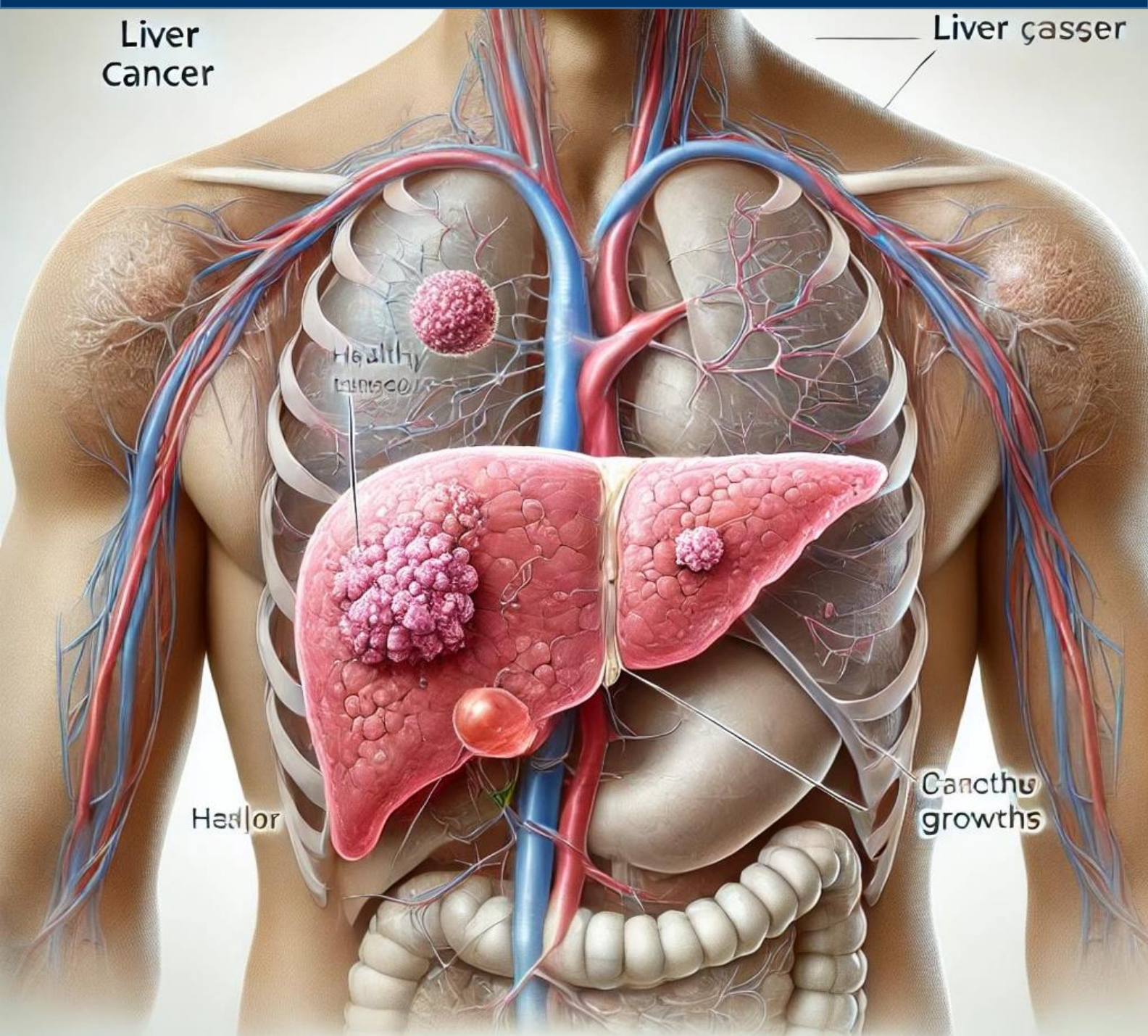




ZALECENIA DO OCENY RYZYKA ZDROWOTNEGO DLA 1,4-DIOKSANU

WYTYCZNE SZACOWANIA RYZYKA ZDROWOTNEGO DLA SUBSTANCJI RAKOTWÓRCZYCH
WRAZ Z ILOŚCIOWĄ/JAKOŚCIOWĄ OCENĄ RAKOTWÓRCZOŚCI

Materiały informacyjne

Opracowano na podstawie wyników programu wieloletniego „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy – VI etap, okres realizacji: lata 2023–2025”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr III.PN.06 pt.: „Opracowanie zaleceń do oceny ryzyka zdrowotnego dla czynników rakotwórczych – wytyczne szacowania ryzyka zdrowotnego dla substancji rakotwórczych wraz z ilościową/jakościową oceną rakotwórczości” Koordynator Programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Koordynator Programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

