

OXICLORURO DE FÓSFORO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL OXICLORURO DE FÓSFORO

DLEP 135

2020

VLA-ED®: 0,01 ppm (0,064 mg/m³)

VLA-EC®: 0,02 ppm (0,13 mg/m³)

Notación: -

Sinónimos: Tricloruro de fosforilo, cloruro de fosforilo

N° CAS: 10025-87-3

N° CE: 233-046-7

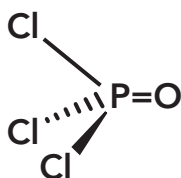
PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El oxicloruro de fósforo es un líquido incoloro con un olor fuerte, acre. En contacto con el agua se degrada espontáneamente por hidrólisis. Los vapores se hidrolizan en contacto con la humedad del aire. No es inflamable.

Peso molecular: 153,35 g/mol

Fórmula molecular: POCl₃

Fórmula estructural:



Punto de fusión: 1,25°C

Punto de ebullición: 105,8°C

Presión de vapor:	37 hPa a 20°C
Densidad:	1.635 g/cm ³
Densidad relativa:	5,3 veces la del aire
Factor de conversión:	1 ppm = 6,21.635 g/cm ³
(25°C y 760 torr)	1 mg/m ³ = 0,160 pmm

USOS MÁS FRECUENTES

El oxiclорuro de fósforo no se encuentra de forma natural ni en el medio ambiente debido a que se hidroliza fácilmente formando ácido fosfórico y ácido clorhídrico.

Se produce en grandes cantidades y, debido a su gran reactividad, se utiliza en numerosas aplicaciones en la química de procesos. Se utiliza en la fabricación de plásticos, fluidos hidráulicos, aditivos para la gasolina y agentes ignífugos. También ha sido empleado como agente clorante y catalizador.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

La vía inhalatoria y la dérmica son las principales vías de entrada. El contacto con los ojos y la piel puede ocasionar quemaduras químicas.

Debido a que el oxiclорuro de fósforo se hidroliza rápidamente en el organismo por la humedad del aparato respiratorio, la bioacumulación es insignificante.

Durante su fabricación y utilización, se supone que los trabajadores pueden estar expuestos solo a niveles bajos debido a que se utilizan sistemas cerrados

para la fabricación (OECD SIDS, 2004). Por otro lado, las actividades donde se puede dar la exposición en el lugar de trabajo suelen ser difíciles de definir porque el oxiclорuro de fósforo, cuando se libera, se volatiliza e hidroliza rápidamente y es difícil obtener estimaciones precisas de los niveles de exposición de los trabajadores.

Además, la exposición en la población general puede producirse solo como consecuencia de liberaciones accidentales. Sin embargo, debido a la corta vida media del oxiclорuro de fósforo en el medio ambiente, se espera que su impacto sea insignificante (OMS, 1989).

Toxicidad aguda

Estudios en humanos

El oxiclорuro de fósforo tiene un fuerte efecto irritante en las membranas mucosas y en los ojos.

El estudio de Payne *et al.* (1993) describe los efectos en algunas personas que estuvieron expuestas al oxiclорuro de fósforo y sus productos de hidrólisis por una explosión. Tres trabajadores que estuvieron expuestos desde unos pocos segundos hasta medio minuto, sufrieron graves quemaduras en la piel,

ojos ulcerados, bronquios inflamados y edema pulmonar falleciendo en las 24 horas posteriores. En un trabajador que estuvo expuesto varios segundos y que sobrevivió, también se observaron ojos ulcerados, quemaduras de las vías respiratorias y la piel. Se estimó que las concentraciones durante los primeros 120 segundos fueron, aproximadamente, 36.800 mg/m³ de oxiclورو de fósforo.

