego stopnia hyperkeratozę oraz lekki, chroniczny stan zapalny. W obu tych doświadczeniach u królików stwierdzano niewielki, przejściowy spadek masy ciała (*Hodge i in. 1949*).

Tabela 3.

Skutki obserwowane po podaniu 4-metoksyfenolu w paszy

| Gatunek zwierząt (liczba zwierząt) | Stężenie 4-metoksyfenolu w paszy, % | Czas narażenia, w tygodniach | Skutki narażenia | Piśmiennictwo |
|---|-------------------------------------|------------------------------|--|--------------------------|
| Szczury: - samce (10) - samice (10) | 0,02 | 7 | brak zmian w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej | <i>Hodge i in. 1949</i> |
| Szczury: - samce (10) - samice (10) | 0,1 | 7 | niewielkie zahamowanie przyrostu masy ciała u samców; krew, mocz, masa narządów wewnętrznych i histopatologia bez zmian | <i>Hodge i in. 1949</i> |
| Szczury F344 samce (11) | 0,25 | 52 | nieznacznego stopnia rozrost błony śluzowej przedżołądka u 9% zwierząt | <i>Wada i in. 1990</i> |
| Szczury F344 samce (30) | 0,4 | 104 | rozrost nabłonka przedżołądka u 31% zwierząt; brodawczaki u 12% zwierząt (nieistotne); zmniejszenie przyrostu masy ciała | <i>Hirose i in. 1997</i> |
| Szczury F344 samce (11) | 0,5 | 52 | niewielkiego stopnia rozrost nabłonka przedżołądka u 64% zwierząt | <i>Wada i in. 1990</i> |
| Szczury F344 samce (11) | 1 | 52 | niewielkiego stopnia rozrost nabłonka przedżołądka u wszystkich zwierząt; umiarkowanego stopnia rozrost nabłonka przedżołądka u 73% zwierząt nadżerki/owrzodzenia w żołądku gruczołowym u 64% zwierząt | <i>Wada i in. 1990</i> |
| Szczury Wistar (10) | 2 | 4 | uszkodzenia przedżołądka w postaci głębokich owrzodzeń z otaczającym ogniskowym rozrostem i hyperkeratozą nabłonka wielowarstwowego | <i>Altman i in. 1985</i> |

cd. tab. 3.

| Gatunek zwierząt (liczba zwierząt) | Stężenie 4-metoksyfenolu w paszy, % | Czas narażenia, w tygodniach | Skutki narażenia | Piśmiennictwo |
|--|-------------------------------------|------------------------------|--|---------------------------|
| Szczury: - samce (10) - samice (10) | 2 | 7 | umiarkowane zahamowanie przyrostu masy ciała; krew, mocz, masa narządów wewnętrznych i histopatologia bez zmian | <i>Hodge i in.</i> 1949 |
| Szczury | 2 | 24 | rozrost nabłonka przedżołądka ustępujący po przerwaniu narażenia | <i>Ito i in.</i> 1992 |
| Szczury F344 samce | 2 | 51 | przewlekłe owrzodzenia przedżołądka | <i>Hirose i in.</i> 1988; |
| Szczury F344 samce (11) | 2 | 52 | umiarkowanego stopnia rozrost nabłonka przedżołądka u wszystkich zwierząt; poważnego stopnia rozrost u 45% zwierząt; nadżerki/owrzodzenia przedżołądka u wszystkich zwierząt; nadżerki/ owrzodzenia w części gruczołowej żołądka u 73% zwierząt | <i>Wada i in.</i> 1990 |
| Szczury F344: - samce (30) i - samice (30) | 2 | 104 | zmiany w przedżołądku obejmujące: – rozrost (<i>hyperplasia</i>) u wszystkich zwierząt – nietypowy rozrost u 67% samców i 37% samic – brodawczak u 50% samców i u 23% samic – rak kolczystokomórkowy (<i>squamous cell carcinoma</i>) u 77% samców i 20% samic | <i>Asakawa i in.</i> 1994 |
| Szczury - samce (10) - samice (10) | 5 | 7 | znaczne zahamowanie przyrostu masy ciała; krew, mocz, masa narządów wewnętrznych i histopatologia bez zmian | <i>Hodge i in.</i> 1949 |
| Króliki (6) | 1 | 5 | bez zmian w porównaniu z grupą kontrolną | <i>Hodge i in.</i> 1949 |
| Króliki (6) | 5, a następnie 10 | 5 (5%) + 4 (10%) | niewielkie zmniejszenie masy ciała po 10%; krew, mocz, masa narządów wewnętrznych i histopatologia bez zmian | <i>Hodge i in.</i> 1949 |
| Chomiki syryjskie samce | 1,5 | 20 | uszkodzenie nabłonka przedżołądka i regeneracyjny rozrost śluzówki odźwiernika | <i>Hirose i in.</i> 1986 |