Wykonawca: Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. J. Nofera

Kierownik projektu: prof. dr hab. J. Jurewicz

Autorzy:

dr Danuta Ligocka

mgr inż. Małgorzata Kupczewska-Dobecka

dr Stella Bujak-Pietrek

dr inż. Hassan Kassassir

mgr inż. Magdalena Ponicka

prof. dr hab. Joanna Jurewicz

Opracowanie graficzne: Małgorzata Niełaczna

Copyright by Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy Warszawa 2024



Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy
ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa
tel. (22) 623 36 98, www.ciop.pl

Spis treści

1. Charakterystyka substancji.....	3
2. Występowanie i zastosowanie.....	3
3. Aktualna wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS)	4
4. Nowotwory związane z narażeniem na 1,4-dioksan.....	5
5. Ocena rakotwórczości.....	6
5.1. Jakościowa ocena rakotwórczości.....	6
5.2. Ilościowa ocena rakotwórczości	6
6. Bibliografia.....	7

1. Charakterystyka substancji

1,4-Dioksan jest łatwopalną cieczą o przyjemnym zapachu. Należy do grupy cyklicznych eterów. Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.) 1,4-dioksan ma zharmonizowaną klasyfikację wg tabeli 3 załącznika VI, jako substancja rakotwórcza kategorii 1B.

Właściwości fizykochemiczne	
Postać	bezbarwna, palna ciecz o łagodnym, przyjemnym zapachu eterycznym
Próg zapachu	10,1–20,5 mg/m ³
Temperatura topnienia	11,8°C
Temperatura wrzenia	101,1°C (1013 hPa)
Temperatura zapłonu	12,22°C (zamknięty tygiel) 18,33°C (otwarty tygiel)
Temperatura samozapłonu	180°C
Granice wybuchowości w powietrzu	górną – 22% obj. i dolną – 2% obj.
Gęstość względna w temp. 20°C (woda/4°C = 1)	1,0329
Lepkość dynamiczna mPa·s	1,31
Rozpuszczalność w temp. 25°C:	dobrze rozpuszcza się w wodzie i większości rozpuszczalników organicznych; tworzy mieszaniny azeotropowe z wodą (81,6% 1,4-dioksanu) i etanolem (9,3% 1,4-dioksanu)
Reaktywność	w obecności wilgoci tworzy wybuchowe nadtlutki
Prężność par	38,7 hPa (w temp. 20°C); 49,3 hPa (w temp. 25°C)
Gęstość pary nasyconej (powietrze=1)	3
Logarytm współczynnika podziału oktanol-woda	-0,27

2. Występowanie i zastosowanie

1,4-Dioksan jest stosowany w przemyśle jako rozpuszczalnik lakierów, tworzyw sztucznych, pokostów, farb, barwników, smarów stałych, tłuszczów, olejów roślinnych i zwierzęcych, wosków, octanu celulozy, etylocelulozy, benzylocelulozy, żywic organicznych, a także jako składnik preparatów do usuwania powłok malarskich i lakierniczych. Związek ten ma zastosowanie również jako stabilizator rozpuszczalników chloroalifatycznych, m.in. metylochloroformu, składnik niektórych preparatów do odrywania, dezodorantów, środków konserwujących, oraz w laboratoriach.

Narażenie zawodowe na 1,4-dioksan występuje podczas jego produkcji, formulacji i stosowania, poprzez narażenie inhalacyjne lub skórne. W przypadku wszystkich zastosowań, w których występuje narażenie zawodowe, narażenie na 1,4-dioksan jest poniżej wartości 73 mg/m³.

Ze względu na możliwą obecność 1,4-dioksanu jako pozostałości po polimeryzacji wyrobów z gumy (rękawice, buty, odzież, gumowe uchwyty, dźwignia zmiany biegów, kierownice) istnieje również możliwość narażenia drogą dermalną w laboratoriach analitycznych oraz gospodarstwie domowym.

Dane z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Czynniki Rakotwórcze, Mutagenne i Reprotoksyczne w pracy przesłane dla 1,4-dioksanu

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet		Liczba osób narażonych łącznie
				razem	< 45 lat	
2022	6	20	59	163	138	222
2023	9	37	188	390	292	578

3. Aktualna wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS)

W Polsce najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) dla 1,4-dioksanu wynosi 50 mg/m³, nie ustalono najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) (Załącznik do rozporządzenia Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 24 czerwca 2024 r., Dz. U. 2024 poz. 1017). Na posiedzeniu Zespołu Ekspertów w dniach 06–08.07.2022 r. została zatwierdzona zaproponowana wartość NDS 22 mg/m³, jednak nie została ona włączona do aktualnego Rozporządzenia. W 2025r. Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN zaproponowała wartość NDS na poziomie 7,3 mg/m³.

