

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI
 prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA
 Akademia Medyczna
 90-151 Łódź
 ul. Muszyńska 1

Cykloheksanol

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 10 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

DSB: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

I – substancja o działaniu drażniącym, (r-r) w roztworach

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06.1998

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 7.04.1999

Cykloheksanol jest bezbarwną, higroskopijną substancją o zapachu podobnym do zapachu kamfory. Jest otrzymywany w reakcji utlenienia cykloheksanu lub katalitycznego uwodornienia fenolu. Używa się go jako półproduktu w przemyśle organicznym. 95% jego produkcji wykorzystuje się do otrzymywania kwasu adypinowego.

Dane na temat toksyczności cykloheksanolu u ludzi są fragmentaryczne. Zatrucia ostre charakteryzują się podrażnieniem skóry, oczu i układu oddechowego. W przypadku długotrwałego, inhalacyjnego narażenia u robotników fabryki kaprolaktamu stwierdzono niespecyficzne zaburzenia ze strony autonomicznego układu nerwowego.

Doustne jednorazowe podanie królikom dużych dawek cykloheksanolu powodowało martwicę narządów wewnętrznych. Pary cykloheksanolu powodowały podrażnienie oczu.

Wielokrotne podanie na skórę może spowodować uszkodzenia: rumień i martwicę. Po podaniu cykloheksanolu w wodzie do picia obserwowano zmiany w OUN. Cykloheksanol powoduje podrażnienie górnych dróg oddechowych. Narażenie królików na duże stężenia (4000 ÷ 5000 mg/m³) może być przyczyną zgonu zwierząt lub powstawania zmian zwyrodnieniowych w mózgu, sercu, wątrobie i nerkach. Natomiast przy stężeniu wynoszącym około 600 mg/m³ stwierdzono już tylko zmiany w wątrobie i nerkach.

Po podskórnym podawaniu cykloheksanolu w dawce 15 mg/kg/dzień zanotowano znamienne zmniejszenie masy jąder, najądrzy, pęcherzyków nasiennych i gruczołu krokowego, zahamowanie spermatogenezy. Podobne zaburzenia obserwowano po doustnym podawaniu cykloheksanolu królikom w dawce 25 mg/kg/dzień (przez 40 dni). Dawkę 15 mg/kg/dzień przyjęto za wartość NOAEL.

* Wartość normatywu obowiązuje zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 2 stycznia 2001 r. DzU nr 4, poz. 36.

W normie PN-79/Z-04129/01 określono metodę oznaczania stężenia cykloheksanolu w powietrzu na stanowiskach pracy.

Cykloheksanol podawany w diecie ciężarnym i nieciężarnym samicom myszy powodował zwiększenie śmiertelności potomstwa lub zahamowanie jego wzrostu.

Podstawą proponowanej wartości NDS dla cykloheksanolu jest jego działanie toksyczne na układ rozrodczy samców zwierząt doświadczalnych (efekt krytyczny). W niniejszym opracowaniu zaproponowano wartość NDS cykloheksanolu równą 10 mg/m³ oraz oznakowanie związku symbolem Sk (cykloheksanol wchłania się przez skórę).

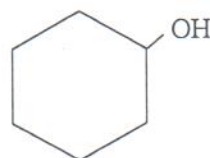
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji*:

– wzór sumaryczny



– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna

cykloheksanol

– nazwa chemiczna w CAS

cyclohexanol

– numer w rejestrze CAS

108-93-0

– numer w rejestrze RTECS

6V 7875000

– synonimy

1-cyclohexanol; cyclohexyl alcohol; ciclohexanol; hydroxy-cyclohexane; hexahydrophenol; hexalin; hydralin; phenol, hexahydro-; Adronal; ANOL; Naxol (R).

Właściwości fizykochemiczne:

– wygląd i zapach

bezbarwna krystaliczna substancja, higroskopijna, lub bezbarwna (żółtawa) lepka ciecz o zapachu podobnym do zapachu kamfory

– masa cząsteczkowa

100,16

– temperatura topnienia

25,4 °C (23-25 °C)

– temperatura wrzenia

161,0 °C

– gęstość względna (woda = 1)

0,96

– współczynnik refrakcji (n_D^{20})

1,4641

– prężność par

1,3 hPa (w temp. 20 °C)

4,7 hPa (w temp. 34 °C)

– temperatura zapłonu

68 °C

– temperatura samozapłonu

300 °C

– granica najniższego stężenia
wybuchowego

1,2% obj. (Międzynarodowe ..., 1983)

* Amore, Hantala, 1983; CHEMINFO, 1997; Encyklopedia..., 1966; HSDB, 1997; IUCALID..., 1995; Lake i in., 1982; Międzynarodowe..., 1983; RTECS, 1997.

– współczynnik podziału oktanol/woda	$\log P = 1,23$
– rozpuszczalność w wodzie	40 g/l (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych	rozpuszcza się w alkoholu etylowym, eterze etylowym, acetonie
– próg zapachowy	0,62 mg/m ³
– współczynnik przeliczeniowy	1 ppm = 4,12 mg/m ³ (RTECS, 1997) 1 ppm = 4,09 mg/m ³ (CHEMINFO, 1997)

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Cykloheksanol jest otrzymywany w reakcji utleniania cykloheksanu lub katalitycznego uwodornienia fenolu w podwyższonej temperaturze i pod podwyższonym ciśnieniem (Encyklopedia ..., 1966; HSDB, 1997). Proces utleniania cykloheksanu prowadzi do powstawania produktu znanego pod nazwą „olej K-A” – jest to mieszanina ketonu i alkoholu, cykloheksanonu i cykloheksanolu (ACGIH, 1995-1996).