4-Metoksyfenol podany na skórę zwierząt doświadczalnych powoduje jej miejscowe odbarwienie (depigmentację). Działanie takie 4-metoksyfenolu wykazano w kilku eksperymentach przeprowadzonych na czarnych świnkach morskich, którym badany związek aplikowano na skórę w postaci 10- lub 20-procentowej maści, a także miniaturowych świniach

rasy Yucatan po aplikacji 1- ÷ 5-procentowego alkoholowego roztworu 4-metoksyfenolu. W zależności od czasu i częstotliwości narażenia (1 lub 2 razy dziennie, 5 do 90 dni) skutek odbarwienia skóry wystąpił już po 5 ÷ 10 dniach u świnek morskich i po 70 dniach aplikacji 4-metoksyfenolu o stężeniu 5-procentowym u miniaturowych świń rasy Yucatan (Industrial... 1963; Durmishev 1973; Nair, Tramposch 1991; Nair i in. 1993; Patrick i in. 1999).

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

4-Metoksyfenol w teście Ames na *Salmonella typhimurium*, szczepach TA 98, TA 100, TA 1535 i TA 1537 w ilościach 100 ÷ 5000 µg/płytkę w DMSO bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną (S9) nie wykazywał działania mutagennego. Dla tych samych szczepów bakterii 4-metoksyfenol w ilościach 3,3 ÷ 167 µg/płytkę w wodzie destylowanej również dał wynik ujemny, niezależnie od aktywacji metabolicznej (Haworth i in. 1983). Podobne negatywne wyniki otrzymano w teście Ames na *Salmonella typhimurium*, szczepach TA97, TA98, TA100 i TA102 w ilościach 200 ÷ 10 000 µg/płytkę w DMSO zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji (Hachiya, Takizawa 1994). 4-Metoksyfenol nie wykazuje także działania mutagennego w teście Ames na *Escherichia coli*, szczepu WP2 w ilościach 200 ÷ 10 000 µg/płytkę w DMSO bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną (Hachiya, Takizawa 1994).

W świetle powyższych danych można uznać, że 4-metoksyfenol nie jest związkiem mutagennym.

Działanie rakotwórcze

Na podstawie nielicznych danych w dostępnym piśmiennictwie można stwierdzić (tab. 3), że narażenie na 4-metoksyfenol o dużym stężeniu w paszy (2% przez 104 tygodnie) może powodować raka kolczystokomórkowego przedłożądka u szczurów (Asakawa i in. 1994). Na podstawie wyników innych badań na zwierzętach takiej zależności nie potwierdzono. Nie stwierdzono także występowania nowotworów u myszy i królików, którym przez całe życie aplikowano na skórę 4-metoksyfenol (Stenback 1977).

4-Metoksyfenol nie jest klasyfikowany pod kątem rakotwórczości. W ramach NTP nie prowadzono badań nad działaniem rakotwórczym i genotoksycznym tego związku (ACGIH 2000).

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na ten temat.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie

Teoretycznie 4-metoksyfenol może ulegać wchłanianiu w drogach oddechowych w postaci par lub pyłów. Ze względu na małą prężność par nie należy spodziewać się znaczącego

wchłaniania w tej postaci, nie można jednak wykluczyć wchłaniania go w postaci pyłów. Nie ma jednak w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych na ten temat.

4-Metoksyfenol wchłania się przez skórę. Badania prowadzone na skórze ludzkiej wykazały, że po naniesieniu 4-metoksyfenolu na skórę *in vitro* 40 i 60% dawki 4-metoksyfenolu przenikało przez skórę odpowiednio w czasie 24 i 72 h. Po 72 h w warstwie naskórka czy skóry właściwej pozostawały jedynie śladowe ilości badanego związku (*Nair i in.* 1993). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na królikach, którym aplikowano na skórę 10-procentowy roztwór 4-metoksyfenolu, wykazano, że powyżej 17. dnia narażenia u zwierząt wystąpił spadek masy ciała. Jakkolwiek nie ma danych ilościowych z badań, to jednak zjawisko to wskazuje na wchłanianie przez skórę badanego związku w toksycznych ilościach (*Hodge i in.* 1949).

Po podaniu pacjentowi dawki 4-metoksyfenolu w postaci wlewu do tętnicy (4 g związku rozpuszczonego w 200 ml soli fizjologicznej) maksymalne stężenie związku we krwi (75 µg/ml) wystąpiło w 4. min po podaniu. Zanik 4-metoksyfenolu z krwi miał charakter jednofazowy, a wyliczony okres połowicznego zaniku wyniósł 9 min (*Morgan i in.* 1984). Natomiast po podaniu 4-metoksyfenolu 10 pacjentom w dawce większej (10 g związku w roztworze soli fizjologicznej, 2 razy dziennie przez kolejne 4 dni), zanik 4-metoksyfenolu z krwi przebiegał dwufazowo, a wyliczone okresy połowicznego zaniku dla fazy dystrybucji i eliminacji wynosiły odpowiednio 6,3 i 70,9 min (*Belcher i in.* 1990).

