Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2004, nr 2(40), s. 31-39

prof. dr ROMAN KNAPEK
Instytut Przemysłu Organicznego
ul. Doświadczalna 27
43-200 Pszczyna

Metylocykloheksan

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 1600 mg/m^3
NDSCh: 3000 mg/m^3
NDSP: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.06.2000
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.03.2001

Słowa kluczowe: metylocykloheksan, narażenie zawodowe, działanie toksyczne, ustalenie wartości NDS i NDSCh.

Key words: methylcyclohexane, occupational exposure, toxicity, establishing MAC (TWA) and MAC (STEL) values.

Metylocykloheksan (MCH) jest bezbarwną, palną cieczą o słabym zapachu benzenu, którą otrzymuje się podczas przeróbki ropy naftowej. MCH jest stosowany w syntezie organicznej oraz jako rozpuszczalnik eterów celulozowych.

W pracy zawodowej główną drogą narażenia jest układ oddechowy. Nie ma danych ilościowych o toksycznym działaniu MCH na ludzi. Prawdopodobnie MCH jest czynnikiem, który działa depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Związek o bardzo dużych stężeniach może powodować ból głowy, nudności, senność i dezorientację, a jego pary mogą powodować podrażnienie błon śluzowych nosa i gardła. Związek może drażnić oczy.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych, wskazujących na: działanie rakotwórcze, mutagenne, embriotoksyczne i teratogenne MCH oraz jego wpływ na rozrodczość.

Ustalono, na podstawie wyników badań inhalacyjnych podprzewlekłych na królikach, że wartość stężenia nieefektywnego MCH wynosi 4460 mg/m^3, a wartość stężenia, wywołującego skutki ujemne – 11 520 mg/m^3.

Do wyznaczenia wartości NDS MCH proponuje się wykorzystanie wyników badania inhalacyjnego podprzewlekłego na królikach. Za podstawę przyjmuje się najmniejsze stężenie, powodujące wystąpienie pewnych ujemnych skutków, tj. 11 520 mg/m^3 (LOAEL) i zastosowanie współczynnika niepewności o wartości 8, co daje

* Wartości normatywne metylocykloheksanu obowiązują zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.
W normie PN-84/Z-04137/02 zamieszczono metodę oznaczania stężenia metylocykloheksanu w powietrzu na stanowiskach pracy

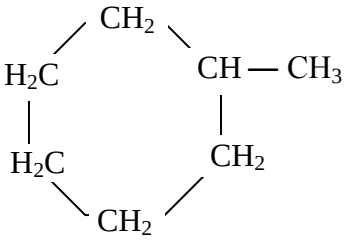
wartość 1440 mg/m^3. Proponuje się przyjęcie stężenia 1600 mg/m^3 za wartość NDS MCH oraz stężenia 3000 mg/m^3, ustalonego na podstawie działania drażniącego związku, za wartość NDSCh MCH.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB metylocykloheksanu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 1996; CHEMINFO 1999; RTECS 1999):

- wzór sumaryczny — C_7H_{14}
- wzór strukturalny



- masa cząsteczkowa — 98,19
- nazwa chemiczna — metylocykloheksan
- numer w rejestrze CAS — 108-87-2
- numer w rejestrze EINECS — 203-624-3
- numer w rejestrze RTECS — GV 6125000
- numer w rejestrze UN — 2296
- numer w rejestrze EC — 601-018-00-7
- synonimy: — cykloheksylometan, heptanaftalen i heksahydrotoluen.

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 1996; CHEMINFO 1999):

- wygląd i postać — bezbarwna, palna ciecz o słabym zapachu benzenu
- masa właściwa — 0,77 g/cm^3 (w temp. 20 °C)
- temperatura krzepnięcia — -127 °C
- temperatura wrzenia — 100,9 °C
- prężność pary — 4,8 kPa (36 mmHg w temp. 20 °C); 5,73 kPa (43 mmHg w temp. 25 °C)
- gęstość pary — 3,4 (powietrze = 1)
- temperatura zapłonu — -4 ° C (naczynie zamknięte)
- stężenie nasycenia w powietrzu — 4,74% (w temp. 20 ^{o}C); 5,65% (w temp. 25 °C)
- granice wybuchowości — 1,2 ÷ 6,7%
- współczynnik podziału (n-oktanol/woda) — brak danych
- rozpuszczalność w wodzie — praktycznie nierozpuszczalny (1,4 mg/100 ml w temp. 20 °C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: — bez ograniczeń rozpuszczalny w tetrachlorku węgla, acetonie, eterze naftowym, benzenie, etanolu i eterze dietylowym