Cykloheksanol jest stosowany jako rozpuszczalnik i półprodukt w przemyśle organicznym, farmaceutycznym, farb i lakierów oraz przemyśle barwników, mydeł i środków piorących, do wyrobu celulozoidów, środków do odtłuszczania skór (Dixit i in., 1980; Dutch ..., 1990). 95% jego produkcji wykorzystuje się do otrzymywania kwasu adypinowego służącego do wytwarzania nylonu (Encyklopedia ..., 1966; HSDB, 1997). W Polsce cykloheksanol jest jednym ze składników ok. 40 preparatów typu emulsoli (ITOX – Baza Komputerowa Centrum Informacji Toksykologicznej IMP).

Według danych zamieszczonych w IUCLID Data Sheet (1995) produkcja tego związku wynosi 500 tys. ÷ 1000 tys. t.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Narażenie drogą inhalacyjną na cykloheksanol w stężeniu 400 mg/m³ przez 3 ÷ 5 min (grupa 10 osób) powodowało podrażnienie oczu, nosa i gardła. Większe stężenia par związku powodowały u narażonych osób ból głowy, nudności, wymioty i drżenie. Na podstawie tych badań stwierdzono, że stężenie cykloheksanolu możliwe do zaakceptowania w warunkach 8-godzinnej pracy wynosi poniżej 400 mg/m³ (Nelson, Ege i Ross, 1943).

Pary cykloheksanolu mogą powodować podrażnienie oczu i łzawienie. W postaci cieczy związek ten może spowodować podrażnienie i uszkodzenie oczu w stopniu zależnym od wielkości skażenia (Grant, 1986).

Po przyjęciu cykloheksanolu drogą pokarmową obserwowano bóle brzucha, kaszel, biegunkę, zawroty głowy, senność. Duże dawki prawdopodobnie uszkadzają nerki, wątrobę i naczynia krwionośne. Mogą być przyczyną zgonu (CHEMINFO, 1997).

W piśmiennictwie nie znaleziono danych o stężeniach i czasie obserwacji, przy których występowało podrażnienie skóry i przewodu pokarmowego.

Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe

W bazie komputerowej CHEMINFO (1997) nie ma danych o przewlekłym inhalacyjnym narażeniu na cykloheksanol. Jedyna opisywana w literaturze obserwacja dotyczy osób zatrud-

nionych w fabryce kaprolaktamu i narażonych na mieszaninę różnych związków, w tym również na cykloheksanol. Jednak w innych źródłach obserwacja ta jest podawana jako przykład długotrwałego narażenia na cykloheksanol (Rowe i McCollister, 1982).

W grupie 174 kobiet i 279 mężczyzn zawodowo narażonych na stężenia cykloheksanolu mniejsze od dopuszczalnego (brak dokładniejszych danych) przez okres 2 lat u 114 osób stwierdzono niespecyficzne zaburzenia ze strony autonomicznego układu nerwowego. W grupie kontrolnej (100 osób) stwierdzono podobne zaburzenia tylko u 8 osób.

W przypadku powtarzanego kontaktu skóry z cykloheksanolem mogą wystąpić: zaczerwienienie, swędzenie, suchość i zgrubienia na skórze (CHEMINFO, 1997).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wielkości dawek i stężeń letalnych cykloheksanolu podano w tabeli 1. Dawki te dla myszy, szczurów i królików po podaniu różnymi drogami wahają się od 1000 do 22700 mg/kg zależnie od drogi podania; dawka DL₅₀ ma wartość najmniejszą (272 mg/kg) po podaniu cykloheksanolu myszom drogą dożylną. Po podaniu tego związku królikom drogą pokarmową w dawce większej niż 2600 mg/kg obserwowano ciężkie uszkodzenie naczyń krwionośnych i rozległą martwicę skrzepową mięśnia sercowego, płuc, wątroby, nerek i mózgu, a także śpiączkę. Podanie mniejszych dawek powodowało podobne zmiany, jednak były one mniej zaznaczone (CHEMINFO, 1997; Opdyke, 1975).

Tabela 1.

Wielkości dawek i stężeń letalnych cykloheksanolu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierzęcia	Droga podania	Rodzaj dawki (stężenia)	Wielkość dawki (stężenia) mg/kg (mg/l)	Piśmiennictwo
Mysz	dootrzewnowo	DL ₅₀	1352	RTECS, 1997
Mysz	dootrzewnowo	DL ₅₀	1377,2	Timmermann i in., 1969
Mysz	dożylnie	DL ₅₀	272	Chvapil i in., 1962
Mysz	domięśniowo	DL ₅₀	1000	IUCLID..., 1995; RTECS, 1997
Mysz	podskórną	DL ₅₀	2480	Custode, Utreras, Naranjo, 1967
Szczur	drogą pokarmową	DL ₅₀	2060	Smyth i in., 1962
Szczur	inhalacyjnie 4 godziny	CL ₅₀	> 3,6	IUCLID..., 1995
Królik	drogą pokarmową	DL ₅₀	2200 ÷ 2600	Treon, Crutchfield i Kitzmiller, 1943a
Królik	drogą pokarmową	LDL ₀	2200	RTECS, 1997
Królik	na skórę	LDL ₀	12000	RTECS, 1997
Królik	na skórę	LDL ₀	12400 ÷ 22700	Treon, Crutchfield i Kitzmiller, 1943a

Pary cykloheksanolu podrażniające oczy powodują łzawienie. Podanie $0,75 \div 2,0$ mg tego związku do oka królika spowodowało w ciągu 24 godzin podrażnienie, oceniane na 7 w skali umownej od 1 do 10, oraz uszkodzenie rogówki. Zmiany te mogą być odwracalne (CHEMINFO, 1997).

