

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA¹
dr DANUTA LIGOCKA²

¹Akademia Medyczna
90-419 Łódź

ul. Kościuszki 4

²Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

90-950 Łódź

ul. św. Teresy

3,5,5-Trimetylo- cykloheks-2-en-1-on

Dokumentacja proponowanych
wartości dopuszczalnych
poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 5 mg/m³

NDSch: 10 mg/m³

DSB: –

I: substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 6.05.1999

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.06.1999

3,5,5-Trimetylocykloheks-2-en-1-on (izoforon) jest stosowany jako rozpuszczalnik wielu naturalnych i syntetycznych polimerów, żywic, farb, tuszów, tłuszczów, olejów, pestycydów i herbicydów. Związek ten jest również półproduktem stosowanym w syntezie.

Narażenie na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on powoduje, oprócz podrażnienia błon śluzowych oczu, nosa, gardła oraz uczucia duszności, również objawy działania na ośrodkowy układ nerwowy – ból i zawroty głowy oraz omdlenia i oszołomienia. Związek o dużych stężeniach wykazuje również działanie narkotyczne. U pracowników narażonych w zakładach przemysłowych na pary 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu o stężeniach 47 mg/m³ ÷ 130 mg/m³ obserwowano objawy podrażnienia błon śluzowych górnych dróg oddechowych. U dwudziestu ochotników narażanych przez 15 min na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniu 130 mg/m³ wystąpiło podrażnienie błony śluzowej oczu, nosa i gardła. Ustalono, że stężenie 56,5 mg/m³ było największym stężeniem tolerowanym podczas 8-godzinnej narażenia na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on.

Na podstawie wyników badań na szczurach i myszach nie wykazano działania teratogenne 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu. W 90-dniowych badaniach na psach rasy Beagle, którym siedem dni w tygodniu podawano 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on, nie stwierdzono żadnych zmian histopatologicznych w badanych tkankach zwierząt ani zmian parametrów hematologicznych i biochemicznych krwi oraz moczu. Ustalona w tych badaniach wartość NOAEL wynosi 150 mg/kg/dzień. W 2-letnich badaniach Natinal Toxicology Program (NTP) przeprowadzonych na szczurach i myszach wykazano statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania zmian nowotworowych w nerkach tylko u samców szczura. Jednocześnie wyznaczono wartość LOAEL równą 175 mg/kg/dzień.

* Wartości normatywu zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 2 stycznia 2001 r. DzU nr 4, poz. 36.

Metodę oznaczania stężenia 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu w powietrzu na stanowiskach pracy opublikowano w "Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy" 1998, z. 19.

Na podstawie analizy piśmiennictwa dotyczącego działania toksycznego 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu, za efekty krytyczne tego związku, zarówno u ludzi jak i u zwierząt, można przyjąć działanie drażniące na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz działanie na ośrodkowy układ nerwowy u ludzi. Za podstawę proponowanej wartości NDS przyjęto wartość RD_{50} , wyznaczoną na podstawie wyników badań na myszach, na poziomie 157 mg/m^3 . Zgodnie z przyjętą zasadą wartość NDS powinna stanowić 0,03 wartości RD_{50} . Zatem wartość NDS powinna wynosić $5,23 \text{ mg/m}^3$. Proponujemy pozostawić wartość NDS na poziomie dotychczas obowiązującym, tj. 5 mg/m^3 , co powinno zabezpieczyć pracowników przed podrażnieniem błon śluzowych górnych dróg oddechowych i oczu. Zaproponowana wartość zabezpieczy również przed działaniem 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu na ośrodkowy układ nerwowy, ponieważ objawy takie nie występowały, gdy stężenie 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu w powietrzu na stanowiskach pracy zmniejszono do $5,7 \div 22,6 \text{ mg/m}^3$.

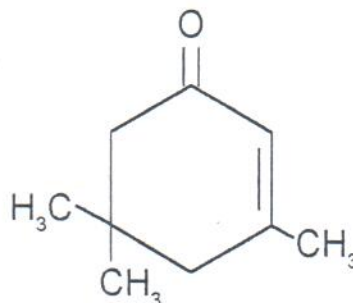
Ze względu na działanie drażniące, proponujemy przyjąć wartość $NDSch$ na poziomie 10 mg/m^3 (dwukrotna wartość NDS) oraz oznaczyć związek indeksem "I".