Los síntomas después de la inhalación aguda y accidental de oxiclورو de fósforo son enrojecimiento e inflamación de los ojos, tos, disnea, vértigo y corrosión del tracto respiratorio, a menudo acompañados de inflamación del pulmón (Buess & Lerner, 1956; Rosenthal *et al.*, 1978). Un síntoma característico de la intoxicación aguda es el daño pulmonar grave. En muchos casos, se observó esputo espumoso o incluso sangriento. El dolor de cabeza, la somnolencia y la debilidad, así como las náuseas, los vómitos y las dificultades para tragar fueron síntomas descritos de manera subjetiva, principalmente observados después de la inhalación de altas concentraciones de oxiclورو de fósforo. En algunos casos, también se observó agrandamiento del hígado, albuminuria y anemia, pero no está claro si estos efectos se debieron a la exposición. Los efectos descritos pueden persistir durante varias semanas o meses.

La mayoría de los síntomas tóxicos ocurren después de un período de algunas horas (no hay datos cuantitativos disponibles). Después de la ingestión, el

oxiclورو de fósforo causa daños severos a los tejidos del tracto gastrointestinal por desnaturalización de proteínas (Weichardt, 1957).

Toxicidad crónica

Estudios en humanos

En una planta de producción de oxiclورو de fósforo, los trabajadores estuvieron expuestos a 10–20 mg/m³ (1,5–3 ppm) de esta sustancia durante las operaciones de carga. En algunas áreas, la concentración de oxiclورو de fósforo aumentó con frecuencia a 70 mg/m³ (11 ppm) como resultado de fugas (Sassi, 1954). Los efectos producidos por las exposiciones más elevadas, aproximadamente, ocurrieron 1–3 horas después de la inhalación, mientras que los síntomas después de la exposición crónica a 10–20 mg/m³ se manifestaron después de 1–7 semanas. Los síntomas descritos fueron irritaciones oculares y respiratorias, tos, disnea aguda y bronquitis asmática. Posteriormente, se observó enfisema pulmonar, así como leucocitosis leve y neutrofilia. En muchos casos, la recuperación no se completó en el momento del seguimiento y se produjeron daños irreversibles, en algunos casos, graves.

Estudios en animales

Se expuso a ratas y cobayas a oxiclورو de fósforo a concentraciones de 1,34 mg/m³ (0,2 ppm) y 0,48 mg/m³ (0,08 ppm), 4 horas/día, 5 días por semana, durante 4 meses con un periodo de observación post-exposición de 4

meses (Molodkina, 1971; Roshchin & Molodkina, 1977). Se observó pérdida de peso corporal, cambios en la tasa de respiración y consumo de oxígeno, así como irritación del tracto respiratorio. La exposición a 1,34 mg/m³ (0,2 ppm) de oxiclورو de fósforo causó irritación grave del tracto respiratorio, seguida de rinitis crónica, traqueítis, catarro bronquial con descamación del epitelio e hiperplasia de las glándulas mucosas. A esta concentración también se observaron cambios distróficos del hígado, tejido cerebral y riñón. Además, los signos de enterocolitis se produjeron después de 4 meses de exposición por inhalación. También se produjeron daños citogenéticos dependientes de la dosis en la médula ósea, cambios en el tejido óseo, calcificación de los túbulos renales y de los testículos, así como disminución de la motilidad del espermatozoide. La recuperación de ratas y cobayas aún era incompleta 4 meses después de terminar la exposición. Especialmente las vías respiratorias permanecieron afectadas (Roshchin & Molodkina, 1977). A la concentración más baja (0,48 mg/m³, 0,08 ppm), los efectos observados sobre el peso corporal, el aumento del peso relativo del riñón y los efectos del tracto respiratorio fueron menos pronunciados. La recuperación de los animales de dosis baja se completó 4 meses después de la exposición (Roshchin & Molodkina 1977).

Debido a que solo se detectaron efectos subcrónicos leves y reversibles y no se detectaron actividades mutagénicas a 0,48 mg/m³ (0,08 ppm), los autores

caracterizaron esta concentración como "cerca del umbral crónico" (Molodkina, 1971; Roshchin & Molodkina 1977). En consecuencia, OECD SIDS (2004) consideró que esta concentración era el LOAEC para la pérdida de peso, la irritación respiratoria y el aumento de peso renal.

