

# FENOL

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL FENOL

DLEP 63

2011

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 2 ppm (8 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>:** 4 ppm (16 mg/m<sup>3</sup>)

**Notación:** Vía dérmica

**Sinónimos:** Bencenol, hidroxibenceno, ácido carbólico

**Nº CAS:** 108-95-2

**Nº CE :** 203 632-7

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El fenol es un sólido cristalino de color blanco o ligeramente rosado. Está presente en la naturaleza en el alquitrán de hulla, y se sintetiza a partir del benceno.

Generalmente, los niveles de exposición laboral medidos son inferiores a 1 ppm (4 mg/m<sup>3</sup>), si bien se han indicado niveles de hasta 4,4 ppm (17 mg/m<sup>3</sup>) en una planta de fabricación de fibras sintéticas.

**Peso molecular:** 94.11

**Fórmula molecular:** C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O

**Factor de conversión**

(20°C, 101kPa): 3.91 mg/m<sup>3</sup> = 1 ppm

**Solubilidad:** Muy soluble en cloroformo, alcohol, eter. Soluble en agua y benceno

**Punto de fusión:** 40,6 °C

**Punto de ebullición:** 181,8 °C

**Presión de vapor:** 0,027 kPa a 20°C

**Densidad:** 3,2 veces la densidad del aire

**Límite de explosividad:** 1,7 a 8,6%

**Umbral de olor:** 0,05 ppm (0,2 mg/m<sup>3</sup>)

## USOS MÁS FRECUENTES

Se emplea principalmente como materia prima en la producción de resinas fenólicas, y en menor cantidad se usa en la fabricación de caprolactama y alquil fenol. También se utiliza como desinfectante y antiséptico.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El fenol se absorbe fácilmente por todas las vías, incluyendo la vía dérmica, tanto en forma de vapor como de disolución acuosa (Piotrowski, 1971; Baranowska-Dutkiewics, 1981). Tras su absorción por cualquier vía, el fenol alcanza una concentración máxima en sangre a los pocos minutos y se conjuga y distribuye con rapidez. Los metabolitos del fenol en seres humanos y animales se distribuyen por el hígado, riñones, glándula suprarrenal y pulmones, y posteriormente alcanzan el corazón, timo, testículos, bazo y cerebro (Liao y Oehme, 1981; Lo Dico *et al.*, 1989, Deichmann, 1944; CMA, 1994; Hughes y Hall, 1995). En ratas, más del 94% de la dosis absorbida se elimina por la orina en 24 horas (CMA, 1994).

El metabolismo del fenol en seres humanos depende de la dosis, de modo similar a lo que ocurre con ratas o ratones: a dosis bajas, los

conjugados de sulfato del fenol y la hidroquinona son predominantes, mientras que la saturación de la conjugación de sulfato conlleva un predominio de los conjugados glucurónicos a dosis superiores. La saturación de las rutas de conjugación es un elemento clave, ya que se ha asociado la toxicidad a la cantidad de fenol libre en sangre; la sensibilidad de cada especie depende por tanto de la eficiencia en la conjugación metabólica.

Se han realizado numerosos estudios de la toxicidad aguda del fenol. Tras la administración de fenol por vía oral en ratas y ratones se han estimado unos valores de LD<sub>50</sub> de 340-530 mg/kg para ratas y de 300 mg/kg para ratones, revelando principalmente efectos sobre el sistema nervioso central (Deichmann y Witherup, 1944; von Oettingen y Sharpless, 1946). Altas dosis de fenol en alimentación por sonda provocaron concentraciones significativas de fenol libre en sangre, asociadas con efectos en el comportamiento neurológico; el punto de saturación se alcanzó para dosis superiores a 15 mg/kg, pero inferiores a 150 mg/kg (CMA, 1994).

El fenol es corrosivo para la piel y los ojos, y la inhalación de vapores de fenol provoca irritación del tracto respiratorio. De Ceaurriz *et al.* (1981) determinaron el RD<sub>50</sub>, o

concentración necesaria para reducir la frecuencia respiratoria en ratones en un 50% (Alarie, 1973), en 166 ppm (650 mg/m<sup>3</sup>).

