

Radosław Świercz

Tadeusz Hałatek

Wanda Majcherek

Zofia Grzebińska

Wojciech Wąsowicz

TOKSYCZNE DZIAŁANIE CHLORKU BENZALKONIOWEGO NA ZWIERZĘTA I LUDZI*

TOXIC EFFECT OF BENZALKONIUM CHLORIDE ON ANIMALS AND HUMANS

Zakład Toksykologii i Kancerogenezy

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź

STRESZCZENIE

Chlorek benzalkoniowy (BAC) wykazuje działanie toksyczne na drobnoustroje. Właściwość ta została wykorzystana w medycynie i przemyśle kosmetycznym, gdzie używany jest on jako skuteczny środek bakteriobójczy lub konserwujący. Stosowanie przez ludzi różnego rodzaju preparatów, w których składzie jest BAC może wywoływać szereg niekorzystnych zmian w organizmie ludzkim. Zważywszy na szerokie zastosowanie BAC w różnych dziedzinach gospodarki, jego toksyczne działanie może stanowić poważny problem zdrowotny dla ludzi. W pracy opisano toksyczne działanie BAC na ludzi i zwierzęta laboratoryjne oraz zagrożenia, jakie może nieść stosowanie preparatów, do których dodawany jest BAC. Med. Pr. 2007;58(2):139–142

Słowa kluczowe: chlorek benzalkoniowy, BAC, ekspozycja, zwierzęta, ludzie

ABSTRACT

Benzalkonium chloride (BAC) exerts toxic effects on microorganisms. This property has been utilized in the cosmetic industry and medicine, where it is used as effective germicide and preservative agents. Various BAC-containing preparations used by people may induce a number of adverse effects on the human body. Bearing in mind that BAC is widely used in different branches of the national economy, its toxic effect may cause a health problem of significant importance to humans. The authors describe BAC toxic effects exerted on humans and laboratory animals as well as relevant hazards resulting from the use of BAC-contained preparations. Med Pr 2007;58(2):139–42

Key words: benzalkonium chloride, BAC, exposure, animals, people

Adres autorów: św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: radek@imp.lodz.pl

Nadesłano: 02.03.2007

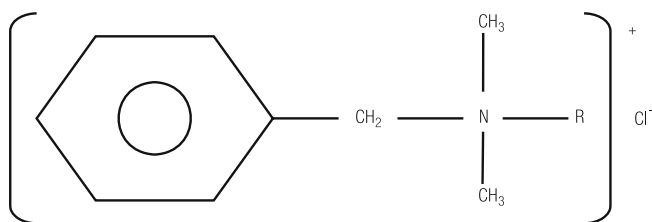
Zatwierdzono: 04.04.2007

WSTĘP

Chlorek benzalkoniowy (BAC) jest mieszaniną organicznych związków chemicznych należących do czwartorzędowych soli amoniowych. Część cząsteczki BAC zawiera azot, do którego przyłączony jest rodnik alkilowy i dwa rodniki metylowe oraz rodnik benzyłowy. W wyniku alkilowania grupy aminowej powstaje IV-rzędowa zasada amoniowa wykazująca silne właściwości zasadowe. BAC jest mieszaniną chlorków alkilobenzylodimetylo-amoniowych o różnych rodnikach alkilowych (R), w których R jest zmienne i obejmuje rodniki od C₈H₁₇ do C₁₈H₃₇ (ryc. 1). Długość łańcucha alkilowego zależy od produktu wyjściowego użytego do syntezy BAC, któ-

ry jest mieszaniną kwasów uzyskanych podczas hydrolizy tłuszczów. W swojej budowie BAC zawiera grupę hydrofilną o charakterze polarnym i niepolarną grupę lipofilną (reszta węglowodorowa). Jest związkiem powierzchniowo czynnym, zaliczanym do grupy detergentów (tenzydów) kationowych, w których grupa hydrofilna ma charakter kationu (1). Czwartorzędowe związki amoniowe hamują procesy enzymatyczne bakterii (2). Wraz ze zwiększeniem stężenia BAC rośnie siła jego działania bakteriobójczego. Niskie stężenie BAC (0,1%) wykazuje słabsze działanie na bakterie niż 70% alkoholu etylowego (3). BAC dobrze rozpuszcza się w wodzie, tworząc przezroczyste, bezbarwne i bezwonne roztwory. Przypadkowe dożołądkowe narażenie na wodny roztwór BAC o dużym stężeniu (10%) był przyczyną zatrucia ludzi, które doprowadziło do śmierci (4).