Los efectos del ácido clorhídrico, uno de los metabolitos del oxiclورو de fósforo (producto de su hidrólisis), se estudiaron después de 90 días de exposición por inhalación en ratas y ratones (CIIT, 1984). Los animales fueron expuestos a 0, 10, 20 y 50 ppm (0, 15, 30 y 75 mg/m³). En el grupo de dosis alta, tanto las ratas como los ratones tuvieron una disminución del aumento de peso corporal. El ácido clorhídrico produjo cambios inflamatorios, dependientes de la dosis y el tiempo, de la cavidad nasal en ratas en todos los grupos de dosis. Los ratones expuestos desarrollaron queilitis (a 50 ppm) y glóbulos eosinófilos en los cornetes nasales (en todas las concentraciones). No hubo ningún efecto hematológico, sobre la química clínica y en el análisis de orina en ninguno de los grupos. No se observaron signos de toxicidad sistémica, pero los autores consideraron los efectos sistémicos como un posible resultado de irritación / corrosión. El NOAEC para los efectos locales causados por el ácido clorhídrico fue <10 ppm (15 mg/m³) en ratas y ratones (CIIT, 1984).

Irritación y corrosividad

Los productos resultantes de la hidrólisis del oxiclورو de fósforo, como el

ácido clorhídrico y el ácido fosfórico, son los causantes de los fuertes efectos irritantes y corrosivos de este agente.

En humanos, se observó enrojecimiento, inflamación y corrosión después de la exposición dérmica accidental a oxícloruro de fósforo. La intensidad de los efectos descritos dependió de la concentración y del grado de humedad (del aire y de la piel) (Weichardt, 1957).

La inhalación de oxícloruro de fósforo causa irritación severa de las membranas mucosas y de los ojos. Además, se informó sobre la corrosión del esmalte dental (McLaughlin, 1946, Roshchin & Molodkina, 1977) e irritaciones severas y corrosión del tracto respiratorio, seguidas por procesos de inflamación en el pulmón y los bronquios en particular, que incluso condujeron a edemas pulmonares (Henschler, 1984).

Se determinó un umbral de irritación (concentración que induce a un malestar subjetivo) de $1,0 \text{ mg/m}^3$ (0,157 ppm) tras una exposición de 1 minuto en voluntarios a (Molodkina, 1971 y 1974; Radionova & Ivanov, 1979; Roshchin & Molodkina, 1977). Sin embargo, estos estudios no están bien documentados.

En animales, la exposición por inhalación a concentraciones letales y subletales causó irritación aguda del tracto respiratorio, así como necrosis de las membranas mucosas de la tráquea, los bronquios y los bronquiolos. También se observaron edemas de las paredes de los alvéolos (Molodkina, 1971). Se determinó un "umbral de irritación" de 1 mg/m^3 para ratas midiendo la dismi-

nución en la tasa de respiración de los animales (Molodkina 1971 y 1974; Roshchin & Molodkina 1977).

RECOMENDACIÓN

El efecto crítico del oxícloruro de fósforo es su efecto irritante sobre el sistema respiratorio superior e inferior y en los ojos. Debido a su hidrólisis, con formación de ácido clorhídrico y ácido fosfórico, se produce una irritación más severa y prolongada. La reactividad de la sustancia y de los productos de su hidrólisis son los causantes de la acción irritante.

Aunque no hay ensayos recientes, se considera necesario establecer un VLA-ED[®] y un VLA-EC[®] por su efecto irritante. El establecimiento se hace en base a los datos obtenidos con animales de experimentación y con datos limitados de exposición en humanos.

En ensayos subcrónicos con ratas, los niveles de exposición inhalatoria de 0,08 ppm de oxícloruro de fósforo produjeron efectos leves y reversibles (pérdida de peso, irritación respiratoria y aumento de peso del riñón). Se considera 0,08 ppm como LOAEC.