Brak jest podstaw do ustalenia wartości DSB 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji:

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- masa cząsteczkowa
- numer CAS
- synonimy:

138,21

78-59-1

izoforon; izoacetoforon; isoforone; isophorone;
3,3,5-trimethyl-5-cyklohexen-1-on; 3,5,5-trimethyl-
2-cyclohexen-1-one i NCI-C55618.

Właściwości fizykochemiczne:

- postać
- masa cząsteczkowa
- temperatura topnienia
- temperatura wrzenia
- gęstość
- lepkość
- współczynnik podziału
oktanol/woda
- gęstość par

bezbarna ciecz o miętowym zapachu

138,2

-8,1 °C

214 °C (754 mmHg), 99 °C (18 mmHg)

0,9229 (w temp. 20 °C)

2,62 cP (w temp. 20 °C)

$\log K_{ow} = 1,7$

4,77 (powietrze = 1)

- stężenie pary nasyconej	0,06%
- temperatura zapłonu	84 °C (zamknięte naczynie)
- temperatura samozapłonu	460 °C
- próg zapachu	1 ÷ 50 mg/m ³
- rozpuszczalność	miesza się dobrze z większością rozpuszczalników organicznych, z wodą miesza się w niewielkim stopniu, tzn. do 1,2%
- współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm odpowiada 5,65 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ odpowiada 0,177 ppm (w temp. 25 °C, ciśn. 1,013 hPa).

Zastosowanie, narażenie zawodowe

3,5,5-Trimetylocykloheks-2-en-1-on jest stosowany jako rozpuszczalnik wielu naturalnych i syntetycznych polimerów, żywic, farb, tuszów, wosków, tłuszczów, olejów, pestycydów i herbicydów. Związek ten jest również półproduktem stosowanym w syntezie między innymi 3,5-ksylenolu, 3,3,5-trimetylocykloheksanolu oraz pestycydów i herbicydów (HSDB, 1998; Toxicology..., 1986).

Z uwagi na powszechne zastosowanie 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu narażenie zawodowe na ten związek jest bardzo duże; szczególnie w zakładach produkujących materiały stosowane w fotografii, zakładach opon samochodowych, zakładach stosujących sitodruk itp. (ACGIH, 1998; Toxicology..., 1986).

Według danych NIOSH w USA, w 1978 r. na izoforon było narażonych ok. 1,5 mln pracowników. Średnie stężenia izoforonu, jakie występowały w zakładach pracy, wynosiły 46,9 ÷ 130 mg/m³ (Samimi, 1982, cyt. za NTP, 1986).

Dodatkowym, pozazawodowym źródłem narażenia na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on może być woda pitna. Według danych USEPA stężenia 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu, w wodzie pitnej wynoszą 0,02 ÷ 9,5 µg/l (USEPA, 1980, cyt. za NTP, 1986).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Zatrucia ostre

W badaniach przeprowadzonych przez Silvermana i in. (cyt. za ACGIH, 1998) ochotnicy byli narażani na rozpuszczalniki o różnych stężeniach. U dwudziestu z nich, narażanych przez 15 min na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniu 130 mg/m³ wystąpiło podrażnienie błony śluzowej oczu, nosa i gardła. Izoforon okazał się związkiem najsilniej działającym drażniąco spośród badanych ketonów. Ustalono, że stężenie 56,5 mg/m³ było największym tolerowanym podczas 8-godzinnego narażenia na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on. W podobnych badaniach przeprowadzonych przez Union Carbide (1975, cyt. za ACGIH, 1998) jednodominutowe narażenie na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniu 1130 mg/m³ oraz czterominutowe o stężeniu 226 mg/m³ nie było tolerowane przez ochotników. Związek o stężeniu 1130 mg/m³ przyjęto za wartość IDLH (stężenie niebezpieczne dla życia). W badaniach przeprowadzonych przez tych samych autorów na 10 ochotnikach nie wykazano działania uczulającego związku (1975, cyt. za ACGIH, 1998).

Narażenie na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on powoduje, oprócz podrażnienia błon śluzowych oczu, nosa, gardła oraz uczucia duszności, również objawy działania na ośrodkowy

układ nerwowy – ból i zawroty głowy oraz omdlenia i oszołomienia (Union..., 1963, cyt. za NTP, 1986). Związek o dużych stężeniach wykazuje również działanie narkotyczne, typowe dla ketonów (Smyth i in., 1942).