* Praca wykonana w ramach zadania finansowanego z dotacji na działalność statutową nr 1.1 nt. „Toksykokinetyka benzalkonium u szczurów w warunkach narażenia inhalacyjnego”. Kierownik zadania: dr R. Świercz.



Ryc. 1. Wzór chlorku benzalkoniowego (BAC).

Fig 1. Chemical formula of benzalkonium chloride (BAC.).

ZASTOSOWANIE BAC W MEDYCYNIE I PRZEMYSŁE CHEMICZNYM

W roku 1935 w USA BAC został wprowadzony do medycyny. Amerykańskie Stowarzyszenie Toksykologiczne (American College of Toxicology) wydało pozytywną opinię o stosowaniu BAC jako środka bakteriobójczego i określiło jego maksymalne stężenie stosowane w preparatach chemicznych na poziomie 0,1% (5). W roku 1982 Amerykańska Agencja Nadzoru nad Żywnością i Lekami (Food and Drug Administration) uznała, że BAC może być stosowany jako środek konserwujący i antyseptyczny w preparatach leczniczych oraz kosmetykach (5). BAC stosuje się także do dezynfekcji pomieszczeń, szkła i narzędzi chirurgicznych. W leczeniu BAC stosowany jest do: odkażania błon śluzowych i skóry (roztwory 0,01–0,05%), przepłukiwania pęcherza i cewki moczowej (roztwory 0,005%), odkażania narzędzi chirurgicznych (roztwory 0,1%), odkażania rąk (roztwory 1%), a jako środek antyseptyczny i konserwujący dodawany jest do wielu preparatów i leków (3). W Polsce BAC jest stosowany w kosmetykach i lekach jako środek konserwujący (6–8).

TOKSYCZNE DZIAŁANIE BAC

Wyznaczone doświadczalnie wartości medialnej dawki śmiertelnej (LD_{50}) BAC po jego dożołądkowym podaniu szczurom mieściły się w zakresie od 234 do 445 mg/kg, a u świnek morskich wynosiły 200 mg/kg (9–11). U szczurów, którym podano do żołądka BAC w dawkach śmiertelnych stwierdzano ostre zapalenie żołądka, przekrwienie śluzówki jelita cienkiego połączone z martwicą nabłonka oraz intensywne przekrwienie wątroby, nerek i płuc (9,12,13).

Dożołądkowe podanie BAC w dawce 250 mg/kg spowodowało śmierć 12% zwierząt. Zwierzęta, które przeżyły to narażenie miały trudności z oddychaniem, a w płucach szczurów stwierdzono patologiczne zmiany w pęcherzykach płucnych świadczące o procesie zapalnym. (12,13). Po podaniu do żołądka szczura BAC

w dawce 250 mg/kg oznaczone stężenie BAC we krwi i tkankach było relatywnie niskie w porównaniu z ekspozycją dożylną lub dotętniczą. Najwyższe stężenie BAC po podaniu dożołądkowym stwierdzono w nerkach i płucach w 2. i 24. godzinie po podaniu związku i odpowiednio wynosiło ono $2,46 \pm 1,54$ i $1,94 \pm 0,85$ $\mu\text{g/g}$ oraz $5,25 \pm 2,26$ i $2,75 \pm 1,17$ $\mu\text{g/g}$ (12).

Podanie BAC w dawce 15 mg/kg masy ciała szczura drogą dożylną lub drogą dotętniczą powodowało śmierć 20% osobników. U zwierząt, które przeżyły podanie BAC drogą dożylną obserwowano zatrzymanie oddechu, trwające 30–40 sekund. Zwierzęta, które nie przeżyły iniekcji dożylnej padły w pierwszych minutach po podaniu BAC. Podanie szczurom BAC drogą dotętniczą powodowało zaburzenia w oddawaniu moczu oraz zmiany patologiczne w nerkach. Porównując stężenie BAC w tkankach zwierząt po podaniu drogą dożylną i dotętniczą w dawce 15 mg/kg w 2. minucie po podaniu, stwierdzono wyższe stężenie BAC po narażeniu dożylnym, które w porównaniu z podaniem dotętnicznym odpowiednio wynosiło: w płucach $126,7 \pm 46,2$ i $25,7 \pm 3,6$; w wątrobie $16,5 \pm 4,6$ i $12,5 \pm 1,9$; w nerkach $39,9 \pm 11,7$ i $29,1 \pm 2,8$ i we krwi $26,1 \pm 8,4$ i $13,5 \pm 1,0$ $\mu\text{g/g}$. We krwi szczurów narażonych na BAC drogą dożylną i dotętniczą stwierdzono szybki zanik badanego związku we krwi, a wyliczone parametry kinetyczne (półokres wydalania, klirens, pole pod krzywą) w większości przypadków nie różniły się istotnie. Jediną znamioną statystycznie różnicą była wyliczona objętość dystrybucji, która była niższa po podaniu związku drogą dożylną w porównaniu z podaniem dotętnicznym (12).