A partir de este LOAEC, y considerando una sensibilidad similar en ratas y humanos, se aplicaría un factor de incertidumbre de 3 para pasar de LOAEC a NOAEC y otro factor de 3 para pasar de subcrónico a crónico. En base a lo indicado, está justificado un VLA-ED[®] por el efecto irritante de 0,01 ppm.

Para el establecimiento de un VLA-EC[®], en un ensayo con voluntarios, en exposición a 0,157 ppm durante 1 min manifestaron malestar subjetivo. Por ello, teniendo en cuenta los datos obtenidos con voluntarios y los ensayos subcrónicos, aplicando un factor de incertidumbre de 2 respecto al VLA-ED[®] sería suficiente para el establecimiento del VLA-EC[®].

No hay métodos estandarizados de toma de muestra y análisis para el oxi-

cloruro de fósforo. Es difícil medir los niveles de esta sustancia en el aire debido a su reactividad con la humedad atmosférica.

Un posible método a considerar es el descrito por Zhao *et al.* (2011) según el cual se analiza el oxiclорuro de fósforo en el aire del lugar de trabajo mediante cromatografía iónica. El límite de detección del método obtenido fue de 0,08 mg/m³ en una muestra de 15 l de aire.

BIBLIOGRAFÍA

Buess H., Lerner R. (1956). Über Asthma bronchiale und asthmoide Bronchitis in der chemischen Industrie. Zeitschrift für Präventivmed 1:59-74.

CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1984). Ninety-day inhalation toxicity study of hydrogen chloride gas in B6C3F1 mice, Sprague-Dawley and Fischer-344 rats. ToxiGenics unpublished report 420-1087, cited in OECD SIDS 2004.

ECHA, European Chemical Agency (2015). ECHA inventory database on Phosphoryl trichloride.

<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/94437>

McLaughlin RS (1946). Chemical burns of the human cornea. Am. J. Ophthalmol. 29:1355-1362.

Molodkina NN (1971). Peculiarities of the biological action exerted by phosphorus oxychloride. Gig Tr Prof Zabol 10:30-41.

OECD SIDS, Organisation for Economic Co-Operation and Development (2004). Screening information data set for phosphoryl trichloride, 10025-87-3.

Payne MP, Shillaker RO, Wilson AJ (1993). HSE Toxicity review 30. Phosphoric acid, phosphorus pentoxide, phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride, phosphorus pentasulphide, Suffolk, United Kingdom.

Radionova RP, Ivanov NG (1979). Comparison of the level of irritant properties of industrial toxins on the skin and respiratory system. Toksikologija Novych Promyslennych Chimiceskich Vescestv 15:58-63/145-150.

Rosenthal T., Baum GL, Frand U., Molho M. (1978). Poisoning caused by inhalation of hydrogen chloride, phosphorus

oxychloride, phosphorus pentachloride, oxalyl chloride, and oxalic acid. Chest 73:623-626.

Roshchin AV, Molodkina NN (1977). Chloro compounds of phosphorus as industrial hazards. J. Hyg. Epidemiol Microbiol Immunol 21:387-394.

Sassi. C. (1954). Occupational poisoning by phosphorous oxychloride. Med Lav 45:171-177.

SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits SCOEL/REC/181 (2016) Phosphoryl trichloride.

Weichardt H (1957). Gewerbliche Vergiftungen durch Phosphorchloride. Chemiker Zeitung 81:421-423.

WHO, World Health Organization (1989). Phosphorus trichloride and phosphorus oxychloride. Health and Safety Guide.

IPCS International Programme on Chemical Safety. Health and Safety Guide No. 35.

<http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg035.htm>

Zhao SL, Zhang J, Zhang WC, Li JG, Zhang H, Li H (2011). Determination of phosphorus oxychloride in the air of workplace by ion chromatography. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2011 Feb. 29(2):148-9 [in Chinese].