

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA<sup>1</sup>  
dr DANUTA LIGOCKA<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Akademia Medyczna  
90-151 Łódź  
ul. dr. J. Muszyńskiego 1  
<sup>2</sup>Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
90-950 Łódź  
ul. św. Teresy 8

# Cykloheksen

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego\*

NDS: 300 mg/m<sup>3</sup>  
NDSCh: 900 mg/m<sup>3</sup>

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 22-24.06.1998  
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 7.04.1999

Cykloheksen jest bezbarwną cieczą o słodkawym zapachu, nie mieszącą się z wodą. Jest stosowany głównie w syntezie jako środek alkilujący oraz jako rozpuszczalnik katalizatorów podczas ekstrakcji olejów.

Zgodnie z klasyfikacją przyjętą w krajach Unii Europejskiej cykloheksen należy do grupy związków szkodliwych. Istnieją tylko nieliczne dane na temat działania toksycznego cykloheksenu u zwierząt doświadczalnych. Nie ma danych na temat działania toksycznego u ludzi. Niewiele jest również danych na temat toksyczności cykloheksenu u zwierząt doświadczalnych, które pozwoliłyby na zweryfikowanie wartości NDS.


Za podstawę obliczenia wartości NDS można byłoby przyjąć wyniki badań uzyskane w 6-miesięcznym inhalacyjnym doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach, świnkach morskich i królikach. Stężenie 2010 mg/m<sup>3</sup> spowodowało u szczurów statystycznie znaczne zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną. Skutek ten nie był obserwowany w mniejszych stężeniach. Nie obserwowano żadnych skutków u pozostałych gatunków zwierząt (świnki morskie, króliki) poddanych badaniu w tym samym eksperymencie. Ponieważ obserwowany skutek wystąpił tylko u jednego gatunku zwierząt i tylko w jednym stężeniu, nie ma podstaw do zweryfikowania istniejącej wartości NDS dla cykloheksenu. Zaproponowano więc pozostawienie bez zmian dotychczas obowiązującej wartości NDS równej 300 mg/m<sup>3</sup> i NDSCh równej 900 mg/m<sup>3</sup>. Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB.

\* Wartości normatywów obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. DzU nr 79, poz. 513.

W normie PN-86/Z-04163/02 określono metodę oznaczania stężenia cykloheksenu w powietrzu na stanowiskach pracy.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH, 1991; HSDB, 1997):

- nazwa chemiczna	cykloheksen
- wzór sumaryczny	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
- wzór strukturalny	
- numer w rejestrze CAS	110-83-8
- nazwa w rejestrze CAS	cyclohexene
- numer UN	2256
- synonimy	benzenetetrahydride; hexanaphthylene; 1,2,3,4-tetrahydrobenzen; benzene, tetrahydro-; tetrahydrobenzen.

### Właściwości fizykochemiczne:

- postać	bezbarwna ciecz o słodkawym zapachu
- masa cząsteczkowa	82,16
- temperatura topnienia	-104 °C
- temperatura wrzenia	83 °C
- gęstość	0,81 w temp. 20 °C (woda = 1)
- współczynnik refrakcji	1,4465 w temp. 20 °C
- lepkość dynamiczna	0,625 mPa·s
- gęstość par	2,83 (powietrze = 1)
- prężność pary nasyconej	0,893 hPa w temp. 20 °C (67 mmHg)
- stężenie pary nasyconej	8,8% w temp. 20 °C
- próg zapachu	0,603 mg/m <sup>3</sup>
- temperatura zapłonu	-7 °C (zamknięte naczynie)
- temperatura samozapłonu	244 °C
- współczynnik podziału oktanol/woda	log K <sub>ow</sub> = 2,86
- rozpuszczalność	nie miesza się z wodą, miesza się z alkoholem etylowym, eterem etylowym, acetonem, benzenem, tetrachlorkiem węgla i eterem naftowym
- reaktywność	podczas przechowywania związek tworzy epoksyd oraz ulega polimeryzacji; produkt handlowy zawiera stabilizator (0,01% 2,6-di-tertbutylo- <i>p</i> -krezolu)
- współczynniki przeliczeniowe	1 ppm odpowiada 3,351 mg/m <sup>3</sup> , a 1 mg/m <sup>3</sup> odpowiada 0,298 ppm w temperaturze 25 °C i pod ciśnieniem 1013 hPa.

### **Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe**

Cykloheksen jest otrzymywany w procesie katalitycznego odwodnienia cykloheksanolu w wysokiej temperaturze.