– reaktywność:	stabilny, nie polimeryzuje, nie koroduje metali, podczas rozkładu nie wydziela szkodliwych substancji; może reagować gwałtownie z silnymi utleniaczami (nadtlenki, azotyny, nadchlorany)
– współczynnik przeliczeniowy	1 ppm ≈ 4,02 mg/m^3 ; 1 mg/m^3 ≈ 0,250 ppm.

Klasyfikacja i oznakowanie metylocykloheksanu według dyrektywy 67/548/EEC wraz z późniejszymi poprawkami (do 28 ATP włącznie): F; Xn; N; R11-38-51/53-65-67, co oznacza: F – substancja wysoce łatwopalna, Xn – substancja szkodliwa, N – substancja niebezpieczna dla środowiska, R11 – substancja wysoce łatwopalna, R38 – działa drażniąco na skórę, R51/53 – działa toksycznie na organizmy wodne, może wywołać długo utrzymujące się zmiany w organizmach wodnych, R65 – szkodliwy, może powodować uszkodzenia płuc po połknięciu, R67 – pary mogą wywołać uczucie senności i zawroty głowy.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Metylocykloheksan otrzymuje się podczas przeróbki ropy naftowej. Stosowany jest w syntezie organicznej oraz jako rozpuszczalnik eterów celulozowych. Jest komponentem paliwa do odrzutowców (*Sitting* 1991).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Nie ma danych ilościowych o toksycznym działaniu metylocykloheksanu na ludzi (CHEMINFO 1999). Skutki działania toksycznego metylocykloheksanu są prawdopodobnie zbliżone do podobnych węglowodorów, np. cykloheksanu, dlatego metylocykloheksan jest prawdopodobnie czynnikiem, działającym depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Pary związku o dużym stężeniu mogą powodować: nudności, ból i zawroty głowy, senność oraz dezorientację, a związek o wyjątkowo dużym stężeniu może spowodować utratę przytomności i śmierć.

Metylocykloheksan jest słabo toksyczny po połknięciu, lecz powoduje biegunkę, a bardzo duże jego dawki mogą wywołać objawy depresji centralnego systemu nerwowego, podobne do opisanych po narażeniu inhalacyjnym.

Metylocykloheksan może łatwo dostać się do płuc w czasie połykania lub wymiotów. Może wtedy spowodować silne podrażnienie płuc lub uszkodzenie tkanki płucnej, a nawet śmierć (CHEMINFO 1999).

Para metylocykloheksanu może spowodować lekkie podrażnienie błon śluzowych nosa i gardła. Może również drażnić oczy.

Bezpośredni kontakt skóry z cieczą może powodować łagodne podrażnienie. Powtarzany lub przewlekły kontakt ze skórą może powodować jej zapalenie (CHEMINFO 1999).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Metylocykloheksan nie wykazuje szkodliwego działania podczas narażenia ostrego. Dostępne dane liczbowe, dotyczące toksyczności ostrej przy narażeniu dożołądkowym i inhalacyjnym, zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Wskaźniki toksyczności ostrej metylocykloheksanu

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Wartość LD_{50}/LC_{50}, mg/kg/mg/m^3	Piśmiennictwo
Mysz	dożołądkowo	2250	RTECS 1999
Królik	dożołądkowo	4000[a]	RTECS 1999
Królik	na skórę	> 86700	*Covender* 1994
Mysz	inhalacyjnie	41500 (2h)	RTECS 1999
Królik	inhalacyjnie	61000 (1h)	RTECS 1999

[a] – wartość LDL_0.