El fenol no resultó ser sensibilizante cutáneo en un estudio experimental convencional con animales (Itoh 1982, Descotes 1988) y no existen pruebas de que el fenol tenga propiedades de sensibilización cutánea o respiratoria en seres humanos.

En lo que respecta a los efectos de la exposición a largo plazo, la exposición de macacos rhesus, ratas y ratones por vía inhalatoria, a 5 ppm (20 mg/m<sup>3</sup>) de fenol durante 90 días, no dio como resultado ningún efecto patológico significativo (Sandage, 1961). A pesar de que se trata de un estudio amplio y bien diseñado, la escasa descripción de resultados dificulta su evaluación, especialmente en lo referente a irritación del tracto respiratorio superior. No obstante, no parece que se haya producido ninguna toxicidad sistémica significativa a estos niveles en ninguna de las tres especies.

La exposición intermitente por inhalación (7 horas/día, 5 días/semana durante 74 días) a 26-52 ppm de fenol (100-200 mg/m<sup>3</sup>) provocó graves degeneraciones y necrosis pulmonar, de hígado, riñones y corazón en conejos tras 63 exposiciones y en cobayas tras 29

exposiciones. No se observaron efectos en ratas después de 53 exposiciones (Deichmann *et al.*, 1944).

En un estudio, con exposición repetida, por vía inhalatoria a 25 ppm de fenol (6 horas al día durante 8 días consecutivos) no se detectó fenol libre en sangre, ni ninguna evidencia de respuesta neurológica de comportamiento en ratas (CMA, 1994). Los autores interpretaron los resultados como indicativos de que bajo estas condiciones no se sobrepasó la capacidad de conjugación metabólica, y de que hay una capacidad significativa de conjugación en el primer paso del fenol por los pulmones, tal y como mostraron Cassidy y Houston, 1980. En este estudio se obtuvieron resultados similares tras la administración por vía oral con sonda de dosis bajas de fenol (1,5 y 15 mg/kg de peso corporal).

Si bien sólo se ha publicado un resumen del trabajo, un estudio de ratas macho y hembra expuestas por vía exclusivamente inhalatoria a 0, 0,5, 5 ó 25 ppm de fenol durante 6 horas/día, 5 días/semana y durante dos semanas, confirma los resultados negativos anteriores sobre mortalidad, signos clínicos de toxicidad, consumo de alimentos, pesos corporales, química clínica, hematología, peso de órganos o

patología macroscópica y microscópica, incluyendo el tracto respiratorio superior hasta a la dosis más elevada (informe anual SOT, 1999).

Por otra parte, la exposición de ratas a una concentración constante de 26 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) de fenol durante 15 días, por vía inhalatoria, provocó una leve toxicidad del sistema nervioso central (defectos de equilibrio, desórdenes en el ritmo al andar y contracciones musculares involuntarias en el cuello) así como un aumento no significativo de las enzimas del hígado, si bien los parámetros hematológicos no se vieron afectados y tampoco se detectó fenol libre en el plasma (Dalin y Kristofferson, 1974).

La exposición crónica y subcrónica por vía oral a altas concentraciones de fenol en el agua no produjo signos de toxicidad sistémica, incluyendo carcinogénesis (NCI, 1980). Se administraron 100 y 10000 ppm de fenol en un estudio de 13 semanas, a ratas F344 y ratones BC6C3FI (10 animales por grupo). Se administraron 100, 2500 y 5000 ppm de fenol en un estudio de 103 semanas a ratas y ratones (la dosis más alta equivale a 630 mg/kg de peso corporal al día para ratas hembra y a 585 para ratas macho: 660 mg/kg de peso corporal al día para los ratones de ambos sexos).

En ratas que recibieron dosis por vía oral de hasta 120 mg/kg/día de fenol en agua desionizada durante 14 días, no se observaron efectos histopatológicos en el grupo expuesto a una dosis de 4 mg/kg/día (Berman *et al.*, 1995). Sin embargo, en los grupos sometidos a dosis superiores se detectó que los principales órganos afectados fueron los riñones, bazo, timo y sistema nervioso central.