Jest stosowany jako środek alkilujący w syntezie kwasu adypinowego, kwasu maleinowego, heksahydrobenzoesowego i aldehydu heksahydrobenzoesowego. Używa się go też jako rozpuszczalnika katalizatorów podczas ekstrakcji olejów. Jest półproduktem w syntezie środków roztoczobójczych (HSDB, 1997).

Nie ma dokładnych danych o narażeniu na cykloheksen w Polsce.

### **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI**

#### **Zatrucia ostre**

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

#### **Badania epidemiologiczne**

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

### **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

#### **Toksyczność ostra**

Cykloheksen jest umiarkowanie toksyczny (HSDB, 1997), w stężeniu  $30000 \text{ mg/m}^3$  białe myszy przeżywały, podczas gdy stężenie  $45000 \text{ mg/m}^3$  i  $50000 \text{ mg/m}^3$  było śmiertelne (*Patty's ...*, 1981).

#### **Toksyczność przewlekła**

Przeprowadzono 6-miesięczne badania na szczurach (po 20 w grupie), świnkach morskich (po 10 w grupie) oraz na królikach (po 6 w grupie), które narażano drogą inhalacyjną 6 h/dzień, przez 5 dni w tygodniu w ciągu 6 miesięcy, na cykloheksen w stężeniach: 250, 500, 1000 i  $2010 \text{ mg/m}^3$ . W każdym tygodniu prowadzono kontrolę masy ciała wszystkich zwierząt. Badano podstawowe parametry hematologiczne przed eksperymentem, w trakcie oraz po jego zakończeniu. Natomiast parametry biochemiczne (glukoza, ALAT, ASPAT, cholesterol, LDH, fosfataza alkaliczna, elektrolity) oraz śledzionę i szpik kostny badano jeszcze w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu narażenia. U królików i świnek morskich nie obserwowano żadnych skutków szkodliwych. Tylko u szczurów narażanych na cykloheksen w największym stężeniu ( $2010 \text{ mg/m}^3$ ) obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie przyrostu masy ciała. Podstawowe parametry hematologiczne i biochemiczne krwi oraz śledziona i szpik kostny nie wykazywały różnic w stosunku do grupy kontrolnej. Przytoczone dane zostały opublikowane jedynie jako doniesienie zjazdowe, w postaci abstraktu (*Laham i in.*, 1976).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

### Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

### Działanie rakotwórcze

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

### Rozmieszczenie i kumulacja

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

### Metabolizm

Przeprowadzone in vitro badania metabolizmu cykloheksenu we frakcji mikrosomalnej oraz w supernatancie 9000 g wątroby szczura i królika wykazały, że zachodzi proces hydroksylacji cykloheksenu w pozycji allilowej. Powstawanie produktu, 2-cykloheksen-1-olu, wymaga obecności systemu generującego NADPH. Proces ten jest indukowany przez fenobarbital, a hamowany przez tlenek węgla (*Leibman, Oritz, 1978*).

Badania na królikach wykazały powstawanie metabolitów zawierających siarkę, co wskazuje na możliwość sprzęgania z glutationem (*Patty's ..., 1981*).

### Wydalenie

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie.

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości normatywów higienicznych ustalone dla cykloheksenu w Polsce i w innych państwach podano w tabeli 1.

**Tabela 1.**

**Wartości normatywów higienicznych cykloheksenu w poszczególnych państwach**

Państwo	NDS, mg/m <sup>3</sup>	NDSch, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Australia	1015	–	
Austria	1015	–	
Belgia	1010	–	
Dania	1015	–	
Finlandia	1015	1270	
Francja	1015	–	
Holandia	1015	–	
Niemcy	1000	2000	
Polska	300	900	
Rosja	50	–	
Szwajcaria	1015	2030	
Turcja	1050	–	
Wielka Brytania	1015	–	
USA:		–	
– ACGIH	1015	–	
– OSHA	1015	–	
– NIOSH	1015	–	10 h
Bułgaria, Kolumbia, Jordania, Korea, Nowa Zelandia, Singapur, Wietnam	1010	–	wg ACGIH

Na podstawie 6-miesięcznych badań toksyczności inhalacyjnej przeprowadzonych na zwierzętach, oraz przez analogię do cykloheksanu, ACGIH zaleca wartość TLV równą 1015 mg/m<sup>3</sup>. Wobec braku innych danych toksykologicznych nie ustalono wartości NDSCh.

OSHA przyjmuje wartość TWA za ACGIH wynoszącą 1015 mg/m<sup>3</sup>. Cykloheksen jest jednym ze 160 związków, dla których nie zmieniono normatywu higienicznego od 1989 r.