U pracowników narażonych w zakładach przemysłowych na pary izoforonu o stężeniach $47 \text{ mg/m}^3 \div 130 \text{ mg/m}^3$ (Samimi, 1982, cyt. za NTP, 1986) obserwowano objawy podrażnienia błon śluzowych górnych dróg oddechowych (USEPA, 1980, cyt. za NTP, 1986).

Jednomiesięczne narażenie na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniach od 28 do 45 mg/m^3 powodowało u pracowników wystąpienie objawów zmęczenia i złego samopoczucia. Objawy te ustąpiły, gdy stężenie 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu w powietrzu zmniejszono do $5,7 \div 22,6 \text{ mg/m}^3$ (Ware, 1973; cyt. za ACGIH, 1998).

Zatrucia przewlekłe

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Badania epidemiologiczne

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

W tabeli 1. zebrano dostępne dane dotyczące wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu.

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek i/lub dawek śmiertelnych dla 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu (izoforonu)

Gatunek zwierzęcia	Sposób podania	Dawka	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowo	$1000 \div 3450 \text{ mg/kg}$	Union..., 1975, cyt. za ACGIH, 1998; HSDB, 1998
Szczur	dożołądkowo	2700 mg/kg	US Agency..., 1998
Mysz	dożołądkowo	2700 mg/kg	US Agency..., 1998
Królik	dożołądkowo	1420 mg/kg	US Agency..., 1998
Świnka morska	dożołądkowo	700 mg/kg	US Agency..., 1998
Królik	na skórę	1390 mg/kg	Union..., 1975, cyt. za ACGIH, 1998;
Szczur	dootrzewnowo	$400 \div 800 \text{ mg/kg}$	ACGIH, 1998
Mysz	dootrzewnowo	400 mg/kg	ACGIH, 1998
Szczur	inhalacyjnie	5000 mg/m^3	US Agency..., 1998
Szczur	inhalacyjnie	$7000 \text{ mg/m}^3/4 \text{ h}$	HSDB, 1998
Mysz	inhalacyjnie	$>3500 \text{ mg/m}^3/6 \text{ h}$	ACGIH, 1998
Świnka morska	inhalacyjnie	$26000 \text{ mg/m}^3/8 \text{ h}$	ACGIH, 1998

Najmniejsze stężenie izoforonu, które powodowało śmierć szczurów narażanych przez 6 h wynosiło 5000 mg/m³ (US Agency..., 1989, cyt za ACGIH, 1998). Natomiast 6-godzinne narażenie szczurów, myszy i świnek morskich na izoforon o stężeniu 3500 mg/m³ wywołała tylko efekt łzawienia (US Agency..., 1989, cyt za ACGIH, 1998).

W badaniach toksyczności ostrej u narażonych zwierząt stwierdzono następujące objawy działania izoforonu: podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych, przekrwienie i zapalenie płuc oraz objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Przyczyną śmierci zwierząt narażanych na związek o dużym stężeniu było działanie narkotyczne.

Wyznaczona wartość LD₅₀ w badaniach na szczurach i myszach, którym podawano 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on drogą dożołądkową, wynosiła od 2100 do 2700 mg/kg. Badaniem sekcyjnym wykazano przekrwienie płuc, nerek, nadnerczy i trzustki oraz zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (US Agency..., 1989, cyt za ACGIH, 1998).

Po podaniu dootrzewnowym, wartości LD₅₀ 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu wynosiły 400 mg/kg dla myszy i 400 ÷ 800 mg/kg dla szczurów.

3,5,5-Trimetylocykloheks-2-en-1-on wykazuje działanie pierwotnie drażniące na skórę, a wkroplenie go do worka spojówkowego powoduje zmętnienie rogówki, zaczerwienienie powiek i spojówek oraz wystąpienie ognisk ropnych (Truhaut i in., 1972, cyt. za ACGIH)).

Wartość LD₅₀ u królików, którym 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on zaaplikowano na skórę, wynosiła 1390 mg/kg (Union Carbide..., 1975, cyt. za ACGIH, 1998).

