

dr JOLANTA SKOWROŃ
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa
ul. Czerniakowska 16

Izocyjaniań cykloheksylu

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,04 mg/m³

NDSch: –

NDSP: –

I – substancja o działaniu drażniącym

A – substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.09.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.03.2004

Słowa kluczowe: izocyjaniań cykloheksylu, działanie uczulające, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS).

Key words: cyclohexyl isocyanate, sensitization, MAC value.

Izocyjaniań cykloheksylu (CHI) jest cieczą bezbarwną lub lekko żółtą o nieprzyjemnym, ostrym zapachu stosowaną jako produkt pośredni do produkcji leków, pestycydów, amin, karbamidów i innych związków karbamiłowych. Jako substancja inicjująca proces polimeryzacji CHI jest stosowana przy produkcji poliuretanów oraz mas plastycznych i gumy.

Głównymi drogami narażenia na substancję w warunkach pracy zawodowej są układ oddechowy i skóra. Pary CHI działają silnie drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę. Objawy szkodliwego działania CHI na drogi oddechowe to trudności w oddychaniu, suchy kaszel, duszność i odkrztuszanie krwią.

Izocyjaniań cykloheksylu w postaci cieczy działa umiarkowanie drażniąco na skórę (obrzęk, zaczerwienienie w miejscu kontaktu) oraz może być przyczyną poważnych uszkodzeń oczu (oparzenie, uszkodzenie rogówki). Podobnie jak inne izocyjaniań związek może mieć działanie uczulające na skórę i drogi oddechowe. Objawy szkodliwego działania CHI mogą wystąpić zaraz po narażeniu lub z opóźnieniem kilkugodzinnym. Większą wrażliwość na toksyczne działanie izocyjaniań cykloheksylu wykazują osoby z przewlekłym nieżytem oskrzelowym, rozedmą płuc czy uczulone na inne izocyjaniań lub diizocyjaniań. W piśmiennictwie nie znaleziono opisu klinicznego zatrucia ostrego izocyjaniań cykloheksylu. Nie ma też danych dotyczących objawów przewlekłych zatruc u ludzi.

* Zaproponowana wartość NDS izocyjaniań cykloheksylu została przedłożona ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metoda oznaczania stężenia izocyjaniań cykloheksylu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2005, nr 1(43).

Izocyjanian cykloheksylu jest związkiem szkodliwym po podaniu drogą dożołądkową. Wartość LD₅₀ po podaniu *per os* dla szczurów wynosi 560 mg/kg m.c. Główne objawy działania toksycznego CHI u zwierząt w warunkach narażenia inhalacyjnego ostrego to działanie drażniące na układ oddechowy oraz działanie neurotoksyczne. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących przewlekłych zatruc zwierząt doświadczalnych CHI.

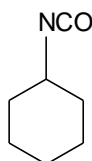
Izocyjanian cykloheksylu należy do związków wysoce reaktywnych chemicznie. W organizmie wchodzi w reakcje z grupami hydroksylowymi, aminowymi, karboksylowymi, sulfhydrylowymi, może też zobojętniać białka wiązaniami kowalencyjnymi. Mechanizm działania toksycznego związku nie został poznany.

Zebrane informacje na temat działania toksycznego izocyjanianu cykloheksylu wskazują, że przy ustalaniu wartości NDS należy uwzględnić działanie drażniące i uczulające związku na drogi oddechowe i skórę. Ryzyko toksycznego oddziaływania CHI na układ oddechowy w wyniku powtarzanego narażenia to przewlekłe stany zapalne dróg oddechowych i natychmiastowa i/lub opóźniona reakcja astmatyczna. Nie ma jednak podstaw naukowych do wyliczenia wartości NDS. Z tego względu proponuje się ustalenie wartości NDS izocyjanianu cykloheksylu na poziomie zbliżonym do innych izocyjanianów i wynoszącym 0,04 mg/m³. Wartość normatywu proponuje się także oznakować literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) izocyjanianu cykloheksylu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (Dictionary ...1994; HSDB 2003; NTP 1991; RTECS 2003; *Sax, Lewis* 2000):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- | | |
|---------------------------|--|
| – nazwa chemiczna | izocyjanian cykloheksylu |
| – numer w rejestrze CAS | 3173-53-3 |
| – nazwa chemiczna wg CAS | cyclohexyl isocyanate |
| – numer WE | 221-639-3 |
| – numer w rejestrze RTECS | NQ8650000 |
| – synonimy: | cykloheksan, izocyjanocykloheksan, cykloheksylowy ester kwasu izocyjanowego. |