Dożylne podanie cykloheksanolu królikom może spowodować przejściowe obniżenie ciśnienia krwi (Opdyke, 1975). Po podaniu szczurom i myszom cykloheksanolu w dawkach toksycznych obserwowano zmniejszenie aktywności ruchowej, drgawki kloniczno-toniczne, zwierzęta układały się w pozycji bocznej (Opdyke, 1975).

Podanie na skórę królika 0,1 ml cykloheksanolu powodowało w ciągu 24 godzin podrażnienie oceniane na 2 w skali umownej od 1 do 10 (CHEMINFO, 1997).

Cykloheksanol może działać depresyjnie na OUN szczura (Opdyke, 1975).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Królikom podawano na skórę 10 ml (1770 mg/kg) cykloheksanolu w czasie 1 h przez okres 10 dni. Stwierdzono miejscowe uszkodzenie skóry: rumień i martwicę powierzchniową. Zgon zwierząt następował 11 dnia od chwili pierwszego podania i poprzedzony był drżeniem, śpiączką i obniżeniem temperatury ciała (Treon, Crutchfield i Kitzmiller, 1943a).

Podskórne podawanie królikom cykloheksanolu w dawkach 470 i 941 mg/kg m.c./dzień przez 10 dni nie spowodowało żadnych znaczących zmian w obrazie krwi. Histopatologicznie stwierdzono zmiany określone przez autorów jako powiększenie ognisk erytrocytów i leukocytów w komórkach szpiku kostnego, a także niewielki zanik komórek wątrobowych. Natomiast w śledzionie, węzłach chłonnych, wyrostku robaczkowym i nerkach nie stwierdzono znaczących zmian (Sato i in., 1928).

Szczurom rasy Sprague-Dawley podawano cykloheksanol dootrzewnowo, 2 razy dziennie (łączna dawka dzienna 400 mg/kg), 5 dni w tygodniu przez 6 tygodni. Badania elektrofizjologiczne i neurologiczne nie wskazywały na uszkodzenie obwodowego układu nerwowego (Perbellini i in., 1981). W innym eksperymencie podawanie cykloheksanolu drogą dootrzewnową szczurom, samicom rasy Sprague-Dawley, 5 razy w tygodniu przez 2 tygodnie (400 mg/kg), nie spowodowało zmian masy nerek, szybkości przesączania kłębkowego. Stwierdzono znaczne zmniejszenie osmolalności moczu. Wydalanie β_2 mikroglobulin było statystycznie znamienne większe niż w grupie kontrolnej (Bernard i in., 1989).

Szczury, samce rasy Wistar, otrzymywały cykloheksanol w wodzie do picia (ok. 140 mg/dm^3 wody) w okresie od 1 tygodnia do 3 miesięcy. Grupę badaną stanowiło 15 zwierząt w wieku 15 tygodni. Po miesiącu podawania cykloheksanolu stwierdzono powstawanie megamitochondriów w obwodowej strefie zrazików wątrobowych i proliferację gładkiego retikulum endoplazmatycznego (Wakabayashi i in., 1991). Podobny eksperyment wykonano przy znacznie mniejszym stężeniu cykloheksanolu w wodzie do picia, wynoszącym 10 mg/dm^3 , tj. ok. $0,8 \text{ mg/kg/dzień}$ przez okres 30 dni. Nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych. Badano aktywność dehydrogenazy alkoholowej w wątrobie i nie stwierdzono różnic w porównaniu z grupą kontrolną (Messiha, Lox, 1989). W innym podobnym doświadczeniu szczury otrzymywały cykloheksanol w wodzie do picia w stężeniach 5÷10-krotnie przekraczających dopuszczalne stężenie w wodzie przez dłuższy czas (stężenie i czas obserwacji nie zostały dokładniej sprecyzowane). Stosując metody badania odruchów warunkowych, zanotowano wyraźne zmiany w OUN (Opdyke, 1975).

Po doustnym podawaniu cykloheksanolu szczurom samcom w dawce 455 mg/kg przez 7 tygodni nie notowano zmian w nerkach i jądrach. Natomiast masa wątroby ulegała statystycznie znamiennej zwiększeniu, wzrastała również w wątrobie aktywność 4-hydroksylaz

bifenylowej i anilinowej oraz *O*-deetylazy 7-etoksykumarynowej. Zawartość białka we frakcjach mikrosomalnej i cytozolowej wątroby nie ulegała zmianom (Lake i in., 1982).