W badaniach toksyczności inhalacyjnej na myszach ustalono wartość RD₅₀, która wynosi 27,8 ppm, tj. około 157 mg/m³ (Boss i in., 1992).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Badania toksyczności podprzewlekłej 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on na szczurach i świnkach morskich przeprowadził Smyth i in. (1942). Zwierzęta narażano na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniach od 141,25 do 2825 mg/m³ przez 30 dni. Tylko u zwierząt z grupy narażanej na związek o największym stężeniu stwierdzono zmiany w nerkach, jednak wyniki tych badań zakwestionowano z uwagi na niestabilność stężeń oraz zanieczyszczenie stosowanego izoforonu wysokolotnymi składnikami (Rowe, Wolfe, 1963).

Przeprowadzono 90-dniowe badania na psach rasy Beagle (po 8 zwierząt obu płci), którym siedem dni w tygodniu podawano 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on w kapsułkach żelatynowych, w dawkach: 0; 35; 75 i 150 mg/kg. W każdym tygodniu eksperymentu kontrolowano masę zwierząt, wykonano podstawowe badania hematologiczne krwi oraz badania biochemiczne krwi i moczu. Wszystkie zwierzęta przeżyły 90-dniowy eksperyment, a po jego zakończeniu wykonano dokładną sekcję, pobierając do badań histopatologicznych 28 tkanek. Nie stwierdzono żadnych zmian histopatologicznych w badanych tkankach zwierząt. Nie wykazano również zmian parametrów hematologicznych oraz biochemicznych krwi i moczu (USEPA, 1980, cyt. za NTP, 1986).

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

W testach Amesa przeprowadzonych na szczepach: TA100; TA1535; TA1537 i TA98 *Salmonella typhimurium*, zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej, 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on nie wykazywał działania mutagennego. Wykazano nato-

miast jego słabe działanie mutagenne w testach na hodowli komórek chłoniaka mysiego L5178Y/TK⁺ bez aktywacji metabolicznej. 3,5,5-Trimetylocykloheks-2-en-1-on indukował również wymianę chromatyd siostrzanych w hodowli komórek jajowych chomika chińskiego bez aktywacji metabolicznej, natomiast skutek ten zanikał po dodaniu frakcji S9 wątroby szczura. W testach na komórkach jajowych chomika chińskiego 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on nie powodował aberracji chromosomów, z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej (NTP, 1986).

Informacje te świadczą o tym, że 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on może jedynie w nieznacznym stopniu oddziaływać na materiał genetyczny badanych organizmów żywych, natomiast dla człowieka stanowi małe zagrożenie wystąpienia takich skutków w następstwie narażenia zawodowego.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach rasy Fisher 344 i myszach CD-1 (po 22 w grupie), które narażano od 6. do 15. dnia ciąży 6 h dziennie drogą inhalacyjną na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniach: 0; 141; 283 i 650 mg/m³ nie wykazano żadnych, statystycznie znamiennych różnic w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej, zarówno badanych parametrów matek, jak i rozwoju płodów (HSDB, 1998). Nie ma innych danych na temat działania teratogennego 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu oraz jego wpływu na rozrodczość.

Działanie rakotwórcze

Na podstawie wyników badań NTP (1986), przeprowadzonych na 50 szczurach i 50 myszach obu płci, którym pięć dni w tygodniu, przez 103 tygodnie podawano 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on drogą dożołądkową w dawkach: 0; 250 i 500 mg/kg, stwierdzono statystycznie znamienny, zależny od dawki wzrost częstości występowania przypadków rozrostu nabłonka kanalików nerkowych (0/50; 1/50 i 4/50), gruczolaka z komórek kanalików nerkowych (0/50; 0/50 i 2/50) i raka z komórek kanalików nerkowych (0/50; 3/50 i 1/50) oraz rozrost nabłonka miedniczek nerkowych u samców szczura (0/50; 5/50 i 5/50). Ponadto wystąpiły złoże mineralne w kanalikach nerek (1/50; 31/50 i 20/50), jednak bez oznak uszkodzenia nerek.

