

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI
dr CZESŁAW ORŁOWSKI
Akademia Medyczna
90-151 Łódź
ul. dr J. Muszyńskiego 1

Cykloheksanon

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 40 mg/m³

NDSch: 80 mg/m³

NDSP: –

DSB: 5,0 mg cykloheksanolu/g kreatyniny w moczu

Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

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

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 12.09.1998

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 7.04.1999

Cykloheksanon jest bezbarwną, oleistą cieczą o zapachu przypominającym zapach acetonu i pieprzu z miętą. Jest otrzymywany w reakcji utleniania cykloheksanu lub odwodornienia fenolu. Około 95% jego produkcji wykorzystuje się do wytwarzania nylonu.

Dane na temat toksyczności u ludzi są fragmentaryczne. Narażenie ostre charakteryzuje się drażniącym działaniem na oczy, nos i gardło. U dwóch osób stwierdzono senność i choroby nerek, jednakże osoby te były narażone także na inne związki. W grupie osób zatrudnionych ponad 5 lat stwierdzono zaburzenia czynności wątroby.

W wypadku zwierząt cykloheksanon charakteryzuje się stosunkowo małą toksycznością ostrą (LD₅₀ po podaniu dożołądkowym wynosi ok. 2 g/kg). Stwierdzano wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (narkoza), działanie drażniące na oczy i skórę. Przy wielokrotnym podawaniu stwierdzano wpływ na OUN, wątrobę, nerki oraz działanie drażniące na spojówkę.

Wyniki uzyskane tylko w jednym badaniu nad działaniem rakotwórczym są niejednoznaczne. IARC zaklasyfikował cykloheksanon do grupy 3. Wykazano działanie mutagenne i genotoksyczne związku. Nie stwierdzono działania teratogenne, obserwowano jednak działanie embriotoksyczne i wpływ na rozrodczość.

Cykloheksanon dobrze wchłania się przez skórę, drogi oddechowe i z przewodu pokarmowego. Główny szlak metaboliczny prowadzi do cykloheksanolu, który po sprzęgnięciu z kwasem glukuronowym jest wydalany z moczem. Stwierdzono wysoką korelację między stężeniem cykloheksanonu na stanowisku pracy a stężeniem cykloheksanolu w moczu.

* Wartości normatywów obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 2 stycznia 2001 r. DzU nr 4, poz. 36.

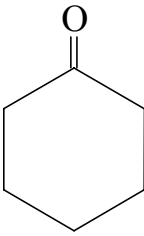
W normie PN-76/Z-04087 określono metodę oznaczania stężenia cykloheksanonu w powietrzu na stanowiskach pracy.

Za podstawę proponowanej wartości NDS dla cykloheksanonu przyjęto skutki odległe, głównie wpływ tego związku na rozrodczość. Po narażeniu drogą inhalacyjną na cykloheksanon w stężeniu 2600 mg/m^3 , w okresie 9.÷16. dnia ciąży stwierdzono zmniejszenie masy ciała zarówno u samic jak i płodów. Uzyskaną z tego doświadczenia wartość 2600 mg/m^3 przyjęto za LOAEL.

Wartość NDS cykloheksanonu zaproponowana na podstawie przedstawionego efektu wynosi 40 mg/m^3 , a wartość NDSC_h – 80 mg/m^3 . Proponuje się oznaczyć związek na liście literami „Sk”. Zaproponowano również przyjęcie wartości DSB równej $5,0 \text{ mg}$ cykloheksanolu/g kreatyniny w moczu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (CHEMINFO, 1997; HSDB, 1997; RTECS, 1997):

– nazwa chemiczna	cykloheksanon
– wzór sumaryczny	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$
– wzór strukturalny	
– numer w rejestrze CAS	108-94-1
– numer w rejestrze EINECS/ELINCS	203-631-1
– numery w bazach danych	RTECS – GW1050000 CHEMINFO – 52 HSDB –186
– synonimy	cyclohexanone; anone; cyclohexyl ketone; hexanon; ketoexamethylene; nadone; pimelic ketone; pimelin ketone; sextone

Właściwości fizykochemiczne (CHEMINFO, 1997; HSDB, 1997; RTECS, 1997):

– postać	oleista ciecz, bezbarwna do bladożółtej, o zapachu przypominającym zapach acetonu i pieprzu z miętą
– masa cząsteczkowa	98,14
– temperatura wrzenia	$155,6 \div 157 \text{ }^\circ\text{C}$
– temperatura topnienia	od $-26 \text{ }^\circ\text{C}$ do $-47 \text{ }^\circ\text{C}$, w zależności od źródła
– lepkość	$2,2 \text{ cP}$ w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$
– gęstość par	3,38 (powietrze = 1)
– prężność par	$0,53 \text{ kPa}$ w temp. $20 \text{ }^\circ\text{C}$; $0,69 \text{ kPa}$ w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$
– stężenie pary nasyconej	21056 mg/m^3 (5264 ppm), (0,53%) w temp. $20 \text{ }^\circ\text{C}$ 27360 mg/m^3 (6840 ppm), (0,68%) w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$
– szybkość parowania	0,29 (octan butylu = 1); 40,6 (eter = 1)

– współczynnik podziału oktanol/woda	$\log P = 0,81$
– gęstość	$0,948 \text{ g/cm}^3$ w temp. $20 \text{ }^\circ\text{C}$
– rozpuszczalność (w temp. $20 \text{ }^\circ\text{C}$)	$2,3 \text{ g/100 g}$ w wodzie; rozpuszcza się we wszystkich proporcjach w większości rozpuszczalników organicznych, jak metanol, etanol, aceton, benzen
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$)	$1 \text{ ppm} = 4,0 \text{ mg/m}^3$ $1 \text{ mg/m}^3 = 0,25 \text{ ppm}$.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe (IARC, 1989)

Jest kilka metod otrzymywania cykloheksanonu. Głównie wykorzystuje się reakcje katalitycznego utleniania cykloheksanu, w których otrzymuje się mieszaninę cykloheksanol/cykloheksanon („olej K-A”). Mieszanina ta jest używana w dalszej reakcji do otrzymywania kwasu adypinowego i heksametylenodiaminy, składników pośrednich w produkcji nylonu 66. Czysty cykloheksanon można otrzymać z dużą wydajnością przez destylację lub przez katalityczne odwodornienie cykloheksanolu.