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją toksykologiczną opartą na toksyczności ostrej substancja ta jest poza tą klasyfikacją. Padaniu zwierząt narażonych na związek o dużym stężeniu towarzyszyły takie objawy, jak: utrata prawidłowości odruchów, trudności w oddychaniu, szybka narkoza oraz silne drgawki (ACGIH 1996; RTECS 1999).

Minimalna dawka śmiertelna metylocykloheksanu po podaniu dożołądkowym królikom wynosiła 4000 mg/kg m.c. U zatruwanych zwierząt wystąpiła silna biegunka, lecz nie zaobserwowano drgawek oraz zmian w komórkach krwi u zwierząt, które przeżyły (*Longacre* 1987).

Po podawaniu MCH na skórę królika przez 6 dni, dziennie 12 razy w odstępach 5-minutowych po 5 ml stwierdzono miejscowe podrażnienie i zgrubienie skóry oraz owrzodzenie (*Cavender* 1994; *Longacre* 1987).

Toksyczność ostra metylocykloheksanu jest większa od heptanu, lecz mniejsza od oktanu (ACGIH 1996).

Toksyczność krótkoterminowa, podprzewlekła i przewlekła

W doświadczeniu inhalacyjnym przeprowadzonym na królikach zaobserwowano, po 6-godzinnym narażeniu przez 10 dni (łącznie 60 h) na metylocykloheksan o stężeniu, wynoszącym około 40 000 mg/m^3 – silne drgawki, sen narkotyczny i padnięcia zwierząt.

Narażenie na metylocykloheksan o stężeniu około 11 500 mg/m^3 i łącznym czasie 90 h nie wywołało objawów klinicznych. Na podstawie wyników badania histopatologicznego stwierdzono jedynie drobne uszkodzenia komórek wątroby i nerek. Narażenie na związek o stężeniu około 4 500 mg/m^3 łącznie przez 300 h (50 dni po 6 h) nie wywołało żadnych ujemnych skutków. Również u małp narażanych łącznie przez 300 h na metylocykloheksan o stężeniu około 1500 mg/m^3 nie obserwowano ujemnych skutków (*Treon* 1943).

Zatem w badaniu podprzewlekłym inhalacyjnym stężenie nieefektywne metylocykloheksanu dla królików wynosi co najmniej 4460 mg/m^3, a dla małp – 1480 mg/m^3. Najmniejsze stężenie metylocykloheksanu, wywołujące pewne skutki ujemne u królików, wynosi 11 520 mg/m^3.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o działaniu rakotwórczym metylocykloheksanu.

Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o działaniu mutagennym metylocykloheksanu. Cykloheksan, związek zbliżony, dał w jednym badaniu pozytywne wyniki na komórkach ludzkich, natomiast ujemne wyniki uzyskano w testach bakteryjnych (*Longacre* 1987).

Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania embriotoksycznego, teratogennego oraz wpływu na rozrodczość metylocykloheksanu.

TOKSYKOKINETYKA

Metylocykloheksan wchłonięty do organizmu drogą inhalacyjną dostaje się do wątroby i nerek, gdzie za pomocą mikrosomalnych enzymów wątrobowych jest metabolizowany do *trans*-4-olu i wydalany z organizmu z moczem w formie siarczanu lub glukuronidu (*Covender* 1994). Nagromadzenie się związku w organizmie jest mało prawdopodobne, gdyż jest on szybko metabolizowany i wydalany (CHEMINFO 1999).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o mechanizmie działania toksycznego metylocykloheksanu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o działaniu łącznym.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTÓW TOKSYCZNYCH OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność efektów toksycznych metylocykloheksanu od wielkości narażenia przedstawiono w tabeli 2 (*Treon* 1943).

Tabela 2.