En un estudio de neurotoxicidad de 13 semanas, se administraron 200, 1000 ó 5000 ppm de fenol en el agua de beber a unas ratas. A 5000 ppm, se detectó un menor peso corporal, reducción del consumo de alimentos y agua y síntomas clínicos anormales, tales como signos de deshidratación. No se observaron síntomas a 200 ppm. Las evaluaciones de comportamiento neurológico no dieron resultados significativos para ninguna de las concentraciones estudiadas. Tampoco se detectaron lesiones histopatológicas del tejido nervioso provocadas por el fenol. No se examinaron otros tejidos (CTRR, 1998).

Se dispone de muy pocos datos sobre el efecto de la exposición repetida en seres humanos. En un estudio de exposición profesional a largo plazo a 21 mg/m<sup>3</sup> (5,4 ppm) de fenol (equivalente a 3 mg/kg/día), los trabajadores de una planta química

mostraron leves alteraciones bioquímicas y hematológicas (Shamy *et al.*, 1994). Este estudio presenta algunas limitaciones, dado que solamente se examinó a 20 trabajadores, no está claro si estuvieron expuestos únicamente a fenol, ni tampoco cómo se midió la exposición. Los resultados de otro estudio indican que la exposición profesional a largo plazo a fenol puede conducir a un aumento en el riesgo de cardiopatías isquémicas (Wilcosky y Tyroler, 1983). En este estudio, varios trabajadores de una fábrica de caucho estuvieron expuestos a diversos disolventes. Según indican los propios autores, existen numerosos problemas en la interpretación de los resultados del estudio, principalmente por la presencia de hipertensión y elevada tasa de colesterol en suero como parámetros incontrolados que provocan confusión.

Se ha estudiado ampliamente la genotoxicidad del fenol, especialmente desde la perspectiva de su calidad de metabolito del benceno. Existe coincidencia general en cuanto a la falta global de mutagénesis del fenol ensayado en sistemas bacterianos (IARC, 1999), si bien se han publicado trabajos con resultados positivos esporádicos en ensayos bacterianos no convencionales (Gocke *et al.*, 1981) y

a dosis elevadas y tóxicas en tales sistemas (Demerec *et al.*, 1951).

En células cultivadas de mamíferos, el fenol provocó mutaciones, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos. Se enlazó a la proteína celular (pero no al ADN) e inhibió la comunicación intercelular (IARC, 1999; Morimoto *et al.*, 1983).

No se detectó inhibición de la topoisomerasa I *in vitro* y la inhibición de la topoisomerasa II sólo se observó al añadir un sistema peroxidasa/peróxido de hidrógeno a la mezcla de reacción (Chen y Eastmond, 1995).

Los ensayos de micronúcleos *in vivo* han revelado que el fenol actúa como clastógeno; se han detectado resultados positivos tras exposiciones únicas o repetidas equivalentes a 90-180 mg/kg de peso corporal a las 24h de su aplicación intraperitoneal (Shelby *et al.*, 1993; Marrazini, 1994). Sin embargo, el efecto clastogénico del fenol es débil porque el número de micronúcleos inducidos no superaba en ningún caso el doble del número presente en los animales de control. Altas dosis por vía oral equivalentes a 265 mg/kg de peso corporal generaron micronúcleos en ratones macho y hembras preñadas CD-J, pero no en el hígado de los fetos (Ciranni *et al.*, 1988).

La formación de aductos de ADN en el hígado de ratas aparece tras la

inducción de Arochlor y la aplicación intraperitoneal a niveles cercanos al LD<sub>50</sub> descrito en otros estudios (Liu *et al.*, 1996), pero no aparecen tras dosis repetidas por vía oral equivalentes a 0,2 LD<sub>50</sub> (Reddy *et al.*, 1990). Los aductos de ADN en la médula ósea de ratas aparecen únicamente por la aplicación combinada de fenol e hidroquinona (Heddli *et al.*, 1991), que posteriormente han revelado su acción sinérgica clastogénica (Barale *et al.*, 1990).