Metabolizm i wydalanie

Na podstawie wyników badań na zwierzętach doświadczalnych (myszy) stwierdzono, że po dożylnym podaniu 4-metoksyfenolu w dawkach 25 lub 50 mg/kg zanik tego związku z krwi przebiegał liniowo, natomiast po podaniu dawek większych – zanik miał charakter dwufazowy. Podanie badanym zwierzętom fenobarbitalu – induktora enzymów mikrosomalnych, nie miało wpływu na zmianę parametrów kinetycznych, co wskazuje na niewielki udział enzymów mikrosomalnych w przemianie 4-metoksyfenolu. Ci sami autorzy wykazali, że stosując 4-metoksyfenol znakowany węglem ¹⁴C, prawie 97% podanego związku wydaliło się z moczem i kałem w ciągu 48 h po podaniu, w tym 86% z moczem (*Holden i in.* 1984).

Identyfikując główne metabolity wydalone z moczem pacjentów, zbadano przemianę, jakiej ulega 4-metoksyfenol w ustroju człowieka. Identyfikacja ta wykazała obecność w moczu następujących związków: 3,4-dihydroksyanizolu, 3-hydroksy-4-metoksy-anizolu, 4-hydroksy-3-metoksy-anizolu oraz hydrochinonu i niezmienionego 4-hydroksyanizolu. Wszystkie metabolity były wydalone w postaci sprzężonej jako glukuronidy lub siarczany (*Pavel i in.* 1989).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego 4-metoksyfenolu, jakkolwiek intensywnie badany, nie został do końca poznany. W działaniu toksycznym 4-metoksyfenolu można wyróżnić kilka kierunków :

- działanie depigmentacyjne na skórę
- działanie hepatotoksyczne
- działanie na śluzówkę przedłożądka u gryzoni
- działanie powodujące spadek przyrostu masy ciała.

Na ogół przyjmuje się, że działanie odbarwiająca skórę jest spowodowane przez aktywne metabolity powstające podczas utleniania 4-metoksyfenolu pod wpływem tyrozynazy obecnej w melanocytach. Aktywnymi metabolitami wykazującymi działanie cytotoksyczne mogą być np. wolne rodniki powodujące peroksydację lipidów (Riley 1970; Koga i in. 1992) lub 4-metoksy-*orto*-benzochinon wykazujący cytotoksyczność dla melanocytów w warunkach *in vitro* (Naish i in. 1988).

Badano cytotoksyczność *in vitro* 4-metoksyfenolu dla komórek czerniaka ludzkiego (NEL-MI), raka wątroby szczura (Fu5-5) i komórek nerki ludzkiej (293-31). Stwierdzono, zależne od wielkości dawki 4-metoksyfenolu, zahamowanie wzrostu hodowli komórek w czasie inkubacji przez 72 h. 4-Metoksyfenol o stężeniu 100 μM powodował zahamowanie wzrostu komórek czerniaka w 62%, komórek raka wątroby w 32% i w 55% komórek nerkowych. Stężenie 10 μM nie wywoływało takich skutków, natomiast stężenie 1000 μM powodowało 100-procentową śmiertelność wszystkich linii komórkowych. Aktywność tyrozynazy stwierdzono tylko w komórkach czerniaka. Badano także wpływ 4-metoksyfenolu o stężeniu 100 μM na wbudowywanie prekursorów do DNA i RNA tych linii komórkowych. Wbudowywanie tymidyny było zahamowane we wszystkich typach komórek, jednak najbardziej w komórkach czerniaka. Podobny wynik uzyskano dla inkorporacji urydyny do RNA – zahamowanie tego procesu było najbardziej widoczne w przypadku komórek czerniaka (Kulkarni, Natanson 1989).

Za działanie hepatotoksyczne 4-metoksyfenolu prawdopodobnie są odpowiedzialne także aktywne metabolity powstające podczas utleniania tego związku przez cytochrom P450 (izofর্মę 2E1 i/lub 1A). W wyniku mikrosomalnej O-demetylacji 4-metoksyfenolu może powstawać benzochinon, który ulegając sprzęganiu z glutationem, a także alkilując białka, prowadzi tym samym do uszkodzenia hepatocytów (Schiller i in. 1991; Belej, O'Brien 1995; Anari i in. 1995).

4-Metoksyfenol wykazywał dużą cytotoksyczność w badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* dla hepatocytów myszy. Po 4 h inkubacji wyznaczono wartość IC_{50} wynoszącą 0,26 mmola/l. Dodanie oktyloaminy – inhibitora cytochromu P450 zmniejszyła cytotoksyczność 4-metoksyfenolu, co wskazuje na udział cytochromu P450 w hepatotoksyczności badanego związku (Schiller i in. 1991).

Ponieważ 4-metoksyfenol nie jest związkiem genotoksycznym, dlatego obserwowane po długim czasie narażenia raki kolczystokomórkowe przedłożądka u szczurów są skutkiem miejscowym, będącym następstwem regeneracyjnej proliferacji komórkowej spowodowanej działaniem cytotoksycznym tego związku (Asakawa i in. 1994).