Właściwości fizykochemiczne (Dictionary... 1994; NTP 1991; RTECS 2003; *Sax, Lewis* 2000):

- | | |
|-------------------------|--|
| – postać | ciecz bezbarwna do barwy lekko żółtej |
| – zapach | ostry i nieprzyjemny |
| – masa cząsteczkowa | 125,17 |
| – temperatura topnienia | -80 °C |
| – temperatura wrzenia | 168 ÷ 170 °C; 172 °C (1013 hPa) |
| – prężność pary | 2,2 hPa (w temp. 20 °C); 0,17 kPa (w temp. 25 °C),
12 hPa (w temp. 50 °C) |
| – gęstość względna | 0,96 (w temp. 20 °C), (woda = 1) |
| – gęstość par względna | 4,3 (powietrze = 1) |

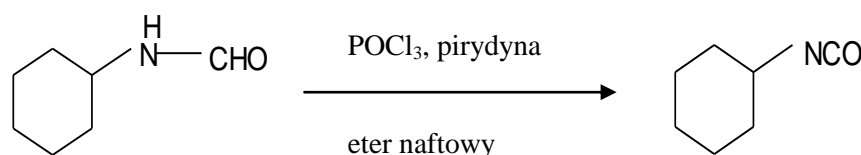
– temperatura zapłonu	48 °C (naczynie zamknięte); 66 °C (naczynie otwarte)
– próg wyczuwalności zapachu	brak danych
– stabilność:	ulega samoczynnej polimeryzacji w podwyższonej temperaturze z utworzeniem dimerów i trimerów, z uwolnieniem ditlenku węgla i wydzielaniem ciepła; gwałtownie reaguje z wodą, środkami silnie utleniającymi, alkoholami, kwasami, zasadami, aminami i metalami
– rozpuszczalność:	w wodzie ulega hydrolizie, DMSO (> 100 mg/ml w temp. 19 °C), 95% etanolu (> 100 mg/ml w temp. 19 °C) i acetonie (> 100 mg/ml w temp. 19 °C)
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C):	1 ppm ≈ 5,12 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,2 ppm.

Klasyfikacja i oznakowanie – izocyjanian cykloheksylu nie został zamieszczony w załączniku rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 199, poz. 1948).

Zastosowanie, produkcja, narażenie zawodowe (CHEMINFO 2003; Dictionary... 1994; NTP 1991)

Izocyjanian cykloheksylu (CHI) jest stosowany jako produkt pośredni do produkcji leków, pestycydów, amin, karbamidów i innych związków karbamylowych. Jako substancja inicjująca proces polimeryzacji CHI jest stosowany przy produkcji poliuretanów oraz mas plastycznych i gumy (CHEMINFO 2003).

Izocyjanian cykloheksylu jest otrzymywany w reakcji dehydratacji *N*-cykloheksyloformamidu (rys. 1).



Rys. 1. Schemat procesu otrzymywania izocyjanianu heksylu (Organic... 2002)

Narażenie zawodowe na izocyjanian cykloheksylu dotyczy osób zatrudnionych przy produkcji: leków, pestycydów, pianki poliuretanowej i gumy oraz w syntezie organicznej związków. Ocenia się, że liczba osób narażonych w Polsce na jego działanie może wynosić kilka tysięcy, ze względu na powszechne zastosowanie CHI.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez *Domańskiego* (1999) nad oceną narażenia pracowników podczas przygotowania mieszanki gumowej wykazano obecność CHI w powietrzu na stanowiskach pracy. Analizy ilościowej stężenia CHI nie wykonano z powodu braku obowiązujących w Polsce normatywów higienicznych dla tego związku.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu klinicznego zatrucia ostrego izocyjanianem cykloheksylu.