Podanie 0,3% roztworu BAC do pęcherza moczowego szczura powodowało uszkodzenie zakończeń nerwowych pęcherza oraz zwiększenie jego pojemności (14).

W eksperymencie trwającym 2 lata szczury karmiono paszą, do której dodawano BAC w stężeniu od 0,5 do 0,015%. Pięćdziesiąt procent szczurów, które spożywały paszę z dodatkiem BAC w stężeniu 0,5% nie przeżyło 50 dni narażenia, a w ciągu całego eksperymentu padło 80% osobników. U zwierząt tych stwierdzono ostre zapalenie żołądka ze zmianami martwiczymi śluzówki. U niektórych szczurów spożywających paszę z 0,25% zawartością BAC wystąpiło zapalenie żołądka i jelit. Nie stwierdzono patologicznych zmian u szczurów, które spożywały paszę o niższych stężeniach BAC (0,125; 0,062; 0,031 i 0,015%) (9).

Z kolei psy przez 12 miesięcy były karmione paszą zawierającą BAC o stężeniu od 0,031 do 1%. Osobniki karmione paszą o wysokim stężeniu BAC (1 i 0,5%)

nie przeżyły doświadczenia. Zwierzęta karmione paszą z dodatkiem 1% BAC padły w 7. i 12. tygodniu narażenia, a pies karmiony paszą z dodatkiem 0,5% BAC padł w 50. tygodniu narażenia. U zwierząt tych stwierdzono zmiany patologiczne w gruczołowej części żołądka, przekrwienie śluzówki żołądka i jelita cienkiego. Nie stwierdzono patologicznych zmian w narządach psów, które były karmione paszą o niskim stężeniu BAC (0,125; 0,062 i 0,031%). Porównując badanie toksyczności chronicznej u psów i szczurów, stwierdzono, że toksyczny efekt BAC jest silniejszy u psów niż u szczurów (9).

Kurczęta natomiast przez okres 40 dni dostawały do picia wodę *ad libitum* zawierającą BAC o stężeniu od 100 do 700 ppm. Wszystkie kurczęta przeżyły doświadczenie. Zmiany patologiczne stwierdzono głównie u ptaków, które spożywały wodę o wysokim stężeniu BAC (700 i 500 ppm). Obserwowano zmiany w wewnętrznej części jamy policzkowej, pod powierzchnią języka i na podniebieniu. Na powierzchni błony śluzowej przełyku i wola pojawiły się ogniska martwicy. W grupie zwierząt, które spożywały wodę z BAC o stężeniu 300 ppm stwierdzono nasiloną dysplazję nabłonka wola. Zmiany dysplastyczne, ale o mniejszym natężeniu, odnotowano u kurcząt spożywających wodę z BAC o stężeniu 500 i 700 ppm. Nie zaobserwowano patologicznych zmian u ptaków spożywających wodę z BAC o stężeniu 100 ppm (15).

Narażenie ludzi na BAC odbywa się głównie poprzez skórę lub drogą pokarmową oraz podczas stosowania preparatów do oczu i nosa. Narażenie przez skórę związane jest ze stosowaniem antyseptycznych roztworów, kosmetyków, dezodorantów, plastrów opatrunkowych i opatrunków gipsowych, do których BAC jest dodawany w różnych stężeniach. Wielu autorów uważa, że BAC jest przyczyną alergicznego zapalenia skóry.

Opisano przypadki pacjentów, u których opatrunki gipsowe z dodatkiem BAC wywoływały zapalenie skóry lub silną reakcję alergiczną. U badanych pacjentów testy alergologiczne prowadzone z użyciem 0,1% i 0,01% roztworu BAC dały pozytywny odczyn skórny (16).