Doustne podawanie cykloheksanolu królikom w mniejszej dawce (25 mg/kg/dzień) przez 40 dni spowodowało wzrost poziomu cholesterolu, fosfolipidów, bilirubiny i trójglicerydów we krwi, a dodatkowo zanotowano w surowicy zmiany zawartości białka. Po 70 dniach od ostatniego podania poziomy cholesterolu, fosfolipidów, bilirubiny we krwi pozostawały podniesione (Dixit i in., 1980).

Cykloheksanol powoduje podrażnienie górnych dróg oddechowych i wykazuje działanie narkotyczne (o sile pomiędzy działaniem benzenu i chloroformu), (Haworth i in., 1983). Narażenie inhalacyjne królików na duże stężenia cykloheksanolu przez 6 godzin dziennie i 5 dni w tygodniu (ekspozycja 5- i 10-tygodniowa) spowodowało podrażnienie i przekrwienie spojówek, łzawienie, ślinotok, zaburzenia koordynacji, drgawki oraz śpiączkę (tab. 2). Stężenia 4000 ÷ 4930 mg/m³ powietrza powodowały zgon 50% zwierząt. W tym zakresie stężeń zaobserwowano zmiany zwyrodnieniowe w mózgu, sercu, wątrobie i nerkach królików. Przy stężeniu 1090 mg/m³ zmiany zwyrodnieniowe obserwowano w mięśniu sercowym, wątrobie i nerkach. Natomiast gdy stężenie cykloheksanolu wynosiło 580 mg/m³ powietrza zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i nerkach były ledwie zauważalne (Rowe i McCollister, 1982).

Tabela 2.

Objawy toksycznego działania par cykloheksanolu u królików wg Treona i in. (1943a, 1943b)

Liczba zwierząt	Stężenie		Łączny czas ekspozycji ^a h	Procent śmiertelności	Objawy działania
	mg/l	ppm			
4	4,93	1229	150	50	śpiączka, zaburzenia równowagi, przekrwienie i podrażnienie spojówek, ślinienie; zmiany zwyrodnieniowe w mózgu, mięśniu sercowym, wątrobie i nerkach
4	4,00	997	330	50	śpiączka, drgawki, zaburzenia równowagi, przekrwienie i podrażnienie spojówek, łzawienie, ślinienie; zmiany zwyrodnieniowe w mózgu, mięśniu sercowym, wątrobie i nerkach
4	1,09	272	300	0	lekke podrażnienie spojówek; zmiany zwyrodnieniowe w mięśniu sercowym, wątrobie i nerkach
4	0,58	145	300	0	słabo zaznaczone zmiany zwyrodnieniowe w wątrobie i nerkach

^a 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu.

Badany był również wpływ znacznie mniejszego stężenia cykloheksanolu, jednak ze względu na brak dostępu do pełnej wersji publikacji (opublikowano tylko streszczenie do niesienia zjazdowego) wiarygodność tych danych jest ograniczona. Przez 100 dni, w ciągu

frak- 5-6 godzin dziennie eksponowano szczury na cykloheksanol w stężeniu 43 mg/m^3 . Stwier-
dzono hipoksję, zmniejszenie poziomu miedzi i wzrost zawartości żelaza i niklu w płucach
zien) i krwi. Brak informacji o grupie kontrolnej (*Voromin i Usol'tseva*, 1975).

biny Dostępne są dane o wpływie narażenia ciągłego 24-godzinnego, trwającego 87 dni,
alka. przy stężeniu o 3 rzędy wielkości mniejszym niż w doświadczeniach opisanych powyżej.
krew Szczury eksponowano 87 dni przez 24 godziny dziennie na stężenie cykloheksanolu wynoszą-
ce $0,61 \text{ mg/m}^3$ powietrza. Stwierdzono zmiany chronaksji mięśnia zginającego i prostującego
ciała- (obniżenie po 7 tygodniach inhalacji), zmiany aktywności cholinesterazy i stężenia kwasu
983). askorbinowego w wątrobie (wzrost stężenia). Nie stwierdzono zmian stężenia kwasu askorbi-
ennie nowego w mózgu, stężenia grup sulfhydrylowych w surowicy i masy narządów szczurów.
ienie Jeszcze mniejsze stężenia (dziesięciokrotnie) nie wpływały na żadne z badanych parametrów
stęże- (*Dobrinsky*, 1964).

Przy
robie
niany
().

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

943a,

Zdolność mutagenną cykloheksanolu badano na szczepach TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100 *Salmonella typhimurium* w obecności frakcji mikrosomalnej wątroby szczurzej i bez jej udziału. Badany związek nie wykazywał działania mutagennego (*Haworth i in.*, 1983; *Opdyke*, 1975).