Wartości dopuszczalnych stężeń 1,4-dioksanu w środowisku pracy w poszczególnych państwach UE

Państwo	TWA		STEL		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Austria	20	73	40	146 C	skóra
Belgia	20	73			skóra
Dania	10	36	20	72	skóra
Unia Europejska	20	73	-	-	IOELV
Finlandia	10	36	40	150	-
Francja	20	73	-	-	-
Niemcy (AGS)	20	73	40	146	skóra
Niemcy (DFG)	20	37	40	146	skóra
Węgry	-	73	-	-	skóra
Irlandia	20	73	-	-	-
Włochy	20	73	-	-	skóra
Łotwa	5,5	20	-	-	-
Norwegia	5	18	10	36	skóra
Polska	-	50	-	-	-
Hiszpania	20	73	-	-	skóra
Szwecja	10	35	25	90	-
Holandia	5,5	20	-	-	-

TWA – średnia ważona stężenia; STEL – wartość chwilowa; IOELV – indykatoryjna dopuszczalna wartość narażenia zawodowego; C –wartość pułapowa

4. Nowotwory związane z narażeniem na 1,4-dioksan

W badaniach epidemiologicznych dotyczących działania rakotwórczego 1,4-dioksanu u ludzi wykazano, że nie ma związku przyczynowo-skutkowego między narażeniem na 1,4-dioksan, a częstością występowania nowotworów złośliwych u ludzi.

Rakotwórcze działanie 1,4-dioksanu wykazano w wielu badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na myszach i szczurach, zarówno po narażeniu inhalacyjnym, jak i per-os. 1,4-Dioksan związany jest z dużym spektrum potencjalnych nowotworów, w tym międzybłoniaka otrzewnej, nowotworów wątroby, gruczołu sutkowego i nosa.

Częstość występowania międzybłoniaka otrzewnej a także gruczolaka lub raka wątrobowokomórkowego u samców szczurów F344/N narażonych na 1,4-dioksan w 2-letnim badaniu inhalacyjnym (Kasai i in., 2009)

Nowotwór	Stężenie [mg/m ³ (ppm)]			
	0 (0)	180 (50)	900 (250)	4 500 (1 250)
międzybłoniak otrzewnej	2/50	4/50	14/50*	41/50*
gruczolak i rak wątrobowokomórkowy	1/50	2/50	4/50	23/50*

Fisher exact test: * p<0,01

Częstość występowania gruczolaka lub gruczolakowłóknaka gruczołu sutkowego u samców szczurów F344/N narażonych na 1,4-dioksan w 2-letnim badaniu toksycznym drogą pokarmową (woda pitna) (Kano i in., 2009)

Nowotwór	Dawka (mg/kg mc./d) (ppm)			
	0 (0)	11 (200)	55 (100)	274 (5 000)
gruczolak i gruczolakowłóknak gruczołu sutkowego	1/50	2/50	2/50	6/50

Częstość występowania raka płaskonabłonkowego nosa u szczurów narażonych na 1,4-dioksan (NCI 1978)

Nowotwór	Dawka (mg/kg mc./d) (♂/♀)		
	0 (0)	180 (50)	900 (250)
gruczolakorak nosa (♂/♀)	0/0	1/0	3/1
rak płaskonabłonkowy nosa (♂/♀)	0/0	12/10*	16*/8**
rabdomyzak nosa (♂/♀)	0/-	1/-	0/-

Fisher exact test: *p≤0,001, **p=0,003; ♂/♀ - samce/samice

5. Ocena rakotwórczości

5.1. Jakościowa ocena rakotwórczości

W Unii Europejskiej, zgodnie z klasyfikacją CLP, 1,4-dioksan zaliczono do kategorii Carc. 1B substancja, która ma potencjalne działanie rakotwórcze dla ludzi, przy czym klasyfikacja opiera się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

Ekspersi Niemieckiej Komisji do Badań Zagrożenia Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejsu Pracy (DFG) zaliczyli 1,4-dioksan do grupy rakotwórczości 4. Przyjmuje się, że toksyczność, która dodatkowo powoduje działanie rakotwórcze w wątrobie i nerkach, występuje dopiero po wysyceniu metabolizmu. Jednak podrażnienie nosa, które obserwuje się poniżej saturacji, również wywołuje raki. Przyjmuje się, że podrażnienie nabłonka nosa powodujące cytotoksyczność, stan zapalny, proliferację komórek regeneracyjnych i przerost jest mechanizmem, który prowadzi do rozwoju nowotworów nosa po narażeniu inhalacyjnym. Ponieważ skutki genotoksyczne odgrywają podrzędną rolę w rakotwórczości i obserwuje się je tylko przy dawkach cytotoksycznych, 1,4-dioksan po weryfikacji jest nadal klasyfikowany w kategorii rakotwórczości 4.