U szczurów, którym podawano 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on w dawce 500 mg/kg, obserwowano wzrost częstości występowania przypadków raka napletka (0/50; 0/50 i 5/50). U samic szczura nie zanotowano przypadków nowotworów, wystąpiły jedynie liczne przypadki zwyrodnienia nerek (21/50; 39/50 i 32/50). U samców myszy stwierdzono nieznamienny statystycznie wzrost liczby przypadków nowotworów z komórek miększu wątroby (gruczolaki i raki) w grupie otrzymującej 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on w dawce 500 mg/kg oraz łącznotkankowe nowotwory powłok ciała, głównie podskórne włókniakomięsaki, chłoniaki i białaczki, po dawce 250 mg/kg (NTP, 1986).

Mechanizm powstawania zmian nowotworowych w nerkach jest związany ze zmianą aktywności enzymów i kumulacją alfa-2u-globulin (*Lehman-McKeeman* i in., 1990). Tak znaczne ilości alfa-2u-globulin nie występują u człowieka, należy więc uznać, że ten mechanizm powstawania nowotworów nie wystąpi u ludzi. Również mechanizm powstawania nowotworów napletka jest związany z kumulacją alfa-2u-globulin (*Lehman-McKeeman* i in., 1990). W IARC nie klasyfikowano działania kancerogennego 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu, natomiast w ACGIH zaliczano ten związek do grupy A3, czyli związków kancerogennych u zwierząt.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

3,5,5-Trimetylocykloheks-2-en-1-on wchłania się w drogach oddechowych, drogą dożołądkową, dootrzewnową oraz przez skórę (tab. 1), (ACGIH, 1998). Brak jest danych ilościowych.

Rozmieszczenie i kumulacja

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Metabolizm

Po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu królikom (New Zealand) oraz szczurom (Wistar) dawki 1000 mg/kg 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu w roztworze olejowym, zidentyfikowano w moczu zwierząt trzy metabolity: glukuronid izoforolu (glukuronid 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-olu), dihydroizoforon (3,5,5-trimetylocykloheksanon) oraz kwas 5,5-dimetylo-2-cykloheks-1-en-3-on karboksylowy).

Wydalenie

Po dożołądkowym podaniu 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu królikom i szczurom część wchłoniętego związku wydalała się w ciągu 48 h z powietrzem wydychanym oraz z moczem w postaci niezmienionego związku i jego metabolitów (*Duterte-Catella* i in., 1978). Brak danych ilościowych.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania narkotycznego nie jest znany, ale jako rozpuszczalnik izoforon może zmieniać strukturę błon komórkowych, prowadząc do zmian przepuszczalności jonów.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

W badaniach na ochotnikach wykazano zależność dawka-efekt. Z badań *Silvermana* (cyt. za ACGIH, 1998; NTP, 1986) wynika, że 15-minutowe narażenie na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniu 130 mg/m³ powodowało jeszcze występowanie objawów działania drażniącego na błonę śluzową oczu, nosa i gardła, podczas gdy 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniu 56,5 mg/m³ nie powodował powyższych skutków. Stwierdzono również, że izoforon o stężeniach od 28 do 45 mg/m³ powodował u pracowników wystąpienie objawów zmęczenia i złego samopoczucia. Objawy te ustąpiły, gdy stężenie 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu w powietrzu zmniejszono do 5,7 ÷ 22,6 mg/m³. W 90-dniowych badaniach na

psach rasy Beagle, którym siedem dni w tygodniu podawano 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on, nie stwierdzono żadnych zmian histopatologicznych w badanych tkankach zwierząt ani zmian parametrów hematologicznych oraz biochemicznych krwi i moczu. Wyznaczona w tych badaniach wartość NOAEL wynosi 150 mg/kg/dzień. W 2-letnich badaniach NTP (1986) przeprowadzonych na szczurach i myszach wyznaczono wartość LOAEL równą 175 mg/kg/dzień.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W tabeli 2. przedstawiono ustalone w różnych państwach wartości normatywów higienicznych dla 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu. Najmniejszą wartość NDS przyjęto w Polsce (5 mg/m^3) i w Niemczech (11 mg/m^3).

Tabela 2.