Głównymi drogami narażenia na substancję w warunkach pracy zawodowej są układ oddechowy i skóra. Pary CHI działają silnie drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę. Objawy szkodliwego działania CHI na drogi oddechowe to: trudności w oddychaniu, suchy kaszel, duszność i odkrztuszanie krwią. Narażenie na pary CHI o bardzo dużych stężeniach może być przyczyną utraty apetytu, drgawek i śpiączki, ale takich objawów działania toksycznego związku u pracowników zawodowo narażonych na jego działanie nie stwierdzono (CHEMINFO 2003).

Izocyjanian cykloheksylu w postaci cieczy działa umiarkowanie drażniąco na skórę (obrząk, zaczerwienienie w miejscu kontaktu) oraz może być przyczyną poważnych uszkodzeń oczu (oparzenie lub uszkodzenie rogówki). Podobnie jak inne izocyjaniany związek może mieć działanie uczulające na skórę i drogi oddechowe. Objawy szkodliwego działania CHI mogą wystąpić zaraz po narażeniu lub z opóźnieniem kilkugodzinnym. Większą wrażliwość na toksyczne działanie izocyjanianu cykloheksylu wykazują osoby z przewlekłym nieżytem oskrzelowym, rozedmą płuc czy uczulone na inne izocyjaniany lub diizocyjaniany (CHEMINFO 2003).

Wykazano, na podstawie wyników badania czynnościowego płuc u osób ze stwierdzoną astmą spowodowaną narażeniem na izocyjaniany, że narażenie na izocyjaniany o bardzo małym stężeniu, np. rzędu $0,005 \text{ mg/m}^3$ (1 ppb), ale przez długi okres nasilało objawy astmy, natomiast takich objawów nie wywoływało narażenie na te związki o większym stężeniu, np. rzędu $0,08 \text{ mg/m}^3$ (15 ppb), lecz przez krótki czas (Lemiere i in. 2002).

Toksyczność przewlekła

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących objawów przewlekłych zatruc u ludzi, zarówno po podaniu dożołądkowym, jak i po narażeniu inhalacyjnym czy przez skórę.

Długotrwałe narażenie na izocyjanian cykloheksylu o małym stężeniu lub krótkotrwałe o bardzo dużym stężeniu (wielkości stężeń i czasu narażenia nie podano) może być przyczyną przewlekłych stanów zapalnych dróg oddechowych oraz astmy (CHEMINFO 2003).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych z zakresu oceny epidemiologicznej działania izocyjanianu cykloheksylu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Izocyjanian cykloheksylu jest związkiem szkodliwym po podaniu drogą dożołądkową.

Wartość LD_{50} CHI po podaniu *per os* szczurom rasy Sprague-Dawley obojga płci ustalono na poziomie 560 mg/kg m.c. (dolna granica 490 mg/kg , a górna 630 mg/kg m.c.).

U zwierząt po narażeniu obserwowano: utratę apetytu, postępujące osłabienie oraz zapaść. Padnięcia zwierząt następowały w ciągu od kilku godzin do 2 dni po podaniu związku. W badaniu morfologicznym narządów wewnętrznych zwierząt, które padły, stwierdzono przekrwienie płuc i wątroby oraz ostry stan zapalny błony śluzowej układu pokarmowego. Zwierzęta, które przeżyły narażenie, zabijano 14. dnia po podaniu związku. U zwierząt tych nie stwierdzono zmian w narządach wewnętrznych (IUCLID 2001).

W innych badaniach samcom i samicom szczurów rasy Sprague-Dawley (po 4 zwierzęta w grupie) izocyjanian cykloheksylu podawano dożołądkowo we wzrastających dawkach w rozpuszczalniku (20% etanolu i 80% glikolu propylenowego). Na podstawie wyników z przeprowadzonych badań obliczono metodą Weila wartości LD_{50} CHI, które wynosiły 353 mg/kg m.c dla samców i 625 mg/kg m.c dla samic. U zwierząt obserwowano, w zależności od podawanej dawki, zmniejszenie sprawności ruchowej oraz ospałość (IUCLID 2001).