Collin (1971) badał wpływ cykloheksanolu na hodowle leukocytów ludzkich (stężenie cykloheksanolu: 0,1; 1,0 i 10 mM). W kariogramie stwierdzono fragmenty achromatyczne, pęknięcia i delecje chromatydów.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

gi,
za-
ve

wy-
obie

niowe

ednak
ie do-
ciagu

Tyagi i in. (1979) podawali cykloheksanol podskórnie szczurom samcom przez 37 dni w dawce 15 mg/kg/dzień . Zanotowano znamienne zmniejszenie masy jąder, najądrzy, pęcherzyków nasiennych i gruczołu krokowego. Masa tarczycy i nadnerczy nie ulegała zmianie. W kanalikach nasiennych obserwowano zmiany zwyrodnieniowe: utratę spermatogonii, spermatyd, plemników i spermatocytów (spermatogeneza zahamowana, bezpłodność zwierząt). W jądrach, najądrzach i pęcherzykach nasiennych stwierdzono obniżenie poziomu białka i RNA. Żaden z oznaczanych parametrów hematologicznych nie ulegał zmianie. *Tyagi i in.* (1979) badali również wpływ cykloheksanolu na układ rozrodczy gerbili. Cykloheksanol podawano podskórnie w dawce 15 mg/kg/dzień przez 22 dni. Zanotowano znamienne zmniejszenie masy jąder, najądrzy, pęcherzyków nasiennych i gruczołu krokowego. W kanalikach nasiennych obserwowano zmiany zwyrodnieniowe tak jak w opisanych wyżej badaniach na szczurach.

W innym doświadczeniu *Dixit i in.* (1980) podawali królikom samcom cykloheksanol (w oliwie z oliwek) drogą pokarmową przez 40 dni w dawce $25 \text{ mg/kg m.c./dzień}$. Zwierzęta kontrolne otrzymywały tylko olej. Badania przeprowadzono bezpośrednio oraz 70 dni po ostatniej dawce cykloheksanolu (*Dixit*, 1980), co umożliwiło autorom ocenę odwracalności zmian. W badaniach wykonanych bezpośrednio po ostatniej dawce zanotowano zmiany podobne do obserwowanych przez *Tyagi i in.* (1979). Nie stwierdzono zmniejszenia masy ciała

zwierząt badanych, natomiast masa jąder uległa obniżeniu. Zmiany zwyrodnieniowe w jądrach obejmowały utratę spermatogonii, spermatocytów, spermatydów, plemników i kurczenie się komórek Leydiga. Całkowita zawartość RNA, białka i glikogenu w jądrach i najądrach ulegała zmniejszeniu. Poziom jądrowego cholesterolu znacząco wzrastał (Dixit, 1980). Po 70 dniach od ostatniego podania cykloheksanolu spermatogeneza wracała do normy, również masy narządów, wymiary kanalików nasiennych i komórek Leydiga, a także parametry biochemiczne jąder i najądrzy były w granicach wartości kontrolnych (Dixit, 1980).

Gondry (1972) badał toksyczność cykloheksanolu na dwóch szczepach myszy. Ciężarnym i nieciążarnym myszom podawano cykloheksanol w diecie (0,1%, 0,5% lub 1,0%) przez okres ciąży, karmienia i po zaprzestaniu karmienia przez kilka pokoleń. W grupie zwierząt karmionych dietą o zawartości cykloheksanolu równej 1% (ok. 1500 mg/kg) znacznie wzrastała śmiertelność potomstwa. U potomstwa myszy szczepu TB w I i II pokoleniu wynosiła odpowiednio 14,1% i 53,5%. W grupie kontrolnej śmiertelność w I i II pokoleniu wynosiła 11,9%. W pierwszym pokoleniu myszy szczepu MNRI śmiertelność potomstwa była równa 43,1%, w kontroli 12,2%. Cykloheksanol powodował także zahamowanie wzrostu potomstwa.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Z badań na zwierzętach wynika, że cykloheksanol dobrze wchłania się przez skórę. Może się także wchłaniać drogą inhalacyjną (IUCLID..., 1995; Opdyke, 1975). Brak danych liczbowych na ten temat.

Rozmieszczenie w organizmie

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Metabolizm i wydalanie

Treon i in. (1943a, 1943b) oraz Elliott i in. (1959) badali metabolizm cykloheksanolu u królików. Głównym metabolitem wykrywanym w moczu był glukuronid cykloheksanolu, w tej postaci wydalało się 45 ÷ 50% lub ok. 65% podanej dawki. Elliott i in. (1959) wykryli dodatkowo *trans*-cykloheksan-1 : 2-diol (ok. 6% dawki).

Cykloheksanol jest substratem dla NAD-zależnej dehydrogenazy alkoholowej. Jego powinowactwo do enzymu jest większe niż etanolu (Rowe i McCollister, 1982).

Cykloheksanol jest metabolitem wykrywanym w moczu królików i szczurów po narażeniu na cykloheksan (HSDB, 1997; Simonsen i Midtgaard, 1993) oraz po doustnym podaniu człowiekowi lub zwierzętom laboratoryjnym cykloheksyloaminy (Renwick, Williams, 1972).

Po podaniu doustnym cykloheksanol wydala się w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (50 ÷ 65% podanej dawki), (Elliott i in., 1959; Treon i in., 1943a, 1943b).

Związek ten wykryto w moczu i surowicy pacjenta zatrutego 100 ml mieszaniny związków organicznych (aceton – 18%; metyloetyloketon – 28%, cykloheksanon – 33%; PVC – 15%) i 720 ml sake. Najwyższe stężenia cykloheksanolu w surowicy wystąpiły 5 h godzin po zatruciu. W moczu wykryto glukuronid cykloheksanolu. Stała eliminacji cykloheksanolu z surowicy wynosiła $K = 0,145$ h, a $t_{1/2} = 4,75$ h (Sakata i in., 1989).