Inna metoda otrzymywania cykloheksanonu opiera się na uwodornieniu fenolu. Tak otrzymany cykloheksanon jest dalej używany do wytwarzania oksymu cykloheksanonu, produktu pośredniego do otrzymywania kaprolaktamu, ważnego składnika w produkcji nylonu 6.

Wykorzystanie cykloheksanonu jest związane przede wszystkim z wytwarzaniem nylonu (ok. 95%). Ponadto związku tego używa się jako niskolotnej cieczy, wrzącej w wysokiej temperaturze. Jest też stosowany jako rozpuszczalnik dla insektycydów, farb do drewna, zmywaczy farb i lakierów, wywabiaczy plam oraz naturalnych i syntetycznych żywic i lakierów; jako dodatek do detergentów, odłuszczaczy metali, a także m.in. jako dodatek do paliwa lotniczego. Cykloheksanon jest ponadto wykorzystywany jako monomer w produkcji żywic cykloheksanonowych, PVC i jego kopolimerów oraz polimerów estru metakrylowego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Opisano dwa przypadki występowania efektów zdrowotnych (senność i choroby nerek) u osób narażonych zawodowo na cykloheksanon, jednakże pracownicy ci narażeni byli także na inne związki chemiczne. Ponadto liczba badanych osób była niewielka (CHEMINFO, 1997).

Ekspozycja na cykloheksanon o stężeniu 25 ppm (100 mg/m^3) nie dawała uczucia dyskomfortu u większości osób. Gdy stężenie wynosiło 50 ppm (200 mg/m^3), cykloheksanon działał drażniąco, głównie na gardło. Przy stężeniu równym 75 ppm (300 mg/m^3) stwierdzano bardziej wyraźne działanie drażniące na oczy, nos i gardło (ACGIH, 1996).

Badania epidemiologiczne

U 100 pracowników narażonych na cykloheksanon inhalacyjnie podczas produkcji kaprolaktamu ($3,7 \text{ mg/m}^3$) oraz przez skórę dłoni (10^{-4} mg/cm^2) nie stwierdzono zmian w układzie nerwowym, oddechowym oraz we krwi. W grupie osób zatrudnionych ponad pięć lat, w wie-

ku 30-39 lat, stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności wątroby ($p < 0,05$), (wzrost poziomu bilirubiny i cholinesterazy), (Bierieznik, 1984).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

LD₅₀ (dożołądkowo) u samców i samic szczurów wynosi 1800 mg/kg, a 2070 mg/kg i 2110 mg/kg odpowiednio u samców i samic myszy. Dootrzewnowo LD₅₀ u samców szczurów wynosi 1130 mg/kg i 1230 mg/kg u samców myszy (tab. 1). Przy obydwu drogach podania cykloheksanon wywoływał narkozę i śmierć wskutek depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy i zatrzymania oddechu. U myszy badaniem sekcijnym stwierdzano przekrwienie jelit oraz otrzewnej, sugerujące działanie drażniące (Gupta i in., 1979).

Tabela 1.

Dane o toksyczności ostrej cykloheksanonu (Gupta i in., 1979)

Gatunek zwierzęcia	Płeć	Liczba zwierząt w grupie	Droga narażenia	LD ₅₀ g/kg	95% przedział ufności
Mysz	M	10	dootrzewnowo	1,23 (K)	1,12÷1,35
	M	10	dożołądkowo	2,07 (K)	1,83÷2,38
	F	10	dożołądkowo	2,11 (K)	2,02÷2,34
Szczur	M	4	dootrzewnowo	1,13 (W)	0,91÷1,39
	M	4	dożołądkowo	1,80 (W)	1,58÷2,05
	F	4	dożołądkowo	1,80 (W)	1,47÷2,20
Królik	M	3	dootrzewnowo	1,54 (W)	1,00÷2,37
Świnka morska	M	3	dootrzewnowo	0,93 (W)	0,61÷1,42

Obliczenia: (K) = metodą Kärbera; (W) = metodą Weila.

LC₅₀ (inhalacyjne, szczur, 4 h) = 10556 mg/m³ (2639 ppm).

LD₅₀ (na skórę, królik) = 950 mg/kg (CHEMINFO, 1997).

Naniesienie na skórę 0,2 ml nierozcieńczonego cykloheksanonu powoduje wyraźne działanie drażniące, utrzymujące się przez 6 dni. Roztwór 24,8-procentowy i 49,5-procentowy powoduje odpowiednio słabe i umiarkowane działanie drażniące, utrzymujące się przez 72 h, natomiast dla roztworu 12,4-procentowego działanie to jest nieznaczne i zanika po 24 h (CHEMINFO, 1997).

Nierozcieńczony cykloheksanon wprowadzony do worka spojówkowego królika wykazywał wyraźne działanie drażniące oraz uszkadzał rogówkę (ACGIH, 1996). Brak działania drażniącego lub słabe działanie na oczy stwierdzono u królików dla rozcieńczonego roztworu (5-10%), (CHEMINFO, 1997).

De Ceaurriz i in. (1983) badali wpływ 13 związków alifatycznych i aromatycznych na aktywność ruchową u samców myszy. Zwierzęta (po 10 w grupie) narażano inhalacyjnie przez okres 4 h na różne stężenia cykloheksanonu: 736, 1020, 1128, 1336, 2308 mg/m³. Następnie, po zanurzeniu myszy w wodzie, przez 3 min mierzono czas trwania zwierząt w bezruchu (brak aktywności ruchowej) w stosunku do grupy kontrolnej*. Dla stężenia równego

* test Porsolta i in., (1978), Eur. J. Pharmacol. 47, 379-391.