Wartość LD_{50} po podaniu dootrzewnowym myszom związku ustalono na poziomie 13 mg/kg m.c., a po podaniu dożylnym na poziomie 18 mg/kg m.c. Objawów działania toksycznego CHI nie podano (RTECS 2003).

Samce szczurów (6 zwierząt) narażano na CHI o stężeniu średnio 7160 mg/m³ przez 2,5 h w komorach inhalacyjnych. Wszystkie zwierzęta padły w ciągu 2,5 h po rozpoczęciu narażenia. W ciągu pierwszej godziny narażenia u zwierząt obserwowano łzawienie, trudności w oddychaniu oraz zmniejszenie aktywności ruchowej (ospałość), a w ciągu następnej godziny – zapaść i padnięcia zwierząt. W badaniu sekcyjnym padłych zwierząt stwierdzono przekrwienie płuc. Na podstawie przeprowadzonych badań obliczono wartość LC_{100} CHI na poziomie 7160 mg/m³ (IUCLID 2001).

W innych badaniach samce i samice szczurów (8 zwierząt w grupie) narażano w komorze inhalacyjnej na nasycone pary CHI aż do padnięcia zwierząt, które nastąpiło 2 h po rozpoczęciu doświadczenia. U zwierząt obserwowano działanie drażniące CHI na oczy i drogi oddechowe (łzawienie, duszność i ślinienie) oraz zjeżenie sierści. Na podstawie przeprowadzonych badań obliczono wartość LC_{100} CHI na poziomie 13 523,76 mg/m³ (IUCLID 2001).

Królikom rasy New Zealand (samce i samice, 5 zwierząt w grupie) na 24 h nanoszono na wygoloną skórę pod opatrunek nierozcieńczony izocyjanian cykloheksylu w dawkach wzrastających w postępie logarytmicznym. Zwierzęta obserwowano przez 14 dni po zakończeniu narażenia. Objawy działania toksycznego związku obserwowane u zwierząt to: zmniejszenie aktywności ruchowej i ilości spożycia paszy, zapaść oraz padnięcia zwierząt. Króliki, którym naniesiono największą dawkę CHI (3160 mg/kg m.c.), padły w ciągu 24 h. W badaniu sekcyjnym zwierząt stwierdzono krwawe wybroczyny w płucach, nieznaczne odbarwienie wątroby oraz stan zapalny dróg pokarmowych. U zwierząt, które przeżyły, zmian w narządach wewnętrznych nie obserwowano. Stwierdzono, że najmniejsza dawka śmiertelna LD_{min} CHI po podaniu na skórę królikom mieści się w granicach powyżej 2000 mg/kg m.c. do 3160 mg/kg m.c. (IUCLID 2001).

W innym doświadczeniu królikom rasy New Zealand (samce i samice, 4 zwierzęta w grupie) nanoszono na 24 h nierozcieńczony CHI w dawkach: 200; 500; 1000 lub 2000 mg/kg m.c. bez opatrunku na wygoloną skórę boku, a następnie związek usuwano ze skóry. Zwierzęta obserwowano przez 14 dni po zakończeniu narażenia. Jedynym objawem działania toksycznego związku obserwowanym u zwierząt było przyspieszenie oddechu. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono najmniejszą dawkę śmiertelną CHI wynoszącą 500 mg/kg m.c. (IUCLID 2001).

Izocyjanian cykloheksylu podany do worka spojówkowego królika wywoływał poważne uszkodzenie oka – oparzenie i owrzodzenie rogówki (dawki związku i czasu narażenia nie podano). Związek w postaci par działa silnie drażniąco na błony śluzowe oczu (CHEMINFO 2003).