También se produjeron aberraciones cromosómicas en los espermatogonios de ratones a dosis que otro estudio describió como tóxicas (Bulsiewicz, 1977). No se detectaron roturas de cadena en el ADN testicular de ratas tras la inyección intraperitoneal de hasta 79mg/kg de peso corporal de fenol.

Por lo tanto, se han descrito efectos genotóxicos del fenol *in vivo*; sin embargo, también se ha observado que dichos efectos son marcadamente dependientes de la dosis. Los niveles de glutatión deben proporcionar protección celular gracias a la rápida conjugación de los metabolitos más críticos (como por ejemplo 1,4-benzoquinona).

Se ha llamado la atención sobre la carcinogénesis, y en especial sobre la posible capacidad para causar leucemia, del fenol, dada su relación

metabólica con el benceno, y porque hasta hace poco ha sido difícil demostrar el potencial cancerígeno del benceno en animales. Sin embargo, dadas las propiedades lipofílicas del benceno y su distribución, alcanzaría fácilmente la médula ósea para metabolizarse, acumulando in situ muchos más metabolitos sin conjugar y potencialmente clastogénicos de los que se acumularían administrando fenol o cualquier otro metabolito polar. El fenol fue considerado no cancerígeno en un estudio de administración por vía oral a ratas y ratones (NCI, 1980, véase Apéndice I). En trabajadores finlandeses de la industria maderera, el riesgo de cáncer de pulmón debido a la exposición al fenol no se relacionó con el tiempo de exposición (Kaupinnen *et al.*, 1986) y el riesgo de cáncer de estómago no fue significativo en un estudio efectuado en la industria del caucho (Wilcosky *et al.*, 1984).

El fenol actuó como promotor de carcinogénesis cutánea en ratones, en protocolos de dos etapas (IARC, 1989).

En cuanto a la toxicidad reproductiva, no se observaron efectos sobre la fertilidad causados por el fenol en un estudio no publicado, llevado a cabo en dos generaciones de ratas. Se administraron 5000 ppm de fenol en

el agua de beber (equivalentes a 301 y 321 mg/kg/día en machos y hembras de F1; y a 320 y 380 mg/kg/día en machos y hembras de F2) durante diez semanas antes del apareamiento, durante las 2 semanas del periodo de apareamiento y, para las hembras, también durante la gestación, lactancia y sacrificio (CMA, 1999).

Los estudios sobre el desarrollo llevados a cabo en ratones y ratas, si bien no han consistido en ensayos reglamentarios convencionales, han mostrado efectos a dosis que provocan también toxicidad maternal grave (HSE, 2000).

En un estudio reciente que abarcó dos generaciones, se administró fenol a ratas en el agua de beber a concentraciones de 0, 200, 1000 ó 5000 ppm. En este estudio se realizaron pruebas adicionales tales como recuento y movilidad de esperma, evaluación histológica del hígado, riñones, bazo y timo, y un ensayo de placa de cribado (screening) de inmunotoxicidad. A 5000 ppm no se observó ninguna prueba de inmunotoxicidad. En este estudio se determinó que el NOAEL para toxicidad reproductiva era de 1000 ppm, equivalente a aproximadamente 70 mg/kg/día para machos y 93 mg/kg/día para hembras (Ryan *et al.*, 2001).

## RECOMENDACIÓN

El estudio de inhalación de Sandage (1961), del que se dispone de una breve descripción, apunta a la ausencia de toxicidad sistémica en tres especies experimentales (rata, ratón, macaco Rhesus) expuestas constantemente a 5 ppm de fenol durante 90 días. Sin embargo, y dadas sus propiedades irritantes y corrosivas, existe la preocupación de que una exposición repetida a inhalación de fenol pudiera provocar efectos locales en el tracto respiratorio superior, y da la impresión de que este aspecto no fue debidamente evaluado en este estudio. En cualquier caso, una descripción de un estudio más reciente indica la ausencia de patologías del tracto respiratorio (o de cualquier otra evidencia de toxicidad) en ratas expuestas repetidamente a hasta 25 ppm de fenol durante dos semanas. Por lo tanto, cabe deducir que una dosis de 5 ppm no habría provocado efectos locales en el tracto respiratorio en el estudio anteriormente mencionado. Si se considera un 100% de retención y absorción de la dosis inhalada, la exposición constante de ratas a 5 ppm equivaldría a una carga corporal de aproximadamente 15 mg/kg/día.