736 mg/m³ czas ten wynosił 63 s (kontrola – 79 s), natomiast dla stężenia 2308 mg/m³ – 16 s (kontrola – 86 s). Skrócenie czasu bezruchu w stosunku do grupy kontrolnej, wyrażone procentowo, wynosiło dla kolejnych dawek odpowiednio: -20%, -36%, -47%, -61%, -81%; oprócz najmniejszego stężenia we wszystkich grupach różnica między grupą kontrolną była statystycznie istotna ($p < 0,05$). Autorzy wyznaczyli stężenie cykloheksanonu wywołujące po 4-godzinnej ekspozycji skrócenie czasu bezruchu (ang. *decrease in immobility*) o 50% – ID₅₀ = 308 ppm (1332 mg/m³). Dla porównania wartość ID₅₀ dla innych związków badanych przez autorów cytowanej pracy wynosiła: chlorek benzylu – 15 ppm, keton diizobutyłowy – 310 ppm, styren – 549 ppm, alkohol butylowy – 617 ppm, tetrachloroetylen – 713 ppm, chlorobenzen – 804 ppm, toluen – 915 ppm, *o*-ksylen – 1127 ppm, octan izopropylu – 1605 ppm, 1,2-dichloroetylen – 1983 ppm, metyloetyloketon – 2065 ppm, 1,1,1-trichloroetan – 2729 ppm. Autorzy uzyskali wysoką korelację ($r = 0,93$) między wyznaczonymi wartościami ID₅₀ a odpowiednimi wartościami normatywów higienicznych ustalonych przez ACGIH (*de Ceauriz i in.*, 1983).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Są dane wskazujące, że występuje kumulacja efektów toksycznych cykloheksanonu. Gdy związek ten podawano dootrzewnowo 5 razy na tydzień, po tygodniu wartość LD₅₀ wynosiła $1/3 \div 1/4$, a po 10 tygodniach podawania ok. $1/10$ wartości LD₅₀ uzyskanej w ekspozycji jednorazowej (*Gupta i in.*, 1979).

Działanie uczulające badano na świnkach morskich. Testem GPMT (ang. *guinea pig maximization test*) uzyskano wynik negatywny (CHEMINFO, 1997).

Króliki narażano inhalacyjnie na cykloheksanon o stężeniu ok. 12000 mg/m³ przez 6 h na dzień, 5 dni na tydzień, w ciągu 3 tygodni oraz $1200 \div 5560$ mg/m³ przez 10 tygodni. W wypadku największego stężenia stwierdzono działanie narkotyczne, zaburzenia koordynacji oraz śmierć 2/4 zwierząt. Słabe działanie drażniące na spojówki obserwowano przy stężeniu $1200 \div 3000$ mg/m³. Nie zaobserwowano efektów toksycznych, gdy stężenie wynosiło 750 mg/m³ (*Treon i in.*, 1943).

U szczurów otrzymujących dootrzewnowe iniekcje 200 mg/kg, 2 razy na dzień, 5 dni na tydzień, przez 13 tygodni, badaniem elektrofizjologicznym i neuropatologicznym nie stwierdzono zmian w obwodowym układzie nerwowym (IARC, 1989).

Psy, po dożylnym podawaniu cykloheksanonu w dawce ok. 280 mg/kg/dzień, przez 18-21 dni, były w stanie agonalnym. U zwierząt stwierdzono skutki w ośrodkowym układzie nerwowym oraz działanie toksyczne na wątrobę i nerki. Nie stwierdzono zmian w masie ciała (*Koefler i in.*, 1981).

U szczurów po dożylnym podawaniu 50 mg/kg lub 100 mg/kg, przez 28 kolejnych dni, nie stwierdzono znaczącej toksyczności w obrazie oftalmologicznym i hematologicznym, zmian biochemicznych, a także histopatologicznych (*Greener i in.*, 1982). Jednakże, gdy świnkom morskim i królikom podawano dożylnie cykloheksanon w dawce 0,5 lub 5 mg/kg bądź 0,5 ml podskórnym, 3 razy na tydzień przez 3 kolejne tygodnie, stwierdzano zmiany w soczewce w postaci wakuolizacji podtorebkowej w jej przedniej części, we wszystkich grupach świnek morskich; zmian takich nie stwierdzono natomiast u królików (*Greener i Youkilis*, 1984).

Myszom podawano cykloheksanon z wodą do picia ($400 \div 47000$ mg/l) przez 13 tygodni. Przy największej dawce w czasie eksperymentu padło 2/3 samców i 1/3 samic. W grupie, której podano cykloheksanon w stężeniu 34000 mg/l, padł jeden samiec; u pozostałych zwierząt stwierdzono 15÷24-procentowy spadek przyrostu masy ciała. Gdy stężenie wynosiło 47000 mg/l, u części zwierząt stwierdzono ogniskową nekrozę wątroby i hyperplazję grasicy.

Zmiany patologiczne na skutek mniejszych dawek były minimalne (*Lijinsky i Kovatch*, 1986; cyt. wg IARC, 1989).

W tej samej pracy, cytowanej przez inne źródło, cykloheksanon podawano przez 2 lata z wodą do picia (po 52 zwierzęta w każdej grupie): szczurom (samice i samce) w stężeniu 3300 mg/l lub 6500 mg/l (ppm); samcom myszy w stężeniu 6500 mg/l lub 13000 mg/l, a samicom w stężeniu 6500, 13000 lub 25000 mg/l. Przyrost masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej dla mniejszych stężeń był porównywalny, natomiast dla wszystkich większych stężeń stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała. U samic myszy (13000 lub 25000 mg/l) oraz u samców (13000 mg/l) stwierdzono wzrost śmiertelności (50% samic otrzymujących cykloheksanon w stężeniu 25000 mg/l przeżyło rok), (*Lijinsky i Kovatch*, 1986; cyt. wg IRIS, 1997).