Skutki ostrego narażenia zwierząt na izocyjanian cykloheksylu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia zwierząt na izocyjanian cykloheksylu w warunkach narażenia ostrego

Gatunek/ szczerp zwierzęcia	Stężenie lub dawka	Droga narażenia	Czas narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur Sprague- Dawley	560 mg/kg m.c., wartość LD ₅₀	dożołądkowo	jednorazowo	utrata apetytu, postępu- jące zmniejszenie ak- tywności ruchowej, zapaść, padnięcie; prze- krwienie płuc i wątroby, ostry stan zapalny błony śluzowej przewodu pokarmowego	IUCLID 2001
Szczur Sprague- Dawley	samce: 353 mg/kg m.c., wartość LD ₅₀ samice: 625 mg/kg m.c., wartość LD ₅₀	dożołądkowo	jednorazowo	zmniejszenie aktywno- ści ruchowej i ospałość	IUCLID 2001
Myszy	13 mg/kg m.c., wartość LD ₅₀	dootrzewnowo	jednorazowo	nie podano	RTECS 2003
Myszy	18 mg/kg m.c., wartość LD ₅₀	dożylnie	jednorazowo	nie podano	RTECS 2003
Szczur (samce)	średnio 7160 mg/m ³ , wartość LC ₁₀₀	inhalacyjnie	2,5 h	łzawienie, trudności w oddychaniu, śpiączka, zapaść i padnięcie wszystkich zwierząt; przekrwienie płuc	IUCLID 2001
Szczur (samce i samice)	nasycone pary 13 523,76 mg/m ³ , war- tość LC ₁₀₀	inhalacyjnie	2 h	łzawienie, duszność, ślinienie, zjeżenie sier- ści; padnięcie wszyst- kich zwierząt	IUCLID 2001
Królik New-Zealand	3160 mg/kg	naniesienie na skórę pod opatrunek	24 h	zmniejszenie aktywno- ści ruchowej i ilości spożycia paszy, zapaść, padnięcie w ciągu 24 h; w badaniu sekcijnym krwawe wybroczyny w płucach, nieznaczne odbarwienie wątroby, stany zapalne przewodu pokarmowego	IUCLID 2001
Królik New-Zealand (samce i samice)	200; 500; 1000; 2000 mg/kg m.c. najmniejsza dawka śmier- telna – 500 mg/kg m.c.	naniesienie na skórę bez opatrunku	24 h	przyspieszenie oddechu	IUCLID 2001

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących objawów przewlekłych zatruc zwierząt doświadczalnych izocyjanianem cykloheksylu zarówno po podaniu dożołądkowym, jak i po narażeniu inhalacyjnym czy przez skórę.

Długotrwałe narażenie inhalacyjne zwierząt na pary CHI o małym stężeniu (nie podano stężeń), podobnie jak innych izocyjanianów, może być przyczyną przewlekłych stanów zapalnych w drogach oddechowych o zróżnicowanej częstotliwości i nasileniu (śródmiażdżowe zapalenie płuc, przewlekłe zapalenie oskrzeli) oraz reakcji uczuleniowej astmopodobnej (CHEMINFO 2003).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Izocyjanian cykloheksylu w ilości 150 µg/płytkę indukował wzrost częstości mutacji u *Salmonella typhimurium* (szczepu nie podano) bez aktywacji metabolicznej (Yamaguchi 1980).

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rakotwórczości izocyjanianu cykloheksylu u ludzi.

Działanie rakotwórcze u zwierząt

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rakotwórczości izocyjanianu cykloheksylu u zwierząt.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania embriotoksycznego i teratogennego izocyjanianu cykloheksylu oraz jego wpływu na rozrodczość.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych ilościowych o szybkości wchłaniania izocyjanianu cykloheksylu przez drogi oddechowe i przez skórę.

Nanoszenie CHI na skórę boku królików spowodowało u wszystkich narażanych zwierząt wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego (przyspieszenie oddechu) oraz zapaść i zmiany w narządach wewnętrznych, co może wskazywać na wchłanianie się związku przez skórę (IUCLID 2001).

Rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o rozmieszczeniu izocyjanianu cykloheksylu w organizmach ssaków.