Otros estudios de inhalación más antiguos encontraron toxicidad en ratas y conejos expuestos repetida o

continuamente a 26-52 ppm de fenol. No se dispone de información fiable sobre los efectos de la exposición repetida a fenol en aire en seres humanos.

Los datos de los estudios en animales con dosis repetidas por vía oral son contradictorios, de tal forma que la conclusión general resulta confusa. Algunos estudios indican que no hay efectos en ratas y ratones que recibieron cientos de mg/kg/día; otros en cambio sí observaron efectos adversos en ratones que recibieron solamente 2 mg/kg/día. La calidad y fiabilidad de los datos obtenidos por exposición por vía oral repetida resulta inadecuada, y no puede emplearse para determinar una propuesta de VLA.

Por ello, se determinó que la exposición diaria repetida a 5 ppm de fenol probablemente no provocaría toxicidad local o sistémica en animales experimentales. Se aplicó un factor 2 de incertidumbre dada la falta de datos en seres humanos. Teniendo en cuenta el enfoque de valor preferido, se recomienda un VLA-ED<sup>®</sup> de 2 ppm (7,8 mg/m<sup>3</sup>). El potencial genotóxico *in vivo* del fenol es muy leve y probablemente depende del metabolismo, por lo que no cabe esperar potencial genotóxico a bajas concentraciones y se puede asumir un mecanismo de umbral.

Se consideró necesario establecer un VLA-EC<sup>®</sup> como protección frente a la irritación del tracto respiratorio superior. No se dispone de datos en seres humanos que permitan establecer un valor particular para dicho VLA-EC<sup>®</sup>, pero basándose en los datos para animales, se recomienda un VLA-EC<sup>®</sup> de 4 ppm.

La penetración cutánea puede suponer una contribución considerable a la carga corporal total, por lo que se requiere también la notación "vía dérmica". No se precisa notación de sensibilización.

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

## APÉNDICE I

En un estudio con grupos de 50 ratas F344 y ratones B6C3F1 de cada sexo recibieron agua con 2.500 ó 5.000 ppm de fenol durante 103 semanas. Como controles del mismo, grupos de 50 ratas y 50 ratones de cada sexo recibieron agua del grifo. Se produjo una bajada en la ganancia promedio de peso corporal, relacionada con la dosis, entre las ratas y ratones de cada sexo. Las ratas y ratones que recibieron agua con fenol bebieron menos que los correspondientes sujetos de control. Se detectó una disminución en el consumo de agua, relacionada con la dosis, entre los ratones.

Se detectó un aumento en la incidencia de leucemia o linfomas en las ratas macho, que podría estar asociado a la administración de fenol (tabla 1). Aunque la incidencia de estos tumores en el grupo de dosis más baja era considerablemente mayor que en los grupos de control, la incidencia en el grupo de dosis más alta no lo era. Por ello, no se estableció ninguna relación con la administración de fenol.

Entre las ratas macho, la incidencia de feocromocitomas en la glándula adrenal y de carcinomas de células C en la tiroides es más elevada en el grupo de dosis baja que en los grupos de control.

Las incidencias históricas en el programa de ensayos biológicos de

ratas macho F344 con feocromocitomas en la glándula adrenal y de carcinomas de células C en la tiroides son de 200/2.300 (9%) y de 42/2.230 (2%), respectivamente.

Bajo las condiciones de este ensayo biológico, el National Institute of Health de EE.UU. determinó que el fenol no era cancerígeno para las ratas F344 macho o hembra, ni para los ratones B6C3FI macho o hembra (NCI 1980).