Badania nad podprzewleklą toksycznością cykloheksanonu prowadzono w National Cancer Institute. Cykloheksanon podawano z wodą do picia (v/v): myszom przez okres 95 dni w stężeniu: 0; 425; 2400; 7000; 14000; 26000; 36000 lub 50000 mg/l (ppm) oraz szczurom przez 175 dni w stężeniu: 0; 200; 425; 850; 1700; 3500; 5000 lub 7000 mg/l. U szczurów ubytek masy ciała stwierdzono u obydwu płci przy stężeniu 7000 mg/l. U myszy stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała samców dla stężenia ≥ 14000 mg/l, a samic dla stężenia ≥ 36000 mg/l, oraz u obydwu płci podwyższoną śmiertelność przy stężeniu 50000 mg/l (IRIS, 1997).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze

Cykloheksanon podawano z wodą do picia szczurom F344 oraz myszom F1 przez okres 2 lat. Maksymalne tolerowane stężenia dla szczurów wynosiło 6500 mg/l (ppm), natomiast dla samic myszy 25000 mg/l i 13000 mg/l dla samców. Dodatkowa grupa samic myszy otrzymywała 6500 mg/l. U szczurów cykloheksanon w stężeniu 6500 mg/l nie wpływał na przeżycie zwierząt. Stwierdzono dużą liczbę nowotworów dla stężenia 3300 mg/l. Istotną różnicę w stosunku do grupy kontrolnej stwierdzono w wypadku gruczolaków kory nadnerczy u samców szczurów, gdy stężenie wynosiło 3300 mg/l, jednakże ten typ nowotworu nie może być brany pod uwagę u szczurów F344. Z badania histopatologicznego wynika, że najbardziej istotne zmiany obejmowały zaburzenia proliferacji w wątrobie i płucach. U myszy, którym podano 6500 mg/l, stwierdzono wzrost częstości występowania chłoniaków złośliwych u samic oraz nowotworów wątroby (*hepatocellular neoplasms*) u samców (*Lijinsky i Kovatch*, 1986; cyt. wg HSDB).

Ze względu na brak zależności dawka-odpowiedź, rodzaj nowotworów stwierdzanych w omawianej pracy oraz brak innych badań, IARC (1989) zaklasyfikował cykloheksanon do grupy 3 (czynnik nie może być klasyfikowany pod względem działania rakotwórczego dla ludzi), obejmującej czynniki, które nie mogą być zaliczone do żadnej innej grupy.

Działanie mutagenne, genotoksyczne i klastogenne

Działanie mutagenne cykloheksanonu stwierdzano u *Bacillus subtilis* (mutacje pierwotne, ang. *forward mutation*) oraz u *Salmonella typhimurium* (mutacje powrotne, ang. *reverse mutation*). W teście Amesa największą liczbę rewertantów stwierdzono u *S. typhimurium*, szczepu TA98 (ACGIH, 1996). W innym badaniu cykloheksanon nie wywoływał działania mutagennego u *S. typhimurium* (IARC, 1989).

Negatywne wyniki dotyczące działania mutagennego cykloheksanonu in vivo otrzymano w trzech testach (test dominującej mutacji letalnej u samców szczurów; badanie morfologiczne spermy u samców myszy; badanie cytologiczne szpiku kostnego u szczurów) u zwierząt eksponowanych inhalacyjnie na stężenie 200 mg/m³ lub 1600 mg/m³ (CHEMINFO, 1997).

Roztwór cykloheksanonu o stężeniu 0,005÷0,1 mg/l wywoływał aberracje chromosomowe w ludzkich limfocytach; obserwowano również 2÷4-krotnie więcej pęknięć pojedynczych włókien chromatyny w porównaniu z limfocytami kontrolnymi (IARC, 1989).

W teście na mutacje recesywne związane z płcią u *Drosophila melanogaster* uzyskano negatywny wynik (EPA, 1990).

Indukcję zaburzeń chromosomalnych w komórkach szpiku u samców szczura (*Rattus norvegicus*) obserwowano po 6, 24 i 48 h od podskórnych 3-krotnych iniekcji 3 dawek cykloheksanonu: 0,1; 0,5 i 1,0 g/kg (maksymalna tolerowana dawka). Liczba zaburzeń rosła z dawką, natomiast malała w czasie. Stwierdzano: delecję, pęknięcia chromatyd, atenuację, wymianę chromatyd i poliploidy (IARC, 1989).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Samice szczurów (po 26 w grupie) narażano inhalacyjnie przez 6 h na dzień w okresie 9.÷16. dnia ciąży, na cykloheksanon w stężeniu 0; 1200; 2600 i 4200 mg/m³. Gdy stężenie było największe, stwierdzono istotne zmniejszenie masy ciała zarówno u samic jak i płodów. Poza tym, u płodów nie stwierdzono zewnętrznych, wewnętrznych ani kostnych objawów działania teratogennego (EPA, 1984a).

Samice myszy (po 30 w grupie) narażano inhalacyjnie przez 6 h na dzień w okresie 9.÷17. dnia ciąży na cykloheksanon w stężeniu 0 i 4200 mg/m³. U samic stwierdzono istotną różnicę w masie i przyroście masy ciała, liczbie implantacji w macicy i liczbie żywych płodów; natomiast u płodów ubytek masy ciała. Nie stwierdzono zewnętrznych ani kostnych objawów działania teratogennego. W porównaniu z grupą kontrolną, istotne różnice stwierdzono w wypadku działania teratogennego na narządy wewnętrzne (ang. *visceral malformation*), jakkolwiek ze względu na ich naturę, autorzy przypuszczają, że nie są one wynikiem działania cykloheksanonu (EPA, 1984b).

Wpływ cykloheksanonu na rozrodczość badano u szczurów Sprague-Dawley albino w eksperymencie dwupokoleniowym (po 30 zwierząt w grupie płć/pokolenie, stężenie). Zwierzęta narażano inhalacyjnie na stężenia: 0; 1000; 2000; 4000 mg/m³ (pokolenie F0) lub 5600 mg/m³ (pokolenie F1) przez 6 h na dzień, przez 2 kolejne pokolenia. Dla największego stężenia stwierdzono w pokoleniu F1 skrócenie czasu życia, u samców ponadto ubytek masy ciała, zdolności do zapłodnienia, a także mniejszą liczebność potomstwa (pokolenie F2) ze zmniejszoną masą ciała i krótszym czasem życia. Gdy u samców F1 zaprzestano ekspozycji na dwa dni przed skojarzeniem, wymienione efekty były odwracalne (EPA, 1986).