Wydalanie cykloheksanolu z moczem badano na 59 robotnikach narażonych na cykloheksanon w stężeniu 25 ppm (ok. 100 mg/m³ powietrza). Średnie stężenie cykloheksanolu w moczu robotników wynosiło 54,5 mg/l (HSDB, 1997).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego nie jest znany. Cykloheksanol działa jako inhibitor w stosunku do kilku enzymów. Wykazuje działanie hamujące cholinoesterazę, z użyciem butyrylocholiny jako substratu; reakcja ta jest zależna od stężenia cykloheksanolu (Opdyke, 1975). Cykloheksanol może działać jako inhibitor chymotrypsyny i inhibitor reakcji agregacji płytek indukowanej kolagenem (Opdyke, 1975).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W trakcie leczenia klinicznego pacjentom z nabłoniakiem skóry podawano cykloheksanol drogą pokarmową w dawce 2 g/dzień lub parenteralnie w dawce 1 g/dzień. Z grupy 26 pacjentów leczonych radem i otrzymujących cykloheksanol 19 zostało wyleczonych. Natomiast z grupy 20 pacjentów leczonych tylko radem wyleczonych zostało 8. Spośród 14 pacjentów leczonych promieniami X i otrzymujących cykloheksanol 5 zostało wyleczonych. Informacje te wskazują, że **cykloheksanol nasila działanie promieniowania i może to mieć znaczenie w terapii nowotworów skóry** (Opdyke, 1975).

Badanie radiouczulającego działania cykloheksanolu przeprowadzono na ciężarnych myszach. Myszy, które były napromieniowywane i którym podano 0,5 ÷ 1,5 g/kg cykloheksanolu, urodziły tylko 21 ÷ 54% żywych zwierząt, które wkrótce padły. Natomiast odsetek żywych myszy urodzonych przez matki, które były tylko napromieniowywane lub otrzymywały tylko cykloheksanol, był większy i wynosił odpowiednio 90% i 100% (Opdyke, 1975).

Cykloheksanol zwiększa wchłanianie zewnętrznie podawanych leków. W badaniach na świnkach morskich stwierdzono, że spowodował głębszą penetrację rodminy B do skóry właściwej. Śródskórne podanie cykloheksanolu w mirystynianie izopropylu zwiększa przepuszczalność naczyń kapilarnych w skórze królika (Opdyke, 1975).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Brak danych na ten temat, z wyjątkiem informacji zamieszczonych w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta”.

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS

Wartości NDS zalecane w niektórych państwach dla cykloheksanolu zebrano w tabeli 3. Obowiązująca dotychczas wartość NDS w Polsce wynosi 20 mg/m³ i jest 10-krotnie mniejsza od wartości NDS obowiązujących w większości państw (około 200 mg/m³).

Tabela 3.

Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń cykloheksanolu obowiązujące w niektórych państwach (Deutsche..., 1996; HSDB, 1997; RTECS, 1997; ACGIH, 1995-1996; TLVs..., 1996)

Państwo	NDS, mg/m ³	NDSCh, mg/m ³
Australia	200 S	—
Austria	200	—
Belgia	206 S	—
Dania	200	—
Finlandia	200	300
Francja	200	300
Holandia	200	—
Japonia	102	—
Niemcy	200	—
Filipiny	200	—
Polska	20	60
Szwecja	200	300
Szwajcaria	200	400
Turcja	200	—
Węgry	20	40
Wielka Brytania	200	—
USA:		
— NIOSH	200 S	—
— ACGIH	206 S	—
— OSHA	200	—
były ZSRR	100	—

S - substancja wchłania się przez skórę.

Podstawą wartości normatywu zaproponowanej przez ACGIH w 1997 r. są badania opublikowane w 1943 r. przez *Treona* i in. (1943a, 1943b) i *Nelsona* i in. (1943). *Treon* i in. (1943b) prowadzili badania na królikach, eksponowanych drogą inhalacyjną na duże stężenia cykloheksanolu. W wypadku narażenia na mniejsze stężenia (580 mg/m³) obserwowano tylko nieznaczne zmiany w wątrobie i nerkach. Badania przeprowadzono na niewielkiej liczbie zwierząt (tab. 2), (*Treon* i in., 1943a, 1943b). Natomiast badania *Nelsona* i in. (1943) były przeprowadzone na ochotnikach eksponowanych przez 3 ÷ 5 minut w celu oceny efektów drażniących.

Zdaniem autorów niniejszej dokumentacji podstawy, na których oparto wartości normatywu zaproponowanego przez ACGIH, są dalece niewystarczające dla procedury ustalenia NDS.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą proponowanej wartości NDS dla cykloheksanolu jest jego działanie toksyczne na układ rozrodczy samców. Po podaniu drogą pokarmową cykloheksanolu w dawce 25 mg/kg/dzień, codziennie przez 40 dni, wystąpiło uszkodzenie układu rozrodczego królików; po 70 dniach

spermatogeneza powracała do normy (Opdyke, 1975). Podskórne podanie cykloheksanolu w dawce 15 mg/kg/dzień szczurom lub gerbilom (samcom), (*Gerbillus per pallidus*, suwak egipski) również spowodowało uszkodzenie układu rozrodczego. Narządy wewnętrzne (nerki, wątroba) nie były uszkodzone. Ponieważ podanie cykloheksanolu w dawce 15 mg/kg/dzień powodowało zmiany w układzie rozrodczym, należy przypuszczać, że wartość NOAEL leży poniżej tej dawki. Dawkę 15 mg/kg/dzień można przyjąć jako odpowiednik LOAEL.