Mechanizm działania, który powoduje zmniejszenie masy ciała zwierząt, nie został poznany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W badaniach na miniaturowych świniach Yucatan stwierdzono, że podawanie na skórę mieszaniny 2-procentowego 4-metoksyfenolu łącznie z 0,01-procentowym roztworem kwasu *trans*-retinowego przez 8 tygodni znacznie wzmacnia działanie odbarwiająca skórę w porównaniu z działaniem pojedynczych związków (Nair i in. 1993). Tę samą mieszaninę (2% 4-metoksyfenolu + 0,01% tretinoinu) testowano na ludziach w badaniach klinicznych. Oceniano skuteczność mieszaniny w odbarwianiu piegów (przebarwień spowodowanych ekspozycją na promienie słoneczne). Aplikacje stosowano 2 razy dziennie przez okres do 24 tygodni.

Stwierdzono, że mieszanina ta wykazuje silniejsze działanie odbarwiająca, niż każdy z aktywnych składników oddzielnie (*Fleischer* i in. 2000).

Badano także wpływ 4-metoksyfenolu na drugą fazę procesu nowotworowego inicjowanego podaniem *N*-metylo-*N*'-nitro-*N*-nitrozoguanidyny u szczurów. Stwierdzono, że jakkolwiek *p*-metoksyfenol powoduje uszkodzenie i rozrost nabłonka przedłożądka w stopniu zależnym od dawki, jednak jego działanie nie wywołuje wzrostu częstości występowania brodawczaków i raków kolczystokomórkowych. Na podstawie wyników badań stwierdzono, że stymulacja proliferacji komórkowej niekoniecznie musi być związana z promocją drugiej fazy procesu nowotworowego (*Wada* i in. 1990). We wcześniejszych badaniach prowadzonych przez tę samą grupę badaczy wykazano, że podawanie 4-metoksyfenolu w paszy po uprzedniej indukcji *N*-metylo-*N*'-nitro-*N*-nitrozoguanidyną znamienne zmniejsza częstość występowania raka kolczystokomórkowego w przedłożądku szczurów (*Hirose* i in. 1988).

Podobne skutki stwierdzono w badaniach na myszach. Podawanie w paszy 4-metoksyfenolu znacznie hamowało zmiany nowotworowe w przedłożądku myszy indukowane podaniem benzo(*a*)pirenu lub beta-propiolaktonu (*Wattenberg* i in. 1983).

W świetle powyższych danych można uznać, że jakkolwiek sam 4-metoksyfenol może powodować powstanie nowotworów przedłożądka, to jednakże na podstawie innych wyników badań wykazano, że 4-metoksyfenol nie jest promotorem procesów nowotworowych, a raczej ich inhibitorem.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie istnieją dane dotyczące skutków ubocznych stosowania 4-metoksyfenolu jako leku w leczeniu czerniaka skóry. Pacjentom podawano 4-metoksyfenol w postaci wlewu dotętniczego w trzech wzrastających ilościach, tj.: 9; 18 lub 27 g (patrz tab. 1). Do oceny wielkości uszkodzeń autorzy zastosowali 4-stopniową skalę WHO (patrz rozdział: Zatrucia ostre).

Badano również wpływ 4-metoksyfenolu bądź czasu narażenia na działanie odbarwiająca skórę. W tabeli 4. przedstawiono zależność minimalnego czasu wystąpienia skutku od stężenia 4-metoksyfenolu nanoszonego na skórę zwierząt doświadczalnych.

Tabela 4.

Minimalny czas wystąpienia odbarwienia skóry w zależności od stężenia 4-metoksyfenolu

| Gatunek zwierząt | Stężenie 4-metoksyfenolu | Krotność dawek dziennych | Minimalny czas wystąpienia odbarwienia skóry | Piśmiennictwo |
|------------------|--|--------------------------|--|-----------------------|
| Świnka morska | 20% w lanolinie | brak danych | 5 ÷ 10 dni | Industrial... 1963 |
| Świnka morska | 20% | brak danych | 5 dni | <i>Durmishev</i> 1973 |
| Świnka morska | 10% jako maść hydrofilowa | 1 raz dziennie | 13 dni (dawek) | <i>Patrick</i> 1999 |
| Świnia Yucatan | 5% w glikolu propylenowym/etanolu 50: 50 | 2 razy dziennie | 70 dni | <i>Nair</i> 1991 |

cd. tab. 4.

| Gatunek zwierząt | Stężenie 4-metoksyfenolu | Krotność dawek dziennych | Minimalny czas wystąpienia odbarwienia skóry | Piśmiennictwo |
|------------------|--------------------------|--------------------------|--|---------------|
| Świnia Yucatan | 5% w alkoholu | 2 razy dziennie | 56 dni (8 tygodni) | Nair 1993 |
| Świnia Yucatan | 4% i mniej | 2 razy dziennie | brak działania | Nair 1993 |