Samicom myszy cykloheksanon podawano z dietą zawierającą 1% tego związku (ok. 1300 mg/kg/dzień) przez okres ciąży i karmienia. Stwierdzono wzrost śmiertelności u potomstwa w okresie pierwszych 21 dni (Gondry, 1973).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Cykloheksanon dobrze wchłania się przez skórę, drogi oddechowe i z przewodu pokarmowego (Simonsen i Midtgaard, 1993). Bliższe dane nie były dostępne dla autorów opracowania.

Cykloheksanon podawano królikom dożołądkowo w jednorazowej dawce 480 mg/kg m.c. Maksymalne stężenie cykloheksanonu w osoczu (C_{\max}) wynosiło 100 $\mu\text{g/ml}$ po czasie (T_{\max}) 15 min. Stałe kinetyczne (model jednoprzędziałowy) dla fazy narastania i zaniku wynosiły odpowiednio: $k_a = 23,9 \text{ h}^{-1}$ i $k_e = 0,52 \text{ h}^{-1}$. Dla metabolitu, cykloheksanolu, odpowiednie wartości wynosiły: $C_{\max} = 200 \mu\text{g/ml}$ i $T_{\max} = 3 \text{ h}$. Zanik cykloheksanolu w osoczu opisuje kinetyka zerowego rzędu; po 10 h od podania stężenie cykloheksanolu w osoczu wynosiło 20 $\mu\text{g/ml}$ (Sakata i in., 1993).

Gdy królikom podawano cykloheksanol (dożołądkowo) w dawce 480 mg/kg, uzyskano niemal identyczny przebieg zmian w czasie stężeń (w osoczu) cykloheksanonu ($C_{\max} = 60 \mu\text{g/ml}$) i cykloheksanolu ($C_{\max} = 160 \mu\text{g/ml}$). Na podstawie tych danych autorzy cytowanej pracy konkludują, że w przypadku podania dożołądkowego całkowite wchłonięcie obydwu związków z przewodu pokarmowego następuje w czasie pierwszych 3 h; natomiast w osoczu utrzymywany jest stan równowagi cykloheksanon : cykloheksanol w przedziale od 1 : 6 do 1 : 8 (Sakata i in., 1993).

Rozmieszczenie

Ograniczone dane wskazują, że cykloheksanon ulega w ustroju rozmieszczeniu we wszystkich przedziałach (Simonsen i Midtgaard, 1993).

Metabolizm

Sakata i in. (1993) cytują własną publikację, niedostępną dla autorów tego opracowania, opisującą przypadek zatrucia ciekłym cementem, zawierającym jako główny składnik cykloheksanon oraz w mniejszych ilościach aceton i metyloetyloketon. Ponadto zatruta osoba spożyła alkohol (sake).

U zatrutej osoby stężenie cykloheksanonu we krwi było bardzo małe, natomiast duże stężenie metabolitu (cykloheksanolu) stwierdzono w osoczu i moczu (Sakata i in., 1989).

Oprócz cykloheksanolu, jako metabolity cykloheksanonu zidentyfikowano cykloheksanodiole (Simonsen i Midtgaard, 1993).

Na podstawie dostępnych danych można wyciągnąć wniosek, że główny szlak metaboliczny prowadzi do cykloheksanolu, który następnie ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym (patrz: „Wchłanianie”, „Wydalenie” oraz „Działanie łączne”).

Wydalenie

Ong i in. (1991) u 59 pracowników narażonych na cykloheksanon oznaczali metodą chromatografii gazowej stężenie cykloheksanonu w powietrzu wydechowym (w czasie do 10 min po zakończeniu zmiany roboczej) oraz cykloheksanolu w moczu (po kwaśnej hydrolizie). Ponadto oznaczano stężenie cykloheksanonu w powietrzu (indywidualne dozymetry), które wahało się od 0,4 mg/m^3 do 148 mg/m^3 (0,1 do 36 ppm), (TWA, 8 h) i wynosiło średnio 36 mg/m^3 (9,0 ppm). Średnie wartości pozostałych mierzonych stężeń wynosiły: cykloheksanonu w wydychanym powietrzu – 4,4 mg/m^3 (1,1 ppm); cykloheksanolu w moczu – 15,3 mg/l lub 13,7 mg/l (skorygowane na gęstość właściwą moczu 1,018) lub 9,0 mg/g kreatyniny. Stężenie cykloheksanonu w powietrzu wydechowym skorelowane było ze stężeniem cykloheksanonu w powietrzu na stanowisku pracy ($P_{\text{wydech}} [\text{ppm}] = -1,27 + 0,26 \cdot P_{\text{zakł}} [\text{ppm}]$; $r = 0,51$), jakkolwiek w indywidualnych przypadkach stwierdzano znaczne rozbieżności między warto-

ścią eksperymentalną i teoretyczną. Przy ponownym pobraniu powietrza wydechowego po 30 min od zakończenia zmiany roboczej stężenie cykloheksanonu w powietrzu wydechowym było ok. 20% mniejsze, co wskazuje na jego dość szybki metabolizm w ustroju.

Stężenie cykloheksanolu w moczu było silnie skorelowane ze stężeniem cykloheksanonu w środowisku pracy, a najwyższą korelację otrzymano, gdy wyniki dla moczu wyrażano w mg/g kreatyniny (Ong i in., 1991). Wartości NDS przyjętej przez ACGIH, wynoszącej 100 mg/m³, odpowiada stężenie cykloheksanolu w moczu równe 23,3 mg/g kreatyniny. Dane te umożliwiają wyznaczenie wartości DSB dla zadanej wartości NDS (Ong i in., 1991).

U królików ok. 66% (51÷86%) podanej dożołądkowo dawki (248 mg/kg) wydalą się w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym. U psów, po podawaniu dożylnym cykloheksanonu w dawce 248 mg/kg/dzień przez 18÷21 dni, 74÷100% podanej dawki było metabolizowane do cykloheksanolu; ok. 60% dawki wydalano się w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym (ACGIH, 1996).