Narażenie doustne związane jest ze stosowaniem środków dezynfekujących jamę ustną, materiałów dentystycznych i używaniem różnego rodzaju pastylek do ssania. Zanotowano kilka przypadków pomyłkowego lub samobójczego spożycia BAC. U kobiety, która spożyła około 40 ml 33,3% roztworu BAC (około 200 mg BAC na kg masy ciała) stwierdzono uszkodzoną śluzówkę podniebienia, przełyku i żołądka, a także senność, dezorientację, niedotlenienie krwi, niewydolność

nerek, kwasicę metaboliczną, podwyższone wartości aminotransferazy alaninowej i dehydrogenazy mleczanowej w surowicy. U pacjentki wystąpiła ponadto obfita wodnista biegunka spowodowana najprawdopodobniej zniszczeniem śluzówki jelit. Autorzy sugerują, że niektóre kliniczne objawy zatrucia BAC są podobne do objawów, jakie wywołuje zatrucie związkami fosforoorganicznymi (17). Opisano przypadkowe spożycie 10% roztworu BAC przez pięć osób, z których jedna uległa śmiertelnemu zatruciu. Ludzie, którzy przeżyli, cierpieli z powodu oparzenia ust i gardła. Kobieta, która spożyła około 50 ml 10% roztworu BAC po przewiezieniu do szpitala zmarła po 3 godzinach. W wyniku sekcji zwłok stwierdzono zniszczenie błony śluzowej języka, gardła, przełyku, krtani i żołądka. Stężenie BAC w surowicy krwi wynosiło 1,15 mg/ml (4). Inni autorzy, u ludzi śmiertelnie zatrutych BAC, obserwowali obrzęk płuc, powiększone serce, martwicę komórek wątroby oraz martwicę krwotoczną przełyku i zniszczoną śluzówkę żołądka (17).

Stosowanie kropli do oczu i płynów do przetrzymywania lub mycia soczewek kontaktowych, w których składzie chemicznym jest BAC może być przyczyną wielu niekorzystnych reakcji takich, jak: uczulenia, pieczenia oczu, uczucia obecności ciała obcego w oku, przekrwienia i/lub obrzęku spojówek (18,19). Często BAC dodawany jest do preparatów stosowanych w leczeniu chorób nosa. Stwierdzono, że w czasie leczenia BAC zawarty w preparatach może wywierać szkodliwy wpływ na rzęski (20).

PODSUMOWANIE

Z przeglądu danych literaturowych wynika, że BAC wywiera działanie toksyczne na zwierzęta. Niestety, w dużej części prace oceniające toksyczność BAC u zwierząt laboratoryjnych powstało 30–50 lat temu (2,9–11). W niektórych pracach stwierdzono, że BAC jest inhibitorem histaminy i serotoniny uwalnianych z komórek tucznych, które odgrywają istotną rolę w odpowiedzi alergicznej, wydzielając szereg substancji czynnych (21,22). Jest to sprzeczne z pracami, które jednoznacznie stwierdzają, że BAC dodany do leków, materiałów opatrunkowych i kosmetyków może wywołać procesy zapalne skóry, jamy ustnej i spojówki gałki ocznej (1,9,12,16). W ostatnich latach wykazano, że BAC może wywoływać podwyższoną odpowiedź immunologiczną u myszy. Autorzy sugerują, że narażenie drogą inhalacyjną może powodować zwiększone ryzyko alergii wywołanej przez BAC (23).

W niedawno przeprowadzonych badaniach *in vitro*, wykonanych na komórkach rogówki oka królika, analizowano toksyczne działanie BAC o stężeniu od 0,001 do 0,1%. Stwierdzono szereg patologicznych zmian polegających na ubytku mikrokosmków, zniekształceniu komórek, rozszerzeniu endoplazmatycznego reticulum, powiększeniu mitochondria oraz rozerwaniu cytoplazmatycznej membrany komórek rogówki (24).

Na szczególną uwagę zasługuje to, że u niektórych dzieci z astmą inhalacje prowadzone preparatami zawierającymi BAC powodowały skurcz oskrzeli. Z tego powodu Amerykańska Akademia Pediatrii sugerowała usunięcie BAC z preparatów stosowanych w leczeniu astmy. Z powodu niekorzystnego wpływu BAC na oskrzela w Anglii zaniechano dodawanie go do roztworów stosowanych do inhalacji (5).