Kolejnym skutkiem intensywnie badanym po podaniu 4-metoksyfenolu w paszy jest uszkodzenie śluzówki przedżołądka. Na podstawie wyników doświadczeń prowadzonych na szczurach przez badaczy japońskich stwierdzono, że niewielki, słabo zróżnicowany rak kolczystokomórkowy stwierdzany po 104 tygodniowym narażeniu na 2-procentowy 4-metoksyfenol w paszy jest bezpośrednim następstwem nietypowego rozrostu (*atypical hyperplasia*) śluzówki przedżołądka. W badaniach prowadzonych po narażeniu na 4-metoksyfenol o stężeniu 2-procentowym w paszy przez 51 tygodni stwierdzano przewlekłe owrzodzenie i rozrost komórek podstawnych, natomiast nie stwierdzono nietypowego rozrostu lub guzów. W krótszym czasie podawania 2-procentowego 4-metoksyfenolu w paszy przez 24 tygodnie występująca hiperplazja przedżołądka cofała się po ustąpieniu narażenia. Autorzy tych badań stwierdzili, że wydaje się prawdopodobne, iż nietypowy rozrost jest późno występującą zmianą przednowotworową dla raka kolczystokomórkowego, a przewlekłe owrzodzenie może być czynnikiem wywołującym rozrost nabłonka. W świetle otrzymanych wyników wydaje się ponadto, że złośliwa transformacja nabłonka przedżołądka wymaga dłuższego niż 1 rok czasu narażenia na działanie 4-metoksyfenolu.

Kolejnym rezultatem wykazującym zależność objawów szkodliwych od podanej dawki był spadek przyrostu masy ciała u szczurów. Szczury otrzymywały przez okres do 7 tygodni 4-metoksyfenol w paszy o stężeniach: 0-; 0,02-; 0,1-; 0,5-; 2- i 5-procentowych. Nie wykazano żadnych zmian toksycznych w porównaniu ze zwierzętami z grup kontrolnych w grupie zwierząt karmionych paszą o najmniejszej zawartości 4-metoksyfenolu (0,02%). W grupie szczurów karmionych paszą o zawartości 0,1% związku wystąpiło znamienne, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej, zmniejszenie przyrostu masy ciała jedynie u samców. W grupie szczurów karmionych paszą o zawartości 0,5% związku zmniejszenie przyrostu masy ciała wystąpiło u obu płci, ale było nieznamienne u samic, a w grupach szczurów karmionych paszą o zawartości 2 lub 5% 4-metoksyfenolu wystąpiło znamienne zmniejszenie przyrostu masy ciała u obu płci i zmniejszenie masy narządów. Zarówno parametry krwi, jak i parametry moczu były w normie. Na podstawie otrzymanych wyników stężenie 0,02-procentowe 4-metoksyfenolu w paszy uznano za wartość NOEL związku.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W 1982 r. w ACGIH ustalono wartość NDS dla 4-metoksyfenolu równą 5 mg/m³. Wartość ta została zaproponowana na podstawie obserwacji, że 4-metoksyfenol wykazuje działanie toksyczne na oczy zwierząt doświadczalnych oraz powoduje odbarwienia skóry zarówno u gry-

zoni, jak i u ludzi narażonych (dokonano porównania do hydrochinonu). Nie ustalono wartości NDSCh 4-metoksyfenolu ze względu na niewystarczające dane toksykologiczne (ACGIH 2000). OSHA i NIOSH przyjęły również wartość normatywu równą 5 mg/m^3 , a uzasadnienie tej wartości przez OSHA jest zgodne z uzasadnieniem ACGIH (ACGIH 2000).

We wszystkich innych państwach, które ustaliły także wartość NDS dla 4-metoksyfenolu: Australii, Belgii, Danii, Francji, Holandii, Norwegii i Wielkiej Brytanii, wartość normatywna omawianego związku wynosi także 5 mg/m^3 (RTECS 2001).

W Polsce nie ma określonej wartości NDS dla 4-metoksyfenolu.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z przedstawionych w niniejszym opracowaniu badań działania toksycznego 4-metoksyfenolu wynika, że związek ten podawany w stosunkowo małych dawkach po aplikacji na skórę wykazuje u zwierząt doświadczalnych działanie miejscowe. Działanie to objawia się słabym działaniem drażniącym oraz zmianami na skórze w postaci odbarwienia, obserwowanym również u ludzi narażonych na ten związek zawodowo. Po podaniu związku drogą pokarmową (w paszy) o stężeniach 0,02- ÷ 10-procentowych przez od 4 do 104 tygodni u szczurów obserwowano: spadek przyrostu masy ciała, rozrost nabłonka przedłożądka, nadżerki i owrzodzenia. Tylko w jednym doświadczeniu (2-procentowe stężenie w paszy przez 104 tygodnie) obserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego. Ponieważ 4-metoksyfenol nie jest związkiem genotoksycznym, można przyjąć, że obserwowane po długim czasie narażenia raki kolczystokomórkowe przedłożądka u szczurów są skutkiem miejscowym, będącym następstwem regeneracyjnej proliferacji komórkowej spowodowanej działaniem cytotoksycznym tego związku. 4-Metoksyfenol nie jest klasyfikowany pod kątem działania rakotwórczego. W NTP nie prowadzono badań nad działaniem rakotwórczym i genotoksycznym tego związku.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma żadnych danych na temat badań dotyczących narażenia ludzi i/lub zwierząt na 4-metoksyfenol drogą inhalacyjną.