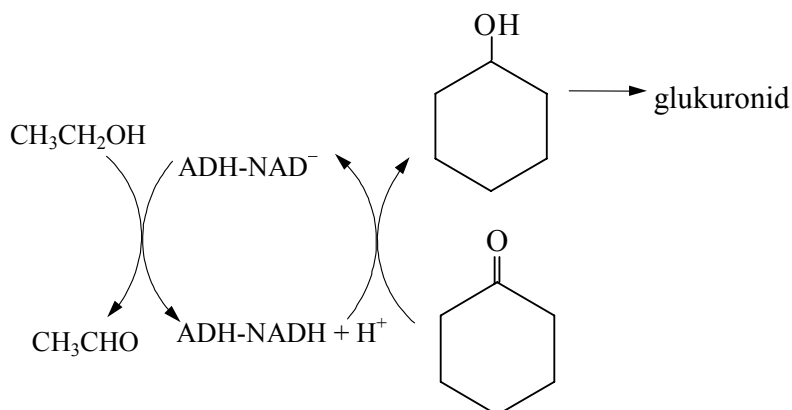
Dostępne są także dane o wydalaniu metabolitów cykloheksanonu z żółcią (Simonsen i Midtgaard, 1993).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie brak danych na temat mechanizmu działania toksycznego.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Sakata i in. (1993), ze względu na udział dehydrogenazy alkoholowej (ADH) w metabolizmie cykloheksanonu, badali wpływ łącznego podania etanolu i cykloheksanonu (króliki, dożołądkowo). W porównaniu z podawaniem samego cykloheksanonu, etanol powodował obniżenie stężenia cykloheksanonu i wzrost stężenia cykloheksanolu w osoczu. Łączne podanie cykloheksanonu i etanolu powodowało szybszy metabolizm obydwu związków w porównaniu z sytuacją, gdy podawano je oddzielnie. Autorzy sugerują, że może to być wynikiem wzrostu poziomu odpowiednich kompleksów: ADH-NADH i ADH-NAD wg zaproponowanego schematu:



ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Dostępne dane opisane w rozdziałach „Działanie toksyczne na zwierzęta” i „Odległe skutki działania toksycznego” zgrupowano w tabelach 1 i 2. Najwięcej danych uzyskano dla szczurów i myszy. Najczęściej opisywanym skutkiem jest ubytek masy ciała lub spadek jej przyrostu. Z danych zamieszczonych w tabeli 2 na uwagę zasługują duże różnice międzygatunkowe: najmniej wrażliwe na toksyczne działanie cykloheksanonu są myszy, a w porównaniu z samicami – samce są bardziej wrażliwe. Należy dodać, że najczulszym skutkiem, który wystąpił u jednego gatunku (świnki morskie), okazały się zmiany w soczewce oka.

Tabela 2.

Zależność efektu toksycznego od poziomu narażenia

Gatunek zwierzęcia	Droga podania stężenie dawka, mg/kg/dzień	Czas narażenia	Skutek	Pśmiennictwo
Mysz	dożołądkowo woda do picia 34 000 mg/l ≈ 5000 ^b	13 tyg.	padł 1 samiec, u pozostałych 15÷24- proc. spadek przyrostu masy ciała	<i>Lijinsky</i> i <i>Kovatch</i> , 1986
Mysz, samce ^a	dożołądkowo woda do picia 14000 mg/l ≈ 2000 ^b	95 dni	zmniejszenie przyrostu masy ciała (NOAEL = 7000 mg/l)	IRIS, 1997
Mysz, samice	dożołądkowo, 1% diety – ≈ 1300	okres ciąży i karmienia	wzrost śmiertelności u potomstwa w okresie pierwszych 21 dni	<i>Gandry</i> , 1972
Szczur	dożołądkowo woda do picia 7000 mg/l ≈ 1000 ^b	175 dni	zmniejszenie masy ciała u obydwu płci	IRIS, 1997
Szczur, obie płcie	dożołądkowo woda do picia 6500 mg/l ≈ 910 ^c	2 lata	zmniejszenie przyrostu masy ciała (NOAEL = 3300 mg/l)	<i>Lijinsky</i> i <i>Kovatch</i> , 1986
Szczur, samice	inhalacyjnie 4200 mg/m ³ ≈ 552 ^d	6 h/dzień 9.-16. dzień cięży	zmniejszenie masy ciała u samic i płodów (NOAEL = 2600 mg/m ³)	EPA, 1984b
Pies	dożylnie 280 mg/kg 280	18-21 dni	zwierzęta w stanie ago- nalnym; wpływ na OUN, wątrobę i nerki	<i>Koefler</i> i in., 1981
Szczur	dożylnie 200 mg/kg 400	2 razy/dzień 5 razy/tydz. przez 13 tyg.	NOAEL brak zmian w obwodo- wym układzie nerwo- wym	IARC, 1989

cd. tab. 2

Gatunek zwierzęcia	Droga podania stężenie dawka, mg/kg/dzień	Czas narażenia	Skutek	Pśmiennictwo
Mysz, samce	inhalacyjnie 1020 mg/m ³ ≈ 306 ^d	jednoro- wo 4 h	LOAEL zmiany behawioralne (skrócenie czasu trwania w bezruchu)	<i>de Ceaurriz</i> i in., 1983
Królik	inhalacyjnie 1200 mg/m ³ ≈ 104 ^d	6 h/dzień 5 dni/tydz. przez 3 tyg.	słabe działanie drażniące na spojówki (NOAEL = 750 mg/m ³)	<i>Treon</i> i in., 1943
Szczur	dożylnie 100 mg/kg 100	28 dni	NOAEL (brak zmian oftalmologicznych, he- matologicznych, bio- chemicznych i histopato- logicznych)	<i>Greener</i> i in., 1982
Świnka morska	dożylnie 0,5 mg/kg 0,5	3 razy/tydz. przez 3 tyg.	zmiany w soczewce oka; u podobnie narażanych królików zmian takich nie stwierdzono	<i>Greener i Yo- ukilis</i> , 1984

^a u podobnie narażanych samic LOAEL = 36000 mg/l; NOAEL = 26000 mg/l.