Podsumowując, BAC jest związkiem chemicznym o toksycznym działaniu na ludzi i zwierzęta. Niekorzystne działanie BAC na ludzi może występować przy stężeniach BAC, które są stosowane w różnego rodzaju preparatach chemicznych. Na szczególną uwagę zwracają preparaty, które są używane w polskiej medycynie (25). Ocena toksycznego działania BAC na zwierzęta laboratoryjne powinna być wykonana w oparciu o najnowsze techniki stosowane w toksykologii zgodnie z zaleceniami Unii Europejskiej. Wykonanie nowych badań pozwoli dokonać oceny ryzyka, które w obecnym stanie wiedzy jest trudne do określenia.

PIŚMIENNICTWO

- Garbuliński T.: Farmakologia weterynaryjna. Wyd. II. PWRiL, Warszawa 1980, ss. 61–64
- Adelson L., Sunshine I.: Fatal poisoning due to a cationic detergent of the quaternary ammonium compound type. *Am. J. Clin. Pathol.* 1952;22:656–661
- Kubikowski P., Kostowski W.: Farmakologia. Wyd. II. PZWL, Warszawa 1985, ss. 734–735
- Hitosugi M., Maruyama K., Takatsu A.: A case of fatal benzalkonium chloride poisoning. *Int. J. Legal. Med.* 1998;111:265–266
- Graf P.: Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin. Ther.* 1999;21(10):1749–1755
- Dziennik Ustaw z 2005 r. nr 72, poz. 642
- Farmakopea Polska. Wyd. VI. PTF, Warszawa 2002, s. 247
- Jurkowska S.: Surowce kosmetyczne. Wyd. IV. Wrocław 2001, s. 308
- Alfredson B.V., Stiefel J.R., Thorp F., Baten W.D., Gray M.L.: Toxicity studies on alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride in rats and in dogs. *J. Am. Pharm. Assoc.* 1951;XL(6):263–267
- Cummins L.M., Kimura E.T.: Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971;20:89–96
- Glaxhuber C.: Toxicological properties of surfactants. *Arch. Toxicol.* 1974;32:245–270
- Xue Y., Hieda Y., Kimura K., Takayama K., Fujihara J., Tsujino Y.: Kinetic characteristics and toxic effects of benzalkonium chloride following intravascular and oral administration in rats. *J. Chromatogr. B.* 2004;811:53–58
- Xue Y., Hieda Y., Saito Y., Nomura T., Fujihara J., Takayama K. i wsp.: Distribution and disposition of benzalkonium chloride following various routes of administration in rats. *Toxicol. Lett.* 2004;148:113–123
- Kaya M., Baba F., Deniz M., Baykara S., Yücesan S.: Effects of benzalkonium chloride application on the rat bladder. *Urol. Int.* 2005;74:74–78
- Mandal P.K., Gupta M.K., Singh K.K.: Pathology of benzalkonium chloride toxicity and its effect on body weight gain in broiler birds. *Indian J. Exp. Biol.* 2004;42:1107–1111
- Stanford D., Georgouras K.: Allergic contact dermatitis from benzalkonium chloride in plaster of Paris. *Contact Dermatitis* 1996;35:371–372
- Berkel M., Wolff F.A.: Survival after acute benzalkonium chloride poisoning. *Human Toxicol.* 1988;7:191–193
- Cox N.H.: Allergy to benzalkonium chloride simulating dermatomyositis. *Contact Dermatitis* 1994;31:50
- Pieńkowska-Machoy E., Karczewicz D.: Zespół suchego oka. *Lekarz* 2003;11:15–17
- Riechelmann H., Deutschle T., Stuhlmiller A., Gronau S., Bürner H.: Nasal toxicity of benzalkonium chloride. *Am. J. Rhinol.* 2004;18(5):291–299
- Erjavec F., Ferjan I.: Characteristic of histamine and serotonin release from rat mast cells induced by thymic peptides. *Agents Actions* 1991;33(1/2):30–32
- Read G.W., Kiefer E.F.: Benzalkonium chloride: selective inhibitor of histamine release induced by compound 48/80 and other polyamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1979;211(3):711–715
- Larsen S.T., Hansen R., Poulsen O.M., Nielsen G.D.: Adjuvant effect of benzalkonium chloride on the allergen-specific IgE, IgG1 and IgG2a antibody formation in BALB/c mice. *Basic Clin. Pharm. Toxicol.* 2004;95:94–96
- Cha S.H., Lee J.S., Oum B.S., Kim C.D.: Corneal epithelial cellular dysfunction from benzalkonium chloride (BAC) *in vitro*. *Clin. Experim. Ophth.* 2004;32:180–184
- Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A.: Leki współczesnej terapii. Wyd. XVII. Warszawa 2005, s. 70