Za podstawę ustalenia wartości NDS 4-metoksyfenolu przyjęto wyniki badań *Hodge'a* i in. (1949) wykonane na 80 szczurach obu płci (po 10 szczurów w grupie). Szczury otrzymywały przez okres do 7 tygodni 4-metoksyfenol w paszy o stężeniach: 0-; 0,02-; 0,1-; 0,5-; 2- lub 5-procentowych.

Nie wykazano żadnych zmian toksycznych w grupie zwierząt karmionych paszą o najmniejszej zawartości 4-metoksyfenolu (0,02%) w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. W grupie szczurów karmionych paszą o zawartości 0,1% związku wystąpiło znaczne, w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych, zmniejszenie przyrostu masy ciała jedynie u samców. W grupie szczurów karmionych paszą o zawartości 0,5% związku zmniejszenie przyrostu masy ciała wystąpiło u obu płci, ale było nieznaczne u samic, a w grupach szczurów karmionych paszą o zawartości 2 i 5% 4-metoksyfenolu wystąpiło znaczne zmniejszenie przyrostu masy ciała u obu płci i zmniejszenie masy narządów. Zarówno parametry krwi, jak i moczu były w normie. Na podstawie otrzymanych wyników stężenie 0,02-procentowe 4-metoksyfenolu w paszy uznano za wartość NOEL związku.

Przyjmując zużycie paszy na dobę na jednego szczura równe 15 g, a także uwzględniając masę szczurów (240 g), obliczono dobową dawkę 4-metoksyfenolu, która wyniosła $12,5 \text{ mg/kg m.c.}$

Wartość NDS 4-metoksyfenolu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOEL} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3 \cdot R \cdot A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = 4,86 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

- 70 kg – masa ciała człowieka
- 10 m^3 – objętość powietrza wdychanego przez pracownika w czasie 8 h pracy
- $R = 50\%$ – wchłanianie z dróg oddechowych
- $A = 2$ – współczynnik niepewności dotyczący różnic wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 3$ – współczynnik dotyczący różnic międzygatunkowych i drogi podania
- $C = 2$ – przejście z badań krótkoterminowych do długoterminowych
- $D = 1$ – przejście z wartości LOAEL do wartości NOAEL
- $E = 3$ – współczynnik modyfikacyjny.

Za wartość NDS 4-metoksyfenolu przyjęto stężenie równe 5 mg/m^3 . Wartość ta powinna zabezpieczyć pracowników przed potencjalnym działaniem układowym i działaniem drażniącym związku. Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSCh i DSB 4-metoksyfenolu. Ze względu na działanie szkodliwe 4-metoksyfenolu na skórę i prawdopodobne wchłanianie go tą drogą, proponuje się także oznakowanie związku literami „Sk”.

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

dr BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, górne drogi oddechowe, narząd wzroku i układ pokarmowy.
 Badanie dermatologiczne w zależności od wskazań oraz badania czynności wątroby.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, górne drogi oddechowe, narząd wzroku i układ pokarmowy.
 Badanie dermatologiczne w zależności od wskazań oraz badania czynności wątroby.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, górne drogi oddechowe, narząd wzroku i układ pokarmowy.

Badanie dermatologiczne w zależności od wskazań oraz badania czynności wątroby.

Układy (narządy) krytyczne

Skóra, narząd wzroku, błona śluzowa górnych dróg oddechowych i układ pokarmowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby skóry o etiologii alergicznej, przewlekłe stany zapalne skóry, bielactwo, przewlekłe nieżyty spojówek, przewlekłe stany zapalne rogówki i tęczówki, przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty błony śluzowej przetyku i żołądka oraz choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby.

U w a g a

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

Substancja może wywoływać depigmentację skóry.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2000) Documentation of the threshold limit values. Ed. 6. Cincinnati.

Altman H.J. i in. (1985) Induction of forestomach lesions by butylhydroxyanisole and structurally related substances. *Arch. Toxicol. Suppl.* 8, 114-116.

Anari M.R. i in. (1995) Cytochrome P450 peroxidase/peroxygenase mediated xenobiotic metabolic activation and cytotoxicity in isolated hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.* 8, 997-1004 [cyt. za streszcz.].

Asakawa E. i in. (1994) Carcinogenicity of 4-methoxyphenol and 4-methylcatechol in F344 rats. *Int. J. Cancer* 56, 146-152.

Belcher H.J., Barsted C.G., Dawson C.M. (1990) 4-Hydroxyanisole: human pharmacokinetics. *Pigment Cell Res.* 3, 306-309 [cyt. za streszcz.].