Metabolizm i wydalanie

Przemiany biochemiczne izocyjanianu cykloheksylu w organizmie prawdopodobnie przebiegają z utworzeniem cykloheksyloaminy, która może ulegać procesom acetylacji i wydalaniu z moczem. Po dostaniu się do żołądka CHI prawdopodobnie tworzy nierozpuszczalne dimery, utrudniając przemieszczanie się treści żołądka do jelit. CHI, podobnie jak inne izocyjaniany, reaguje z grupami hydroksylowymi, aminowymi, karboksylowymi, sulfhydrylowymi i może również zobojętniać białka wiązaniami kowalencyjnymi. CHI z grupami karboksylowymi może tworzyć: pochodne mocznika, amidy i bezwodniki kwasowe, które w organizmie najprawdopodobniej dysocjują (Kryteria... 1992).

CHI może się wiązać z acetylocholinoesterazą krwinek czerwonych (*Dewair i in.* 1983)

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizmy reakcji uczuleniowej i działania toksycznego izocyjanianu cykloheksylu nie zostały do końca poznane. Istnieje na ten temat kilka hipotez.

Sugeruje się, że reakcja uczuleniowa, która może się rozwijać stopniowo lub nagle po narażeniu na CHI, może być spowodowana zarówno czynnikiem immunologicznym, jak i nieimmunologicznym. Immunogenne działanie CHI może wynikać z powinowactwa związku do połączeń z białkami i polisacharydami, z którymi tworzy kompleksy haptenowe będące nowymi antygenowymi determinantami (*Elms i in.* 2001). Z kolei *Baur i in.* (1996) sugerują, że produkty powstałe w procesie hydrolizy izocyjanianów w roztworach wodnych (monomeryczne lub oligomeryczne diaminy) mogą mieć udział w zmianach w układzie oddechowym.

Istnieje hipoteza, że tworzenie aktywnych form tlenu przez komórki narażone na działanie izocyjanianów może być przyczyną uszkodzenia komórek oraz uwolnienia przez nie markerów stanu zapalnego (*Elms i in.* 2001).

Dewair i in. (1983) przeprowadzili badania nad wpływem alifatycznych i aromatycznych izocyjanianów, w tym izocyjanianu cykloheksylu, na aktywność acetylocholinoesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych (erytrocytach). Do pełnej krwi lub do przemywanych PBS erytrocytów o stężeniach $0,4 \div 4 \mu\text{g/ml}$ dodawano CHI. Izocyjanian cykloheksylu o stężeniu $2,8 \mu\text{g/ml}$ ($22,2 \mu\text{M}$) hamował o 50% aktywność AChE (w porównaniu do grupy kontrolnej) w pełnej krwi i w erytrocytach przemywanych, przy czym istniały różnice w zależności od tego czy były to same erytrocyty, czy pełna krew. Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że CHI reagował także z białkami surowicy krwi. Badane izocyjaniany, biorąc pod uwagę zahamowanie aktywności AChE w erytrocytach, uszeregowano w następującej kolejności: heksametylenodiizocyjanian (HDI) > izocyjanian cykloheksylu (CHI) > toluenodiizocyjanian (TDI) > fenyloizocyjanian (PI).

Wykazano, na podstawie wyników z przeprowadzonych badań, że alifatyczne izocyjaniany silniej hamowały aktywność AChE w erytrocytach niż aromatyczne izocyjaniany. Zdaniem autorów zahamowanie aktywności AChE w erytrocytach przez izocyjaniany może mieć związek ze zmianami w drogach oddechowych. Zaproponowano następujący mechanizm tego działania: izocyjaniany ze względu na swoją wysoką reaktywność działają bezpośrednio w drogach oddechowych i nie są rozmieszczane po całym organizmie. Izocyjaniany

mogą wiązać się kowalencyjnie z tkankami płuc, co może prowadzić do miejscowego nagromadzenia enzymów, których aktywność została zahamowana ich działaniem, a ponadto, wolne odzyskiwanie aktywności przez enzymy może również przyczyniać się do ich nagromadzenia w układzie oddechowym, doprowadzając do przekroczenia zdolności reaktywowania ich mechanizmów.

Izocyjaniany są również specyficznymi inhibitorami takich innych enzymów, jak proteazy serynowej czy dehydrogenazy alkoholowej (*Brown, Wold 1973; Jer-Shung, Wold 1973*). Może to prowadzić do zmian w czynnościach płuc lub do zahamowania ich biologicznej funkcji.