Tabla 1. Incidencia de tumores en ratas macho F344 expuestas a fenol en el agua de beber durante 103 semanas (NCL 1980)

Tumores primarios	Fenol en el agua de beber		
	0 ppm (control)	2500 ppm	5000 ppm
<b>Sistema hematopoyético:</b>			
Leucemia o linfoma	18/50 (36%)	<b>31/50 (62%)*</b>	25/50 (50%)
<b>Adrenal:</b>			
Feocromocitoma	13/50 (26%)	<b>22/50 (44%)*</b>	9/50 (18%)
<b>Tiroides:</b>			
Adenoma de células C	4/50 (8%)	2/49 (4%)	0/50 (0%)
Carcinoma de células C	0/50 (0%)	<b>5/49 (10%)*</b>	1/50 (2%)
Adenoma+carcinoma células C	4/50 (8%)	7/49 (14%)	1/50 (2%)

\*diferencia significativa con el grupo de control

## BIBLIOGRAFÍA

SEG/CDO/6A (1991). CEC criteria document for occupational exposure limit values. Phenol. Prepared by Dept of Environmental Technology, Danish Technological Institute.

Alarie, Y. (1973). Sensory irritation by airborne chemicals. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 2,299-363.

Barale R, Marrazzini A, Betti C, Vangelisti V, Loprieno N, Barrai I (1990) Genotoxicity of two metabolites of benzene: phenol and hydroquinone show strong synergistic effects in vivo. *Mutat Res* 244: 15-20.

Baranowska-Dutkiewics, B. (1981). Skin absorption of phenol from aqueous solutions in men. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 49, 99.

Berman E, Schlicht M, Moser VC, MacPhail RC (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: 1. Systemic toxicity. *J Toxicol Environ Health* 45: 127-143.

Bulsiewicz H (1977) The influence of phenol p, chromosomes in mice (*mus musculus*) in the process of spermatogenesis. *Folia Morphol. (Warsz)* 36(1), 13-22.

Cassidy MK, Houston JB (1984) In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate

phenol. *Drug Metab Dispos* 12: 619-624.

Chen H, Eastmond DA (1995) Topoisomerase inhibition by phenolic metabolites: a potential mechanism for benzene's clastogenic effects. *Carcinogenesis* 16: 2301-2307.

Ciranni R, Barale R, Marrazzini A, Loprieno N (1988a) Benzene and the genotoxicity of its metabolites – I. Transplacental activity in mouse fetuses and in their dams. *Mutat Res* 208: 61-67.

CMA (Chemical Manufacturers Association) (1994) Pharmacokinetics, metabolism and distribution of <sup>14</sup>C-phenol in Fisher 344 rats after oral gavage, drinking water and inhalation exposure. Dow Chemical Company, Toxicology Research Laboratory, study ID: K-002727-022, (unpublished study).

CTBR, Clin Trials BioResearch (1998) A 13-week neurotoxicity study of phenol administered in the drinking water to the rat. Project No 97439

Dalin, N. and Kristoffersson, R. (1974). Physiological effects of a sublethal concentration of inhaled phenol on the rat. *Ann. Zool Fennici*; 11 193-199.

De Ceaurriz, J.C., Micillino, J.C., Bonnet, P. and Guenier, J.P. (1981). Sensory irritation caused by various

industrial airborne chemicals. *Toxicol. Lett.* **9**, 137-143.

Descotes I (1988) Identification of contact allergens: the mouse ear sensitisation assay. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* **7**: 263-272.

Deichmann, W.B., Kitzmiller, K.V. and Witherup, B.S. (1944). Phenol studies VII; Chronic phenol poisoning with special reference to the effects upon experimental animals of the inhalation of phenol vapour. *Am. J. Clin. Pathol.* **14**, 273-277.

Deichmann WB, Witherup S (1944) Phenol studies VI. The acute and comparative toxicity of phenol and o-, and p-cresols for experimental animals. *J Pharmacol Exp Ther* **80**: 233-240.

Demerec M, Bertani G, Flint J (1951) A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. *Am Nat* **85**: 119-136.

Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* **90**: 91-109.

Health and Safety Commission, Advisory Committee on Toxic Substances, Watch Subcommittee, (2000) Phenol. P.N. WATCH/11/2000.

Hedli CC, Snyder R, Witmer CM (1991) Bone marrow DNA adducts and bone marrow cellularity following treatment with benzene metabolites in vivo. *Adv Exp Med Biol* **283**: 745-748.

Hughes M, Hall LL (1995) Disposition of phenol in rat after oral, dermal, intravenous, and intratracheal administration. *Xenobiotica* **25**: 873-883.