Belcher H.J., Nizam M., O'Neill T.J. (1992) Intraarterial 4-hydroxyanisole chemotherapy for locally recurrent malignant melanoma: a re-appraisal. *Br. J. Plast. Surg.* 45, 208-210 [cyt. za streszcz.].

Belej T., O'Brien P.J. (1995) Molecular hepatotoxic mechanism of tyrosinase directed phenolic antimelanona agents. *Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer. Res.* 36, A2197 [cyt. za streszcz.].

CCRIIS (2001) [baza danych].

CHEMINFO (2002) Canadian Centre for Occupational Health and Safety [baza danych].

Chivers C.P. (1972) Two cases of occupational leucoderma following contact with hydroquinone monomethyl ether. *Brit. J. Industr. Med.* 29, 105-107.

- Durmishev A.* (1973) *Dermatol. Venerol (Sofia)* 12, 172 [cyt. za HSDB 2001].
- Fleischer A.B.* i in. (2000) The combination of 2% 4-hydroxyanisole (mequinol) and 0,01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 42, 459-467.
- Hachiya N., Takizawa Y.* (1994) Mutagenicity of plastic additives. *Hen`Igenesi Shiken* 3, 147-154 [cyt. za CCRIS 2001].
- Haworth S.* i in. (1983) *Salmonella mutagenicity* test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.* 5 (suppl. 1), 3-142 [cyt. za CCRIS 2001].
- Hirose M.* i in. (1986) Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labelling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters. *Carcinogenesis* 7, 1285-1289 [cyt. za *Asakawa* i in. 1994].
- Hirose M.* i in. (1988) Modification of *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine induced forestomach and glandular stomach carcinogenesis by phenolic antioxidants in rats. *Cancer Res.* 48, 5310-5315 [cyt. za *Asakawa* i in. 1994].
- Hirose M.* i in. (1997) Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 19, 207-212.
- Hodge H.C.* i in. (1949) Short-term toxicity tests on the mono and di methyl ethers of hydroquinone. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31, 79-92.
- Holden J.L., Dewey D.L., Riley P.A.* (1984) A study of the pharmacokinetics of 4-hydroxyanisole. *Hydroxyanisole. Recent Advances in anti-melanoma therapy.*[Red.] P.A. Riley. Washington, IRL Press, 213-220 [cyt. za streszcz.].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2001) [baza danych].
- Industrial hygiene and toxicology (1963) [Red.] A.F. Patty. 2nd ed. Interscience Publishers 1686-1690.
- Ito N.* i in. (1992) Antioxidants – carcinogenesis and its modification. W: *Chemical carcinogenesis.* Munich, MMV Medizin Verlag 143-149 [cyt. za *Asakawa* 1994].
- Koga S.* i in. (1992) Importance of iron in lipid peroxidation in the tyrosinase/4-hydroxyanisole system: possible mechanism of killing malignant melanoma cells by 4-hydroxyanisole. *Biochem. Int.* 26, 397-403 [cyt. za streszcz.].
- Kulkarni G.A., Nathanson L.* (1989) Specificity of growth inhibition of melanoma by 4-hydroxyanisole. *Pigment Cell Res.* 2, 40-43 [cyt. za streszcz.].
- Morgan B.D.* i in. (1984) Human pharmacokinetics of 4-hydroxyanisole. *Hydroxyanisole. Recent advances in anti-melanoma therapy.* [Red.] P.A. Riley. Washington, IRL Press, 221-226 [cyt. za streszcz.].
- Nair X., Trampusch K.M.* (1991) The Yucatan miniature swine as an in vivo model for screening skin depigmentation. *J. Dermatol. Sci.* 2, 428-433.
- Nair X.* i in. (1993) Combination of 4-hydroxyanisole and all-trans retinoic acid produced synergistic skin depigmentation in swine. *J. Invest. Dermatol.* 101, 145-149.
- Naish S.* i in. (1988) Major primary cytotoxic product of 4-hydroxyanisole oxidation by mushroom tyrosinase is 4-methoxy ortho benzoquinone. *Pigment Cell Res.* 1, 382-385 [cyt. za streszcz.].
- Njoo M.D., Vodegel R.M., Westerhof W.* (2000) Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J. Am. Acad. Dermatol.* 42, 760-769.

O`Sullivan J.J., Stevenson C.J. (1981) Screening for occupational vitiligo in workers exposed to hydroquinone monomethyl ether and to paratertiary-amyphenol. Brit. J. Indust. Med. 38, 381-383 [cyt. za HSDB 2001].

Patrick E. i in. (1999) Depigmentation with tert-butyl hydroquinone using black guinea pigs. Food Chem. Toxicol. 37, 169-175.

Pavel S., Holden J.L., Riley P.A. (1989) Metabolism of 4-hydroxyanisole: identification of major urinary excretory products. Pigment Cell Res. 2, 421-426 [cyt. za streszcz.].

Riley P.A. (1970) Mechanism of pigment cell toxicity produced by hydroxyanisole. J. Pathol. 101, 163-169 [cyt. za streszcz.].

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (sierpień 2001) [baza danych].