Na podstawie wyników badań *Barila i in. (1975)* dotyczących aktywności niemitochondrialnych polimeraz DNA I i II otrzymanych z wątroby szczurów i komórek raka wątroby, wykazano, że izocyjanian cykloheksylu o stężeniu 0,125 mg/ml (1 mM) spowodował zahamowanie o 90% aktywności enzymu uczestniczącego w naprawie DNA – polimerazy DNA II. CHI był silniejszym inhibitorem polimerazy DNA II niż nitrozomoczniki (leki stosowane w chemioterapii, których produktem rozkładu jest izocyjanian cykloheksylu). Cykloheksyloamina, która jest produktem hydrolizy CHI, nie hamowała aktywności polimerazy DNA II.

CHI hamował również o 50% aktywność chymotrypsyny, enzymu hydrolizującego białka w jelicie cienkim (*Babson i in. 1977*).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat łącznego narażenia na izocyjanian cykloheksylu.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Istniejące dane nie pozwalają na ustalenie zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia na izocyjanian cykloheksylu.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce i w innych państwach nie ustalono wartości NDS izocyjanianu cykloheksylu.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Izocyjanian cykloheksylu należy, podobnie jak inne izocyjaniany, do związków wysoce reaktywnych chemicznie. W organizmie wchodzi w reakcje z wieloma związkami, lecz mechanizm działania toksycznego związku nie został poznany.

Zebrane informacje na temat działania toksycznego izocyjanianu cykloheksylu wskazują, że przy ustalaniu wartości NDS należy uwzględnić działanie drażniące i uczulające związku na drogi oddechowe i skórę. Ryzyko toksycznego oddziaływania CHI na układ od-

dechowy w wyniku powtarzanego narażenia to przewlekłe stany zapalne dróg oddechowych i natychmiastowa i/lub opóźniona reakcja astmatyczna.

Dla innych izocyjanianów przyjęto w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (DzU nr 217, poz. 1833) następujące najwyższe wartości dopuszczalnych stężeń (NDS): diizocyjanian heksano-1,6-diylu (HDI) – 0,05 mg/m³; diizocyjanian tolueno-2,4-diylu (TDI) – 0,035 mg/m³ oraz diizocyjanian tolueno-2,6-diylu – 0,035 mg/m³.

Nie ma podstaw naukowych do wyliczenia wartości NDS izocyjanianu cykloheksylu. Z tego względu proponuje się ustalenie wartości NDS na poziomie zbliżonym do innych izocyjanianów i wynoszącym 0,04 mg/m³. Wartość normatywu proponuje się oznakować literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym. Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSCh i DSB izocyjanianu cykloheksylu.

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 ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki. Badania pomocnicze: spirometria i aktywność cholinesterazy krwinkowej, a w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne. Badania pomocnicze: spirometria i aktywność cholinesterazy krwinkowej, a w zależności od wskazań testy naskórkowe.

Częstotliwość badań okresowych: co rok lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne. Spirometria, aktywność cholinesterazy krwinkowej, a w zależności od wskazań testy naskórkowe.

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 czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Górne drogi oddechowe, aparat ochronny oczu i skóra, a w układzie enzymatycznym inhibitor cholinesterazy krwinkowej.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła choroba obturacyjna płuc, astma oskrzelowa, choroby górnych dróg oddechowych o etiologii alergicznej, przewlekłe zanikowe lub przerostowe zapalenie górnych dróg oddechowych, nawrotowe stany zapalne skóry o charakterze atopowego zapalenia i wyprysku kontaktowego, czynna łuszczyca, przewlekłe stany zapalne aparatu ochronnego oczu oraz choroby, w których przebiegu występuje zmniejszenie aktywności cholinesterazy.

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 wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

W badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych skóry i układu oddechowego.

Jeżeli w badaniu okresowym stwierdzi się na skórze objawy wyprysku kontaktowego, wówczas jest wskazana diagnostyka w kierunku alergii kontaktowej z uwzględnieniem izocyjanianów.

Nie należy zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na izocyjaniany, ze względu na ich działanie uczulające.