Wartości NDS obowiązujące w różnych państwach (American..., 1998; HSDB, 1998)

Państwo	NDS, mg/m^3	NDSch, mg/m^3	NDSP, mg/m^3	Uwagi
USA:				
– ACGIH			28	A3
– OSHA	140			
Australia, Holandia	25			
Belgia, Francja		25		
Finlandia	28	56		
Szwajcaria	28			
Wielka Brytania	25	25		
Polska	5		25	I – związek o działaniu drażniącym
Niemcy	11			IIIB

W 1971 r. w ACGIH zaproponowano wartość NDS równą 10 ppm ($56,5 \text{ mg/m}^3$) na podstawie wyników badań na ochotnikach przeprowadzonych przez *Silvermana* i in. (1946, cyt za ACGIH, 1998). Na podstawie wyników tych badań wynika, że 15-minutowe narażenie na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniu 130 mg/m^3 powodowało jeszcze występowanie objawów działania drażniącego na błonę śluzową oczu, nosa i gardła, podczas gdy 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniu $56,5 \text{ mg/m}^3$ nie powodował takich skutków. Zaproponowana wartość stężenia $56,5 \text{ mg/m}^3$ jako wartość NDS została jednak zmniejszona ze względu na doniesienia, iż po miesięcznym narażeniu na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on o stężeniach od 28 do 45 mg/m^3 u pracowników wystąpiły objawy zmęczenia i złego samopoczucia. Objawy te ustąpiły, gdy stężenie 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu w powie-

trzu zmniejszono do $5,7 \div 22,6 \text{ mg/m}^3$. W związku z tym, obecnie obowiązuje wartość 5 ppm (28 mg/m^3) jako wartość NDSP (TLV-Ceiling). Ustalona przez ACGIH wartość NDSP ma zapobiegać skutkom działania drażniącego. Sądzi się również, że zabezpieczy także pracownika przed działaniem izoforonu na ośrodkowy układ nerwowy.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie analizy piśmiennictwa dotyczącego działania toksycznego 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu, za efekty krytyczne tego związku, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt, można przyjąć działanie drażniące na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz działanie na ośrodkowy układ nerwowy u ludzi.

Za podstawę proponowanej wartości NDS przyjęto wartość RD_{50} , wyznaczoną na podstawie wyników badań na myszach, która wynosi 157 mg/m^3 . Zgodnie z przyjętą zasadą wartość NDS powinna stanowić 0,03 wartości RD_{50} . Zatem wartość NDS powinna wynosić $5,23 \text{ mg/m}^3$. Proponujemy pozostawić wartość NDS na poziomie dotychczas obowiązującym, tj. 5 mg/m^3 , co powinno zabezpieczyć pracowników przed podrażnieniem błon śluzowych górnych dróg oddechowych i oczu. Zaproponowana wartość zabezpieczy również przed działaniem 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu na ośrodkowy układ nerwowy, ponieważ objawy takie nie występowały, gdy stężenie 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu w powietrzu, na stanowiskach pracy zmniejszono do $5,7 \div 22,6 \text{ mg/m}^3$.

Ze względu na działanie drażniące, proponujemy przyjąć wartość $NDSch$ izoforonu na poziomie 10 mg/m^3 (2 razy wartość NDS) oraz oznaczyć związek indeksem "I".

Brak jest podstaw do ustalenia wartości DSB 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-onu.

POTRZEBY BADAWCZE

Istnieje potrzeba określenia populacji narażonych na 3,5,5-trimetylocykloheks-2-en-1-on w Polsce oraz przeprowadzenia badań epidemiologicznych.

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

lek. med. BOŻENA NOWAKOWSKA
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie, w zależności od wskazań badanie laryngologiczne i neurologiczne.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie w zależności od wskazań badanie laryngologiczne i neurologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, badania laryngologiczne i neurologiczne.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie 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.

Narządy (układy) krytyczne

Błona śluzowa górnych dróg oddechowych, spojówki i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe nieżyty górnych dróg oddechowych, przewlekłe nieżyty spojówek oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego.

U w a g a

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

P I Ś M I E N N I C T W O

ACGIH (1998) American Conference of Governmental and Industrial Hygienists. Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Cincinnati, OH.

Boss P.M.J. i in. (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *Toxicology* 21(6) 423.

Bucher J.R., Huff J., Kluwe W.M. (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of isophorone in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicology* 39 (2): 207-219.

Dutertre-Catella H. i in. (1978) Metabolic transformation of the 3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-one (isophorone) (1978) *Toxicol. Environ. Res.* 1, 209-216.

HSDB, 1998.

Lehman-McKeeman L.D., Rivera-Torres M.I., Caudill D. (1990) Lysosomal degradation of α -2u-globulin and α -2u-globulin-xenobiotic conjugates. *Toxicol. Appl. Pharm.* 103, 539-548.