IARC (1989) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 47, Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting, Lyon, 263-287.

IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide, (Part Two)749-768.

Itoh M (1982) Sensitisation potency of some phenolic compounds. *J Dermatol* **9**:223-233.

Kauppinen TP, Partanen TJ, Nickels JI, Hernberg SG, Hakulinen TR, Pukkala E, Savonen EI (1986) Respiratory cancer and chemical exposures in the wood industry: a nested case-control study. *Br J Ind Med* **43**: 84-90.

Liao JTF, Oehme FW (1981) Tissue distribution and plasma protein binding of [<sup>14</sup>C]phenol in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* **57**: 220-225.

Liu S, Jiang X; Xu X (1966) Bildung und Verteilung von DNA-Addukten in Organen von Ratten, nach

Behandlung mit Benzol, Phenol und Chinon. Huannjing Kexue Xuabao 16: 179-183.

LoDico CI, Caplan YH, Levine B, Smyth DF, Smialek JE (1989) Phenol: tissue distribution in a fatality. J Forensic Sci 34: 1013-1015.

Marrazzini A, Chelotti L, Barrai I, Lopprino N, Barale R (1994) In vivo genotoxic interactions among three phenolic benzene metabolites. Mutat Res 341: 29-46.

Morimoto, K., Sheldon, W. and Koizumi, A. (1983). Induction of sister-chromatid exchange in human lymphocytes by microsomal activation of benzene metabolites. Mutat. Res. 119, 355-360.

National Toxicology Program (1980). Bioassay of phenol for possible carcinogenicity. US National Cancer Institute, Bethesda, MD.

NCI (National Cancer Institute) (1980) Bioassay of phenol for possible carcinogenicity. Publication No 80-1759, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

von Oettingen WF, Sharpless NE (1946) The toxicity and toxic manifestation of 2,2-bis-(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT) as influenced by chemical changes in the molecule. J Pharmacol Exp Ther 88: 400-413.

Ohtsuji H, Ikeda M (1972) Quantitative relationship between

atmospheric phenol vapor and phenol in the urine of workers in bakelite factories. Br J Ind Med 29: 70-73.

Piotrowski, J.K. (1971). Evaluation of exposure to phenol: absorption of phenol vapour in the lungs and through the skin and excretion of phenol in urine. Br. J. Ind. Med. 29, 172.

Reddy MV, Bleicher T, Blackburn GR, Mackerer CR (1990) DNA adduction by phenol, hydroquinone, or benzoquinone in vitro but not in vivo: nuclease (P1-enhanced <sup>32</sup>P-postlabeling of adducts as labeled nucleoside bisphosphates, dinucleotides and nucleoside monophosphates. Carcinogenesis 11: 1349-1357.

Ryan BM, Selby R, Gingell R, Waechter JM Jr, Butala JH, Dimond SS, Dunn BJ, House R, Morrissey R (2001) Two generation reproduction study and immunotoxicity screen in rats dosed with phenol via the drinking water. Int J of Tox 20, 121-142.

Sandage, C. (1961). Tolerance criteria for continuous inhalation exposure to toxic material. I. Effects on animals of 90-day exposure to phenol, CC1<sub>4</sub>, and a mixture of indole, skatole, H<sub>2</sub>, and methyl mercaptan. ASD Technical Report 61-519 (I). United States Air Force. Wright-Patterson Air Force Base, Ohio.

Sawata T., Neal RA., (1983) Biotransformation of phenol to hydroquinone and catechol by rat liver microsomes. *Mol Pharmacol* 23, 453-460.

Shamy YM., El Gazar RM., El Sayed MA., Attia AM. (1994) Study of some biological changes among workers occupationally exposed to phenol, alone or in combination with other organic solvents. *Ind Health* 32, 207-214.

Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ,

Tice RR (1993) Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 21: 160-179.

SOT (1999) 37<sup>th</sup> Annual meeting of the Society of Toxicology, Seattle, Washington, U.S.A.

Wilcosky, TC and Troler, H.A. (1983). Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. *J. Occup. Med.* 25, 879-885.