Rustin G.J. (1991) Phase I study of intravenous 4-hydroxyanisole. Eur. J. Cancer 28, 1362-1364.

Schiller C.D., Gescher A., Jheeta P. (1991) Mechanism of toxicity of the antimelanoma drug 4-hydroxyanisole in mouse hepatocytes. Eur. J. Cancer 27, 1017-1022.

Stenback F. (1977) Local and systemic effects of commonly used cutaneous agents: lifetime studies of 16 compounds in mice and rabbits. Acta Pharmacol. Toxicol. 41, 417-431 [cyt. za streszcz.].

Van der Walle H.B. i in. (1982) Concomitant sensitization to hydroquinone and *p*-methoxyphenol in the guinea pigs; inhibitors in acrylic monomers. Contact Dermatitis 8, 147-154 [cyt. za CHEMINFO 2002].

Wada S. (1990) Para-methoxyphenol strongly stimulates cell proliferation in the rat forestomach but is not a promoter of rat forestomach carcinogenesis. Carcinogenesis 11, 1891-1894.

Wattenberg L.W. (1983) Effects of *p*-methoxyphenol and diet on carcinogen-induced neoplasia of the mouse forestomach. Cancer Res. 43, 4747-4751 [cyt. za CCRIS 2001].

Webster D.J. i in. (1984) A phase I study of 4-hydroxyanisole in patients with advanced malignant melanoma. Hydroxyanisole. Recent advances in anti-melanoma therapy. [Red.] P.A. Riley. Washington, IRL Press 227-232 [cyt. za streszcz.].

ANDRZEJ SAPOTA, MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK

4-Methoxyfenol

A b s t r a c t

4-Methoxyfenol (4-MF) is a white substance that occurs in the form of crystalline flakes or in the consistency of wax. It has a variety of applications in several industries. Due to its antioxidative properties it is used against peroxidation of fats, oils, vitamins and cosmetics. It is also used as an inhibitor of acrylic and meta-acrylic monomer polymerization and various vinyl polymers; as an agent stabilizing chlorinated hydrocarbons, ethyl cellulose, lubricating oil in the textile industry; as an inhibitor of UV radiation effects on the skin and as a skin depigmenting agent; as a chemical intermediate in the production of dyes, pharmaceuticals, softening and stabilizing agents; as a drug decolorizing skin residual pigmentation in the case of *vitiligo universalis*; and in the treatment of melanoma in the skin.

Patients who received a high dose (27 g) of 4-MF in intra-arterial infusion showed symptoms of liver and kidney damage as well as a decreased concentration of hemoglobin.

In the available literature, reports on occupational exposure to 4-MF are rather scarce.

Two cases of occupational leucoderma in workers exposed to 4-MF have been reported. One of them was exposed to this compound for 11 years, the other for 3 years. Leucoderma involved the dorsum, both hands, both forearms, and the temples.

The acute toxicity of 4-MF is relatively low. Symptoms of anoxia and paralysis were observed in animals after its intraperitoneal administration, whereas its higher doses induced narcotic effects. 4-MF exerts an irritating effect on the skin and eyes, and after its dermal administration in rabbits an extensive necrosis was observed. Tests performed on female guinea pigs showed moderate allergy.

In long-term studies carried out on rats, 4-MF was given with fodder in concentrations of 0.02 – 5.0% for 4 – 104 weeks. Exposure to the lowest concentration of 4-MF showed no toxic effects, but its higher concentrations caused a decrease in body mass growth, proliferation of forestomach epithelium, erosions and ulceration. After longer exposure (52 weeks), erosions and ulceration also occurred in the glandular stomach. Exposure to 2% 4-MF, in the fodder and extended to 104 weeks, led to carcinogenic pathologies in the form of papilloma and squamous cell carcinoma.

4-Methoxyfenol is not categorized with respect to its potential carcinogenic effect and it does not show mutagenic effect, either. Studies of its carcinogenic and genotoxic effects have not been carried out under the National Toxicology Program. Data on embriotoxic, fetotoxic or teratogenic effects have not been found in the available literature.

The results of the studies carried out by Hodge et al. on rats of both genders (10 rats of each) have been adopted as the basis for establishing maximum allowable concentration (MAC) values of 4-methoxyfenol. The rats were given 4-MF in concentrations of 0.02 – 5.0% with fodder for 7 weeks. In the group of rats exposed to 0.02% 4-MF no toxic changes were observed as compared to controls, whereas a higher 4-MF concentration decreased body mass growth in the animals. On the basis of the obtained results, a 0.02% concentration of the compound contained in fodder has been recognized as the no-observed effect level (NOEL) for 4-MF. After converting this dose into the human body mass and using the total coefficient of uncertainty (equal to 36), the calculated MAC value for 4-MF is 5 mg/m^3 ; this value should protect workers against its potential systemic and irritating effects. To date, no grounds have been found to establish STEL and BEI values for 4-MF. In view of the fact that 4-methoxyfenol exerts its toxic effect on the skin and that it is probably absorbed via this route, it has been proposed that the “Sk” symbol should denote this compound.