NTP (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of isophorone in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) NTP-Working-Group. National Toxicology Program Technical Report Series, 291.

Rowe V.K., Wolfe M.A. (1963) Ketones. W: Industrial hygiene and toxicology. 2nd ed. Vol. II, 1763-1765 [Red.] F.A. Patty, New York, Wiley.

Samimi B. (1982) Exposure to isophorone and other organic solvents in a screen plant. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 43, 43-48 (cyt. za NTP, 1986).

Smyth H.F., Seaton J. (1940) Acute response of guinea pigs and rats to inhalation of the vapours of isophorone. J. Ind. Hyg. Toxicol. 22 (10) 477-483.

Smyth H.F., Seaton J., Fisher L. (1942) Response of guinea pig and rats to repeated inhalation of vapours of mesityl oxide and isophorone. J. Ind. Hyg. Toxicol. 24, 46-50.

Truhaut R., Dutertre-Cantella H., Nguyen P. (1972) Study of the toxicity of an industrial solvent, isophorone. Irritating Capacity with Regard to the Skin and the Mucosae. J. Environ. Toxicol. 5: 31-37 (cyt. za ACGIH, 1988).

Union Carbide Corporation (1963) Toxicology studies - isophorone. Summary Data Sheet. New York, Ind. Med. Toxicol. Dept. (cyt. za NTP, 1986).

Union Carbide Corporation (1975) Ketones technical booklet No. F-41971A. Union Carbide Corp., Chemical Plastics Division, New York (cyt. za ACGIH, 1998).

US Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological profile for isophorone. ATSDR/TP-89/15. ATSDR, USPHS, Atlanta (cyt. za ACGIH, 1998).

USEPA (1980) U.S. Environmental Protection Agency. Ambient water quality criteria for isophorone. EPA 440/5-80-056 (cyt. za Toxicology..., 1986).

ANDRZEJ SAPOTA, DANUTA LIGOCKA

3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on

Abstract

3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on (isophorone) is used as a solvent of numerous natural and synthetic polymers, resins, paints, drawing ink, waxes, fat, oils, pesticides and herbicides. This compound is also a semiproduct used in synthesis.

Exposure to 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on causes besides irritation of eyes, nose, throat mucosa and dyspnoea also symptoms of affecting CNS in the form of headache, dizziness, fainting and stupor. When in high concentrations, the compound reveals narcotic action. In employees of industrial plants exposed to 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on vapours of concentration 47-130 mg/m³ the symptoms of upper airways irritation were observed. In 20 volunteers exposed for 15 min to 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on of concentration 130 mg/m³ irritation of eyes, nose and throat mucosa was revealed. On the basis of the results of investigations on rats and mice teratogenic effect of 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on was not shown. In 90-day investigations on Beagle dogs who were administered 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on seven days a week, neither histopathological changes were found in the investigated animal tissues nor changes in blood and urine hematological and biochemical parameters. NOAEL value in these investigations was 150 mg/kg/day. In 2-year NTP investigations carried out on rats and mice statistically significant increase in the occurrence of neoplastic changes in kidneys was observed only in male rats. LOAEL value = 175 mg/kg/day was determined at the same time. On the basis of analysed literature concerning toxic action of 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on irritating action on upper airways and eyes mucosa both in humans and in animals and acting on CNS in humans may be regarded as

critical effect of this compound. The value $RD_{50} = 157 \text{ mg/m}^3$ determined in the investigations on mice was accepted as the basis of the suggested MAC (TWA) value. According to the rule, MAC (TWA) value should make 0,03 of RD_{50} value. Thus, MAC (TWA) value should be $5,23 \text{ mg/m}^3$. We suggest to leave MAC (TWA) value on the level so far obligatory, that is 5 mg/m^3 what should prevent the employees against upper airways and eyes irritation. The suggested value will also protect against 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on action on CNS because such symptoms were not observed when 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on concentration in the air or on work-stand was decreased to $5,7-22,6 \text{ mg/m}^3$. Due to irritating action we suggest to accept MAC (STEL) value at the level 10 mg/m^3 ($2 \times \text{MAC (TWA) value}$) and determine the compound with index "1".

There is no basis for establishing 3,5,5-trimethylcyclohex-2-en-1-on BEI value.