Zależność skutków toksycznych od wielkości narażenia inhalacyjnego na metylocykloheksan (*Treon*, 1943)

Gatunek zwierząt	Stężenie, mg/m^3 (ppm)	Czas narażania h/d	Okres narażania dni	Łączny czas narażania h	Objawy
Królik	39600 (9850)	6	10	60	silne drgawki, sen narkotyczny, padnięcia
Królik	11520 (2880)	6	15	90	brak objawów klinicznych, drobne uszkodzenia komórek wątroby i nerek
Królik	4460 (1160)	6	50	300	brak objawów
Małpa	1480 (370)	6	50	300	brak objawów

Związek o bardzo dużych stężeniach, wynoszących 40 000 mg/m^3, powodował przy powtarzalnym narażeniu wystąpienie wyraźnych objawów działania toksycznego metylocykloheksanu, z padnięciami zwierząt włącznie. Związek o mniejszych stężeniach, mimo wydłużenia okresu narażenia, nie powodował objawów klinicznych, stwierdzono jednak cechy niewielkiego uszkodzenia komórek wątroby i nerek. Narażenie na związek o stężeniu około 5000 mg/m^3, przy 5-krotnie dłuższym okresie nie powodował żadnych ujemnych skutków. Dane te dotyczyły wyników badań przeprowadzonych na królikach i małpach narażanych na metylocykloheksan o małych stężeniach.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Zestawienie, istniejących wartości normatywnych (odpowiedników wartości NDS i NDSCh) metylocykloheksanu w różnych państwach, przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Wartości normatywne metylocykloheksanu w różnych państwach (ACGIH 1999; ACGIH 1996; RTECS 1999; Czynniki… 1998)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m^3 (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m^3 (ppm)
Australia (1993)	1600 (400)	–
Belgia (1993)	1610 (400)	–
Dania (2000)	805 (200)	–
Finlandia (1993)	1600 (400)	2000 (500)
Niemcy	2000 (500)	4000 (1000) II, 1 (2 MAK, 30 min)
Japonia (1999)	1600 (400)	–
Holandia (1999)	1600 (400)	–
Filipiny (1993)	2000 (500)	–
Polska	500 (–)	2000 (–)
Rosja (1993)	1600 (400)	–
Szwajcaria (1993)	1600 (400)	3200 (800)
Turcja (1993)	2000 (500)	–
Wielka Brytania (1991)	1600 (400)	2000 (500)
Unia Europejska	nie ustalono	–
USA:	1610 (400)	–
– ACGIH (1992)	2000 (500)	–
– OSHA	1600 (400)	–
– NIOSH		

Wartości te wahają się w granicach 1600 ÷ 2000 mg/m^3 (400 ÷ 500 ppm), poza Danią, gdzie obowiązuje wartość 800 mg/m^3 oraz Polską, w której wartość ta wynosi 500 mg/m^3.

W Finlandii, Wielkiej Brytanii, Polsce i Szwajcarii ustalono także wartość NDSCh metylocykloheksanu, wynoszącą 2000 mg/m^3 (w Szwajcarii 3200 mg/m^3). ACGIH przy ustalaniu wartości normatywnych bierze pod uwagę narażenie nieszkodliwe dla małp – wielkość 1480 mg/m^3 przy powtarzalnym narażaniu (podprzewlekłe) oraz przez analogię do heptanu,

którego toksyczność ostra jest porównywalna do MCH (ACGIH 1996). Nie ma danych na temat podstawy wartości NDS metylocykloheksanu, obowiązującej w Polsce od 1982 r.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Dostępne dane są niewystarczające do zaproponowania wartości NDS metylocykloheksanu opartej całkowicie na kryteriach zdrowotnych. Nie ma ilościowych danych na temat szkodliwości MCH dla ludzi. Jedyną podstawą do wyznaczenia wartości NDS mogłyby być wyniki uzyskane w doświadczeniu przeprowadzonym na królikach narażanych inhalacyjnie na MCH. Wartość 11 520 mg/m^3 proponuje się przyjąć za najmniejsze stężenie efektywne (LOAEL).

Proponuje się zastosowanie do obliczeń wartości NDS następujących współczynników niepewności: wskaźnik różnic międzygatunkowych = 2; przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych = 2, zamiana wartości NOAEL na wartość LOAEL = 2. Łączny współczynnik niepewności wyniesie wówczas 8. Zatem po podstawieniu do wzoru, obliczamy:

$$11520 : 8 = 1440 \text{ mg/m}^3.$$

Drugim sposobem wyznaczania wartości zastosowanym przez ACGIH jest propozycja ustalenia wartości NDS MCH przez analogię do heptanu.