Zgodnie z obowiązującym normatywem przyjętym przez OSHA, również NIOSH ustala wartość TWA na poziomie 1015 mg/m<sup>3</sup>. Jednocześnie NIOSH ustaliła wartość IDLH (dawki stanowiącej bezpośrednio zagrożenie dla zdrowia i życia człowieka) równą 33510 mg/m<sup>3</sup>.

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Nie ma danych na temat działania toksycznego cykloheksenu na ludzi. Niewiele jest również danych na temat toksyczności cykloheksenu u zwierząt doświadczalnych, które pozwoliłyby na

zweryfikowanie wartości NDS. Za podstawę obliczenia wartości NDS można byłoby przyjąć wyniki badań uzyskane w 6-miesięcznym inhalacyjnym doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach, świnkach morskich i królikach. Stężenie 2010 mg/m<sup>3</sup> spowodowało u szczurów statystycznie znamienne zmniejszenie przyrostu masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną. Skutek ten nie był obserwowany w mniejszych stężeniach. Nie obserwowano żadnych skutków u pozostałych gatunków zwierząt (świnki morskie, króliki) poddanych badaniu w tym samym eksperymencie. Ponieważ obserwowany skutek wystąpił tylko u jednego gatunku zwierząt i tylko w jednym stężeniu, nie ma podstaw do zweryfikowania istniejącej wartości NDS dla cykloheksenu. Zaproponowano więc pozostawienie bez zmian dotychczas obowiązującej wartości NDS równej 300 mg/m<sup>3</sup> i NDSch – 900 mg/m<sup>3</sup>. Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB.

### **POTRZEBY BADAWCZE**

Należy przeprowadzić badania działania ostrego i przewlekłego cykloheksenu. Nie ma również danych epidemiologicznych i badań toksykokinetycznych.

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

*dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI  
Instytut Medycyny Pracy  
90-950 Łódź  
ul. św. Teresy 8*

#### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie.

#### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie; badania dodatkowe i specjalistyczne w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 4 lata.

#### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie; badania dodatkowe i specjalistyczne 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**

Brak danych.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Niemożliwe do ustalenia ze względu na brak danych dotyczących działania toksycznego cykloheksenu.

### PIŚMIENNICTWO

ACGIH (1991) 6th Ed. Vol. I, II, III, 362.

*Bhattacharyya PK, Ganapathy K.* (1965) *Indian J. Biochem.*, 2 (3): 137.

*Hansch C., Leo A.J.* (1985) *Medchem Project. Issue No. 26*, Claremont, CA: Pomona College.

HSDB (1997) (Hazardous Substances Data Bank) Cyclohexene, National Library, Bethesda, Maryland.

*Kopeikin N.F., Budko L.N.* (1975) *Tr Voronezh Gos. Med. Inst.*, 95: 16.

*Laham S. i in.* (1976) Inhalation toxicity of cyclohexene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 37 (1) 155-156.

*Leibman K.C., Ortiz E.* (1978) *Drug Metab. Disp.*, 6 (4): 375.

NIOSH (1984) National Occupational Exposure Survey (NOES).

NIOSH (1994) Pocket Guide to Chemical Hazards. DHHS (NIOSH) Publication No. 94-116. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 84.

*Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* (1981) Vol. 2A, 2B, 2C: Toxicology. 3rd Revised Ed. by George D. Clayton and Florence E. Clayton. New York.

RTECS (1997).

ANDRZEJ SAPOTA, DANUTA LIGOCKA

### Cyclohexene

#### Abstract

Cyclohexene is a clear liquid of sweetish odour, not mixing with water. It is mainly used in synthesis as alkylating agent and as solvent of catalysts during oils extraction. According to the European Union classification, cyclohexene belongs to the group of harmful compounds. There are only sparse data concerning cyclohexene toxic action in experimental animals. There is lack of data on its toxic effect on humans. Furthermore, not much is known on cyclohexene toxicity in experimental animals. These data would allow to verify MAC values. The results of investigations obtained after a 6-month inhaling experiment on rats, guinea pigs and rabbits could be accepted as the base for MAC value calculation. The concentration of 2010 mg/m<sup>3</sup> caused in rats statistically significant decrease of body mass in comparison with the control group. This effect was not observed at lower concentrations. No effect was observed in other animal species (guinea pigs, rabbits) subjected to the same experiment. As that effect was observed only in one animal species and only at one concentration, there is no basis for the verification of MAC value for cyclohexene.

Thus, the so far valid MAC-TWA value 300 mg/m<sup>3</sup> and MAC-STEL – 900 mg/m<sup>3</sup> were suggested to be left without change.

There is no basis for BEI value determination.