^b dokonano podobnych przeliczeń jak autorzy bazy IRIS, przyjmując, że stosunek masa ciała/spożycie wody jest taki sam u szczurów i myszy.

^c przeliczone przez autorów bazy IRIS (masa ciała = 0,35 kg; spożycie wody = 49 ml/dzień).

^d w przeliczeniach przyjęto:

- królik: masa ciała = 2,5 kg; wentylacja płuc = 600 ml/min
- szczur: masa ciała = 0,2 kg; wentylacja płuc = 73 ml/min
- mysz: masa ciała = 0,02 kg; wentylacja płuc = 25 ml/min (*Zasady...*, 1986)
- retencja w płucach = 100%.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartości NDS obowiązujące w różnych państwach zamieszczono w tabeli 3.

Podstawą wartości NDS przyjętej przez ACGIH (100 mg/m³) jest zminimalizowanie działania drażniącego przy jednoczesnym istotnym zróżnicowaniu w stosunku do stężenia równego 760 mg/m³, przy którym występują zmiany w wątrobie i nerkach u królików. Dane te pochodzą od *Treona* i in., z 1943 r. Wartości NDS przyjęte przez inne kraje (100 lub 200 mg/m³) zostały prawdopodobnie ustalone na tej samej podstawie. Wartość NDS obowiązująca w Unii Europejskiej wynosi 40,8 mg/m³, a wartość NDSch – 81,6 mg/m³ (*Occupational...*, 1998). Ustalając wartość NDS, uwzględniono nowsze badania, a zwłaszcza działanie mutagenne, genotoksyczne i wpływ na jądra samców, jaki wywiera metabolit – cykloheksanol (*Simonsen i Midtgaard*, 1993).

Tabela 3.**Wartości NDS obowiązujące w niektórych państwach* (RTECS, 1997)**

Państwo	NDS, mg/m ³	Interpretacja
Australia	100	TWA
Austria	200	TWA
Belgia	100	TWA
Dania	100	TWA
Finlandia	200	TWA
	250	STEL
Francja	100	TWA
RFN	200	TWA
Włochy	200	TWA
Japonia	100	TWA
Meksyk	200	TWA
Holandia	200	TWA
Polska	20	TWA
Szwecja (1989)	100 S	TWA
	200 S	STEL (15 min)
Szwajcaria	100	TWA
	200	STEL
UK	100	TWA
	400	STEL (10 min)
USA:		
– ACGIH (1996)	100 S	TLV-TWA
– OSHA- PEL	200	8H TWA
– NIOSH	200	10H TWA

* Bułgaria, Kolumbia, Jordania, Korea, Nowa Zelandia, Singapur oraz Wietnam przyjęły za ACGIH wartość TWA równą 100 mg/m³.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę proponowanej wartości NDS dla cykloheksanonu przyjęto skutki odległe, głównie wpływ tego związku na rozrodczość. U samic szczurów narażanych drogą inhalacyjną na cykloheksanon w stężeniu 2600 mg/m³, w okresie 9.÷16. dnia ciąży, stwierdzono ubytek masy ciała zarówno u samic jak i płodów. Uzyskaną z tego doświadczenia wartość 2600 mg/m³ przyjęto za LOAEL.

Wartość NDS obliczono ze wzoru:

$$NDS = \frac{LOAEL}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{2600 \text{ [mg/m}^3\text{]}}{2 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 5} = 43,3 \text{ [mg/m}^3\text{]}$$

gdzie:

$A = 2$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi

$B = 2$ – współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi

$C = 3$ – współczynnik związany z przejściem od badań krótkoterminowych do przewlekłych

$D = 1$ – w przypadku korzystania z LOAEL zamiast NOAEL

$E = 5$ – współczynnik związany z potencjalnymi efektami odległymi jest uzasadniony skróconym czasem przeżycia noworodków, działaniem mutagennym, a także obawą o wpływ metabolitu (cykloheksanolu) na układ rozrodczy samców.

Obliczona wartość NDS – $43,3 \text{ mg/m}^3$ niewiele się różni od wartości obowiązującej w Unii Europejskiej, proponuje się więc przyjąć wartość NDS równą 40 mg/m^3 , a wartość NDSCh równą 80 mg/m^3 , ponieważ cykloheksanon wykazuje działanie drażniące. Ze względu na dane wskazujące, że cykloheksanon dobrze wchłania się przez skórę, proponuje się oznaczyć go na liście symbolem „Sk”, ze względu na działanie drażniące – symbolem „I” oraz z powodu działania toksycznego na płód symbolem „Ft”. Na podstawie danych uzyskanych przez Onga i in. (1991) proponuje się również przyjęcie wartości DSB równej $5,0 \text{ mg}$ cykloheksanolu/g kreatyniny w moczu.

Potrzeby badawcze

Ze względu na duże różnice międzygatunkowe, wydaje się, że obecnie najpilniejsze jest przeprowadzenie odpowiednich badań epidemiologicznych u pracowników narażonych na cykloheksanon. Poza rutynowym badaniem lekarskim i laboratoryjnym, badanie powinno obejmować ocenę oftalmologiczną, badanie wątroby, OUN oraz wpływ na rozrodczość.

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, spojówki, wątrobę, układ nerwowy, nerki; badanie ogólne moczu, badanie czynności wątroby.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, spojówki, wątrobę, układ nerwowy, nerki; badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy, badanie czynności wątroby.

Częstotliwość badań okresowych: co 2÷4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę, spojówki, wątrobę, układ nerwowy, nerki; badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy, badanie czynności wątroby, badania neurologiczne i dermatologiczne w zależności od wskazań.

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 oraz osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Skóra, spojówki, wątroba, nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Stany zapalne skóry, przewlekłe zapalenie spojówek, uszkodzenie mięszu wątroby, przewlekłe choroby nerek, ciąża, choroby ośrodkowego układu nerwowego, nałóg palenia tytoniu.

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 (1996) TLV's and other occupational exposure values. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1996.

Bierieznik I.W. (1984) Ob opasnosti postuplenia cyklogieksanona czeriez kożu rabotajuszczich w proizvodstwie kaprolaktama. Gig. Trud. Prof. Zabol. 3:52-54.