Proponuję, by na podstawie danych z doświadczenia na królikach przyjąć wartość NDS metylocykloheksanu równą 1600 mg/m^3.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh metylocykloheksanu, która jest niezbędna do ustalenia ze względu na działanie drażniące związku, zastosowano równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(p)},$$

gdzie:

- $u(P)$ = 1,53; współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej
- S_g, standardowe geometryczne odchylenia (w granicach 1,5 ÷ 2,0)
- log S_g, w granicach 0,18 ÷ 0,30
- *uFs*, współczynnik niepewności.

Podstawiając do wzoru, obliczamy wartość NDSCh:

$$\text{NDSCh} = 1{,}859 \cdot \text{NDS} \div 2{,}888 \cdot \text{NDS} =$$
$$1{,}859 \cdot 1600 \text{ mg/m}^3 \div 2{,}888 \cdot 1600 \text{ mg/m}^3 =$$
$$2974{,}4 \div 4620{,}8 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponuje się przyjęcie wartości NDSCh metyloheksanu równej 3000 mg/m^3.

Zaleca się oznakowanie substancji literą „I”, wskazującą na działanie drażniące związku.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB metyloheksanu.

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 błony śluzowe górnych dróg oddechowych i spojówki oraz badanie neurologiczne.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem na układ oddechowy, skórę i spojówki oraz badanie neurologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na układ oddechowych, skórę i spojówki oraz badania neurologiczne.

U w a g a

Lekarz, przeprowadzający badanie profilaktyczne, może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania oraz badania dodatkowe, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika i osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy, błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz spojówki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie górnych dróg oddechowych oraz przewlekłe stany zapalne spojówek.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz, przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (1996) Documentation of threshold limit values and biological exposure indices.

ACGIH (1996) Threshold limit values and biological exposure indices booklet issues by ACGIH, Cincinnati.

ACGIH (1999) Guide to occupational exposure values.

Cavender F. (1994) Alicyclic hydrocarbons. W: Patty's industrial hygiene and toxicology. 4 th. ed., vol. II. Toxicology. Part B. G.D. Clayton Viley, 1267-9, 1273-7.

CHEMINFO-XI/99.

Czynniki szkodliwe w środowisku pracy (1998) Warszawa, CIOP.

Dziennik Ustaw 1997, nr 105, poz. 671.

Gosselin R. E. i in. (1984) Clinical Toxicology of Commercial Products. 5 th. ed., Section II, Ingredients Index, 150-1. Baltimore, Willias a. Wilkins.

Longacre S. (1987) Metylcycloheksane. W: Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents. Vol. 1. Hydrocarbons, 2 nd. ed. Elsevier Science Publishers, 236-41.

RTECS-VII/99.

Sitting M. (1991) Handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens. 3 rd. ed., Vol. 2, 1093-1094, N.J., Noyes Publication, Park Ridge.

Treon J.F. i in. (1943) The physiological response of animals to cyclohexane, methylcycloheksane and certain derivates of these compounds. II. Inhalation, J. Ind. Hyg. Toxical. 25, 323-47.

ROMAN KNAPEK

Methylcyclohexane

A b s t r a c t

Methylcyclohexane (MCH) is a colorless combusible liquid with a poor benzene-like odour. MCH is used in organic synthesis and as a solvent for cellulose ethers.

The inhalation tract is the main exposed organ. MCH is less toxic but in high concentration it can cause headache, nausea, sleepiness and confusion, MCH can irritate the eyes. Its vapor can irritate the mucosis of the nose and pharynx. No carcinogenic, mutagenic, embriotoxic, fetotoxic and teratogenic effects have been found is the relevant toxicological studies.

In a subchronic inhalation study on rabbits the non-effective concentration was 4460 mg/m^3, and an effective concentration was 11500 mg/m$^{3.}$

The proposed maximum exposure limit MAC (TWA) of 1600 mg/m^3 is based on the LOAEL value from a subchronic inhalation study on rabbits. The MAC (STEL) value is based on the irritative effect and 3000 mg/m^3 is proposed.

There are no data for recommending a BEI value.