PIŚMIENNICTWO

Babson J.R., Reed D.J., Sinkey M.A. (1977) Active site specific inactivation of chymotrypsin by cyclohexyl isocyanate formed during degradation of the carcinostatic 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea. *Biochemistry* 16(8), 1584-1589.

Baril B.B., Baril E.F., Wheeler G.P. (1975) Inhibition of rat liver DNA polymerase by nitrosoureas and isocyanates. *Cancer Research* 35(1), 1-5.

Baur X. i in. (1996) Humoral and cellular immune responses in asthmatic isocyanate workers. *Am. J. Ind. Med.* 29, 467-473.

Brown W.E., Wold F. (1973) Alkyl isocyanate as active-site-specific reagents for serine proteases: reaction properties. *Biochemistry* 12, 828-834.

Dewair M., Baur X., Fruhmenn G. (1983) Inhibition of acetylcholinesterase from human erythrocytes by isocyanates. *J. Occup. Med.* 25(4), 279-282.

CHEMINFO (2003) d.base.

Dictionary of substances and their effects (1994) W: Cyclohexyl isocyanate. (Red.) M.L. Richardson, S. Gangolli. England, The Royal Society of Chemistry, vol. 2, 765.

Domański W. (1999) Zagrożenia chemiczne w środowisku pracy w przemyśle gumowym. W: Zagrożenia chemiczne w wybranych procesach technologicznych. (Red.) M. Pośniak. Warszawa, CIOP 91-124.

Elms J. i in. (2001) Mechanisms of isocyanate sensitisation. An in vitro approach. *Toxicology in Vitro* 15, 631-634.

HSDB (2003) d.base.

IUCLID (2001) Data Set ID: 3173-53-3.

Jer-Shung T., Wold F. (1973) Butyl isocyanate, an active-site-specific reagent for yeast alcohol dehydrogenase. *Biochemistry* 12, 381-385.

Toluilenodwuzocyjaniany (1992) Seria: Kryteria Zdrowotne Środowiska. T. 75. Łódź, IMP.

Lemiere C. i in. (2002) Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* 110(4), 641-646.

NTP (1991) Chemical Repository. Isocyanatocyclohexane (dostępne w internecie: http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH/All_SRCH/All_SRCH.cgi).

Organic Syntheses, 2002 (dostępne w internecie: <http://www.orgsyn.org/orgsyn/prepContent.asp?prep=CV5P0300>).

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 129, poz. 1110.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833.

RTECS (2003) d.base.

Sax N.I., Lewis R.J. (2000) Dangerous properties of industrial materials. 10 ed. New York, Van Nostrand Reinhold Company 2479.

Yamaguchi T. (1980) Mutagenicity of isothiocyanates, isocyanates and thioureas on *Salmonella typhimurium*. *Agricultural and Biological Chemistry* 44(12), 3017-3018.

JOLANTA SKOWROŃ

Cyclohexyl isocyanate

Abstract

Cyclohexyl isocyanate (CHI) is a colourless to pale yellow liquid. It is a lachrymator. It is used as a chemical intermediate in the production of drugs, pesticides, amines, ureas and other carbamoyl compounds. The vapour phases of cyclohexyl isocyanate are strongly irritating to the eyes, the skin and mucous membranes. Typical symptoms include breathlessness, dry cough, difficulty in breathing and possibly coughing up blood. Like other isocyanates, CHI may cause skin and respiratory sensitization. Symptoms may appear immediately or may be delayed several hours after exposure, depending upon the concentration, and may continue for 3 to 7 days or longer. Permanent lung damage may result. There are currently no reports of these effects in people working with CHI.

Cyclohexyl isocyanate is harmful by oral route for laboratory animals. The LD₅₀ for rats is about 560 mg/kg. The vapours of cyclohexyl isocyanate are irritating to the respiratory tract and exert a depressive effect on the central nervous system in animals.

Due to the similarity of CHI to other isocyanates, the Expert Group has established 0.04 mg/m³ as a maximum exposure limit (MAC). There are no bases for establishing MAC-STEL and BEI values. According to the irritant and sensitized effect of cyclohexyl isocyanate, the Group has suggested an additional determination with letters I and A.