Według oceny ekspertów Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (1999) nie ma wystarczających dowodów na rakotwórczość 1,4-dioksanu u ludzi. Na zwierzętach doświadczalnych istnieją wystarczające dowody na rakotwórczość 1,4-dioksanu. Ogólna ocena IARC – 1,4-dioksan jest prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi (grupa 2B).

5.2. Ilościowa ocena rakotwórczości

EPA przeprowadziła analizy dawka-odpowiedź dla punktów końcowych raka zgłoszonych przez Kasai i in. (2009). 1,4-dioksan wiązał się ze statystycznie istotnym wzrostem częstości występowania i/lub statystycznie istotnych trendów dawka-odpowiedź w przypadku nowotworów dróg oddechowych i przewodu słuchowego (tj. raków płaskonabłonkowych jamy nosowej i gruczolaków gruczołu łojowego słuchowego) oraz innych nowotworów ogólnoustrojowych (tj. gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe, raki nerkowokomórkowe, międzybłoniaki otrzewnej i gruczolakowłókniaki gruczołów sutka oraz włókniaki podskórne). Wszystkie nowotwory uznano, że są niezależnego pochodzenia i uwzględniono w analizie wielonowotworowej. Częstość występowania gruczolaków i raków połączono zgodnie z wytycznymi EPA dotyczącymi oceny ryzyka rakotwórczego, które zalecają, że etiologicznie podobne typy nowotworów, tj. łagodne i złośliwe guzy tego samego typu komórek można łączyć, ze względu na możliwość, że łagodne guzy mogą rozwinąć się do postaci złośliwej.

W przypadku narażenia zawodowego na 1,4-dioksan przyjęto jako kluczowe nowotwory zawodowe **gruczolaki i raki wątrobowokomórkowe**. Na podstawie licznych badań 1,4-dioksan został uznany za związek niegenotoksyczny. Pierwszym procesem w niegenotoksycznym mechanizmie działania jest wysycenie metabolizmu 1,4-dioksanu do kwasu 2 hydroksyetoksyoctowego. Badania na zwierzętach wykazały hepatotoksyczność dioksanu powyżej poziomu wysycenia metabolicznego i przypisuje się ją bezpośrednio 1,4-dioksanowi, a nie jego metabolitowi.

Gruczolak lub rak wątrobowokomórkowy może rozwinąć się:

- u 4 osób spośród 1 000 pracujących przez okres 40 lat w narażeniu na 1,4-dioksan w stężeniu 22 mg/m³
- u 1 osoby spośród 1 000 pracujących przez okres 40 lat w narażeniu na 1,4-dioksan w stężeniu 7,3 mg/m³

6. Bibliografia

1. Committee for Risk Assessment (2019). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of 1,4-dioxane, EC Number: 204-661-8, CAS Number: 123-91-1, CLH-O-0000001412-86-264/F 15 March 2019 <https://echa.europa.eu/documents/10162/024a7c7e-eb2a-827d-0d88-5ef4a48e932e>.
2. ECHA (2021) Scientific report for evaluation of limit values for 1,4-dioxane at the workplace, Finland.
3. ECHA (2022) Committee for Risk Assessment RAC, Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for 1,4-dioxane, ECHA/RAC/OEL-O-0000007101-89-01/F, Finland.
4. EPA, U.S. (2020) Final 1,4-Dioxane RiskEvaluation. https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1._risk_evaluation_for_14-dioxane_casrn_123-91-1.pdf.
5. GESTIS - International limit values (2024) <https://ilv.ifa.dguv.de/substances>.
6. MAK Value Documentation in German language (2019). DOI: 10.1002/3527600418.mb12391d0067.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999);71; 589.
8. Kano H, Y. Umeda M. Saito H. Senoh H. Ohbayashi S. Aiso K. Yamazak, K. Nagano, S. Fukushima. (2008) Thirteen-week oral toxicity of 1,4-dioxane in rats and mice', The Journal of Toxicological Sciences, 33: 141-53.
9. Kasai, T., H. Kano, Y. Umeda, T. Sasaki, N. Ikawa, T. Nishizawa, K. Nagano, H. Arito, H. Nagashima, S. Fukushima (2009). Two-year inhalation study of carcinogenicity and chronic toxicity of 1,4-dioxane in male rats, Inhalation Toxicology, 21: 889-97.
10. Kasai, T., M. Saito, H. Senoh, Y. Umeda, S. Aiso, H. Ohbayashi, T. Nishizawa, K. Nagano, S. Fukushima. (2008) Thirteen-Week Inhalation Toxicity of 1,4-Dioxane in Rats, Inhalation Toxicology, 20: 961-71.
11. NCI (1978) Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity', National Cancer Institute carcinogenesis technical report series, 80: 1-123.