CHEMINFO (1997) Canadian Centre for Occupational Health and Safety, November [komputerowa baza faktograficzna].

Cykloheksanol. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. Instytut Medycyny Pracy, Łódź, 1998.

De Ceaurriz J.P. i in. (1983) Concentration-dependent behavioral changes in mice following short-term inhalation exposure to various industrial solvents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 67: 383-389.

EPA (1984a) Inhalation teratology study in rats with cyclohexanone with cover letter 080984. Environmental Protection Agency; Doc #40-8466096 (cyt. wg TOXLINE, 1997).

EPA (1984b) Inhalation teratology study in the mouse with cyclohexanone. Environmental Protection Agency; Doc #40-8466096 (cyt. wg TOXLINE, 1997).

EPA (1986) Assessment of male reproductive performance during a post exposed recovery period of second generation males from a two generation reproduction study (final report) with cover letter. Environmental Protection Agency; Doc #40-8666150, 1986 (cyt. wg TOXLINE, 1997).

EPA (1990) *Drosophila melanogaster* sex linked recessive lethal test of cyclohexanone with cover letter dated 101586 (final report). Environmental Protection Agency; Doc #40-8666139 (cyt. wg TOXLINE, 1997).

Gondry E. (1972) Experimental toxicology. Studies on the toxicity of cyclohexylamine, cyclohexanone and cyclohexanol, metabolites of cyclamate. Eur. J. Toxicol. 5: 227-238 (cyt. wg IRIS, 1997).

Greener Y., Martis L., Indacochea-Redmond N. (1982) Assessment of the toxicity of cyclohexanone administered intravenously to Wistar and Gunn rats. J. Toxicol. Environ. Health. 10, 3: 385-396 (cyt. wg IARC, 1989).

Greener Y., Youkilis E. (1984) Assessment of the cataractogenic potential of cyclohexanone in guinea pigs and rabbits. Fundam. Appl. Toxicol. 4: 1055-1066 (cyt. wg IARC, 1989).

Gupta P.K. i in. (1979) Toxicological aspects of cyclohexanone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49: 525-533.

HSDB (1997) Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, USA, July [komputerowa baza faktograficzna].

IARC (1989) Cyclohexanone. International Agency for Research on Cancer. *Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 47: 157-169.

IRIS (1997) Integrated Risk Information System. Environmental Protection Agency, October [komputerowa baza danych].

Koefler M.T. i in. (1981) Influence of concentration and rate of intravenous administration on the toxicity of cyclohexanone in Beagle Dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59: 215-229 (cyt. wg IARC, 1989).

Lijinsky W., Kovatch R.M. (1986) Chronic toxicity study of cyclohexanone in rats and mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 77:941-949 (cyt. wg IARC, 1989; HSDB, 1997; IRIS, 1997).

Occupational Exposure Limits (1998) European Commission. Hamburg: Office for Official Publications of the European Communities

Ong C.N. i in. (1991) Monitoring of exposure to cyclohexanone through the analysis of breath and urine. *Scand. J. Work Environ. Health* 17:430-435.

RTECS (1997) National Institute for Occupational Safety and Health. November [komputerowa baza danych].

Sakata M. i in. (1989) Disposition of acetone, methyl ethyl ketone and cyclohexanone in acute poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 27: 67-77 (cyt. wg Sakata i in., 1993).

Sakata M. i in. (1993) Metabolic interaction of ethanol and cyclohexanone in rabbits. *J. Toxicol. Environ. Health.* 38: 33-42.

Simonsen L., Midtgaard U. (1993) Criteria document for cyclohexanone. Commission of the European Communities (CEC), Occupational exposure limits; EUR 14219 (cyt. wg TOXLINE).

TOXLINE (1997) National Library of Medicine, USA [komputerowa baza bibliograficzna].

Treon J.F., Crutchfield W.E., Kitzmiller K.V. (1943) The physiological response of animal to cyclohexane, methylcyclohexane, and certain derivatives of these compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25,323-347 (cyt. wg IARC, 1989).

Zasady i metody oceny toksyczności związków chemicznych (1986) W: WHO. Kryteria zdrowotne środowiska, T. 6. Część I. Wydanie polskie, PZWL, Warszawa.

Cyclohexanone

A b s t r a c t

Cyclohexanone is a colourless oily liquid with an odour resembling acetone and pepper-mint. It is obtained through oxidation of cyclohexane or dehydrogenation of phenol. Approximately 95% of its manufacture is used for the production of nylon.

Information on the toxicity in humans is fragmentary. Acute exposure is characterized by irritation of the eyes, nose and throat. In two persons drowsiness and renal impairment, were found however these workers were also exposed to other compounds. In a group of workers exposed for over five years hepatic disorders were found.

In animals, cyclohexanone is characterized by relatively low acute toxicity (DL_{50} by intragastric administration is approximately 2 g/kg b.w.). Effects on the CNS were found (narcosis) as well as irritation of the eyes and skin. Following multiple administration effects were found in CNS, liver and kidneys as well as irritation of conjunctiva.

A single experiment which aimed at carcinogenicity gave equivocal results. The IARC classified cyclohexanone to group 3. Mutagenic and genotoxic effects were found. No teratogenic effects were detected, however there were embriotoxic effects and influence on the reproduction.

Cyclohexanone is well absorbed through the skin, respiratory tract and alimentary tract. The main metabolic pathway leads to cyclohexanol, which is excreted in urine coupled with glucuronic acid. High correlation was found between the concentration of cyclohexanone in the working environment and its concentration in urine.

The proposed value of MAC for cyclohexanone is based on the remote toxic effects, mainly the influence on the reproduction. In female rats, exposed by inhalation at 2600 mg/m³, in the period 9.÷16. day of pregnancy, a reduction of body weight was found in female as well as in fetuses. The concentration obtained in this experiment was accepted as LOAEL.

The value of MAC based on the above effect amounts to 40 mg/m³, and the value of MAC-STEL was set at 80 mg/m³. It is proposed that the compound will be marked with the letter S. Also the value of BEI is proposed (5.0 mg of cyclohexanol per gram of urinary creatinine).