Jeżeli te obserwacje ekstrapoluje się na człowieka, to dzienna dawka cykloheksanolu wyniesie $15 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg} = 1050 \text{ mg}$. Ekwiwalentem podskórnie podawanej dawki 15 mg/kg będzie stężenie 105 mg/m^3 powietrza ($1050 \text{ mg} : 10 \text{ m}^3 \text{ powietrza} = 105 \text{ mg/m}^3$).

Zatem wartość NDS wynosi:

$$\text{NDS} = \frac{105 \text{ mg/m}^3}{3 \cdot 2 \cdot 2} \approx 10 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

3 – współczynnik przejścia z wartości LOAEL na NOAEL

2 – współczynnik przejścia z wyników uzyskanych na zwierzętach na wartości dopuszczalne dla człowieka

2 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi.

Na podstawie przedstawionych danych zaproponowano przyjęcie wartości NDS równej 10 mg/m^3 . Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSCh.

Ze względu na dane wskazujące na wchłanianie cykloheksanolu przez skórę proponuje się oznaczenie go na liście symbolem Sk, z powodu działania drażniącego – symbolem I, a ze względu na działanie toksyczne na płód – symbolem Ft.

Należy oczekiwać, że wartość NDS dla cykloheksanolu będzie stopniowo zmniejszana w wielu państwach. Grupa ekspertów holenderskich (Dutch ..., 1990), po przyjęciu uszkodzeń układu rozrodczego samców jako efektu krytycznego oraz przeprowadzeniu obliczeń z użyciem łącznego współczynnika bezpieczeństwa równego 100, doszła do propozycji NDS równego 1 mg/m^3 .

POTRZEBY BADAWCZE

Priorytetem jest przeprowadzenie eksperymentów inhalacyjnych o charakterze podprzewlekłym, które umożliwią wyznaczenie dla cykloheksanolu wartości NOAEL i LOAEL na podstawie wpływu tego związku na układ rozrodczy.

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 ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki.

Częstość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na skórę i spojówki.

Badanie dermatologiczne i okulistyczne w zależności od wskazań.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć ich 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 oraz osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Skóra, spojówki, rogówka.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Stany zapalne skóry, przewlekłe zapalenie spojówek, zapalenie rogówki.

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.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (1995-1996) Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs).

Amoore J.E., Hantala E. (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J. Appl. Toxicol. 3, 272-290.

Bernard A.M. i in. (1989) Evaluation of the subacute nephrotoxicity of cyclohexane and other industrial solvents in the female Sprague-Dawley rats. Toxicol. lett. 45, 271-280.

CHEMINFO (1997) Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Issue: 97-4, November.

Chvapil M. i in. (1962) Arch. Int. Pharmacodyn. 135, 330-343. (cyt. wg IUCLID..., 1995).

Collin J.P. (1971) Effect cytogenetique du cyclamate de soude de la cyclohexanone et du cyclohexanol. Le Diabeta 19, 215-221.

Custode E., Utreras A., Naranjo P. (1967) Efecto radiosensibilizate del succinato de ciclohexanol. Rev. Equator. Med. Cienc. Biol. 5, 7-14 (cyt. wg IUCLID..., 1995).

- Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values (1996). Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No 32.
- Dixit V.P. i in. (1980) Indian J. Physiol. Pharmacol. 24, 278-286, (cyt. wg IUCLID..., 1995).
- Dobrinisky A.A. (1964) Hygienic standards for certain intermediate compounds of kaprolaktam production in the atmospheric air. Gig. Sanit. 29(12) 8-13.
- Dutch Expert Committee for Occupational Standards (1990). Health-based recommended occupational exposure limits for cyclohexanol. Directorate General of Labour. The Netherlands RA 3/90 (cyt. wg Toxline, 1990-1993).
- Elliott T.H., Parke D.V., Williams R.T. (1959) The metabolism of cyclo[¹⁴C]hexane and its derivatives. Biochem. J. 72, 193-200.
- Encyklopedia techniki. Chemia (1966). Warszawa, Wydawnictwo Nauk.-Techn.
- Gondry R. (1972) Recherches sur la toxicite de la cyclohexylamine, de la cyclohexanone et du cyclohexanol, metabolites du cyclamate. Eur. J. Toxicol. 5, 227-238.
- Grant W.M. (1986) Toxicology of the eye. 3rd Ed. Red. Charles C. Thomas, 296 (cyt. wg CHEMINFO, 1997).
- Haworth S. i in. (1983) Environ. Mutagen. Suppl. 1, 3-39 (cyt. wg IUCLID..., 1995).
- HSDB (1997) National Library of Medicine. Bethesda, Maryland, USA.
- IUCLID Data Sheet: Cyclohexanol. ECB-Existing Chemicals (1995).
- Lake B.G. i in. (1982) Acta Pharmacol. Toxicol. 51, 217-226, (cyt. wg IUCLID..., 1995).
- Merck Index (1983) An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Tenth Ed. Merck and CO., Inc, Rahway N.J. USA, 2722.
- Międzynarodowe Karty Bezpieczeństwa Chemicznego (1983) T. IV. Cykloheksanol. Komisja Wspólnot Europejskich L-2920, Luksemburg.
- Messiha F.S., Lox C.D. (1985) Neurobehav. Toxicol. Teratol. 7, 207-208, (cyt. wg IUCLID..., 1995).
- Nelson K.W., Ege J.F., Ross M. (1943) Sensory response to certain industrial vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol. 25, 282-285 (cyt. wg ACGIH, 1996).
- Opdyke D.L.J. (1975) Cyclohexanol. Food. Cosm. Toxicol. 13, 777-782.
- Perbellini L. i in. (1981) Med. Lavoro 2, 102-107 (cyt. wg IUCLID..., 1975).
- Renwick A.G., Williams R.T. (1972) The metabolites of cyclohexylamine in man and certain animals. Biochem. J. 129, 857-867.
- Rowe V.K., McCollister S.B. (1982) Alcohols. W: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. 3rd Rev. Ed. Vol. 2c, Toxicology, 4643-4649. Red. G.D. Clayton and F.E. New York Clayton. John Wiley and Sons.
- RTECS (1997) Registry of Toxic Effect of Chemical Substances: National Institutes of Occupational Safety and Health. Cincinnati, Ohio, USA.
- Sakata M. i in. (1989) Clin. Toxicol. 27, 67-77 (cyt. wg IUCLID..., 1995).
- Sato K. i in. Al. Jpn. J. Med. Sci. Part 4. Pharmacol 3, 1-62 (cyt. wg IUCLID ..., 1995).
- Simonsen L., Midtgaard U. (1993) Criteria document for cyclohexanone. CEC. Occupational exposure limits. EUR 14219, (cyt. wg Toxline, 1990-1993).
- Smyth H.F. i in. (1962) Range-finding data: list VI. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 9, 95-97 (cyt. wg CHEMINFO).
- Timmermann H. i in. (1969) Arzneimittel-Forsch. 19, 1254-1257 (cyt. wg IUCLID..., 1995).
- TLVs and other occupational exposure values (1996) Cyclohexanol. ACGIH, Worldwide.

- Treon J.F., Crutchfield W.E., Kitzmiller K.V. (1943a) The physiological response of rabbits to cyclohexane, methylcyclohexane and certain derivatives of these compounds I. Oral administration and cutaneous application. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 199-214.
- Treon J.F., Crutchfield W.E., Kitzmiller K.V. (1943b) The physiological response of animals to cyclohexane, methylcyclohexane and certain derivatives of these compounds. II Inhalation. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 323-347. (cyt. wg IUCLID ..., 1995).
- Tyagi A. i in. (1979) *Indian J. Exp. Biol.* 17, 1305-1307, (cyt. wg IUCLID ..., 1995).
- Wakabayashi T. i in. (1991) *Acta Pathol. Jpn.* 41, 405-413. (cyt. wg IUCLID ..., 1995).
- Voronin A.P., Usol'tseva V.A. (1975) *Sovrem. Probl. Biokhim. Dykhaniya Klin. Mater. Vses. Konf., 2nd Meeting Data 1971*, vol. 1. Red. V.A. Usol'tseva, Ivanov. Gos. Med. Inst., Ivanovo, USSR, 356-359. (Chemical Abstracts 83, 1641, 1975), (cyt. wg IUCLID ..., 1995).

JERZY K. PIOTROWSKI, JADWIGA SZYMAŃSKA

Cyclohexanol

Abstract

Cyclohexanol is a colourless hygroscopic substance with an odour resembling camphor. It is obtained through oxidation of cyclohexane or catalytic hydrogenation of phenol. It is used as an intermediate product in organic industry: 95% of its production is used for the synthesis of adipic acid.

Information on the toxicity of cyclohexanol in humans is fragmentary. Acute intoxications are characterized by irritation of the skin, eyes and respiratory tract. In workers of a caprolactam producing factory exposed by inhalation for a long period nonspecific disorders were found from the autonomic nervous system.

In rabbits, single intragastric application of high doses of cyclohexanol resulted in necrosis of the internal organs. Vapours of cyclohexanol caused irritation of the eyes.

Multiple application on the skin may result in erythema and necrosis. Following administration in drinking water changes were noted in the central nervous system.

Cyclohexanol causes irritation of the upper respiratory tract. Exposure of rabbits to high concentrations ($4000 \div 5000 \text{ mg/m}^3$) may result in death of animals or degenerative changes in the brain, heart, liver and kidneys. At a concentration of 600 mg/m^3 changes were only found in the liver and kidney.

Following subcutaneous administration of cyclohexanol in a dose of 15 mg/kg/day significant reduction was noted in the mass of testicles, epididymis, seminal vesicles, prostate, as well as inhibition of spermatogenesis. Similar disorders were noted in rabbits following intragastric administration of cyclohexanol in a dose of 25 mg/kg/day for 40 days. The dose of 15 mg/kg/day was accepted as NOAEL.

When given in the diet to pregnant and non-pregnant female mice cyclohexanol caused increased lethality of the offspring or inhibition of growth.

The proposed maximum admissible concentration (MAC-TWA) for cyclohexanol is based on the toxic effects on male reproduction system in experimental animals (critical effect). In the present document the proposed value of MAC-TWA for cyclohexanol was set at 10 mg/m^3 ; also, the symbol "S" was proposed (cyclohexanol is absorbed through the skin).