



Autorzy:
mgr inż. Katarzyna Konieczko
dr Stella Bujak-Pietrek
mgr inż. Katarzyna Wieczorek
prof. dr hab. Joanna Jurewicz

ZALECENIA DO OCENY RYZYKA ZDROWOTNEGO DLA FURANU
WYTYCZNE SZACOWANIA RYZYKA ZDROWOTNEGO DLA SUBSTANCJI RAKOTWÓRCZYCH
WRAZ Z ILOŚCIOWĄ/JAKOŚCIOWĄ OCENĄ RAKOTWÓRCZOŚCI
Materiały informacyjne

Spis treści

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

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:

mgr inż. Katarzyna Konieczko

dr Stella Bujak-Pietrek

mgr inż. Katarzyna Wieczorek

prof. dr hab. Joanna Jurewicz

Opracowanie graficzne: Anna Nowak

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

1. Charakterystyka substancji

Furan jest organicznym związkiem heterocyklicznym i aromatycznym. Cząsteczka furanu ma budowę pięciocząonowego pierścienia z endocyklicznym atomem tlenu, czyli strukturę cyklicznego eteru. Furan w temp. pokojowej jest bezbarwną, skrajnie łatwopalną cieczą o małej lepkości i dużej lotności, słabo rozpuszcza się w wodzie. Mieszanki par furanu z powietrzem mają właściwości wybuchowe. Podczas przechowywania furan nie jest stabilny, ponieważ obecne w nim wiązanie eterowe ulega powoli utlenieniu i powstają wybuchowe nadtlarki [1-2].

2. Występowanie i zastosowanie furanu

W środowisku furan powstaje przede wszystkim w procesach spalania oraz w innych procesach przebiegających w podwyższonych temperaturach. Furan oznaczano np. w gazach emitowanych podczas smażenia w głębokim tłuszczu, w dymach powstających podczas spalania drewna, w spalinach samochodowych, w dymie tytoniowym, źródłem pozazawodowego narażenia na furan jest przetwarzana termicznie żywność, np. wyroby piekarnicze, gotowe dania, palona kawa. W przemyśle chemicznym i farmaceutycznym jest stosowany jako surowiec do syntezy związków heterocyklicznych oraz polimerów i kopolimerów. Ma zastosowanie przy produkcji lakierów, leków, stabilizatorów, zamienników detergentów, środków chemicznych stosowanych w rolnictwie, laminatów odpornych na temperaturę, a także jako rozpuszczalnik żywic oraz jako odczynnik w laboratoriach. Ze względu na dużą lotność w syntezie organicznej jest stosowany w systemach zamkniętych [3-4].

W warunkach narażenia zawodowego furan wchłania się do organizmu przede wszystkim drogą inhalacyjną i przez skórę. W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji o ostrych zatruciach ludzi furanem ani informacji dotyczących toksyczności furanu u ludzi w warunkach narażenia przewlekłego. Wyniki badań na zwierzętach, zarówno w warunkach narażenia ostrego, jak i przewlekłego, wskazują, że skutkiem krytycznym narażenia na furan jest działanie hepatotoksyczne [5].

3. Aktualna wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS)

W Unii Europejskiej nie ustalono dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na furan. W Polsce najwyższe dopuszczalne stężenia furanu w środowisku pracy zaczęły obowiązywać w 2021 r. – najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) wynosi 0,05 mg/m³, a najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh) 0,1 mg/m³, ponadto furan ma przypisaną notację „Skóra”, która oznacza, że wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową (Rozporządzenie Ministra Rozwoju, Pracy i Technologii z dnia 18 lutego 2021 r. *zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy*, Dz.U. 2021 poz. 235) [6]. Powyższe wartości zostały zaproponowane przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych w 2019 r. i następnie w 2020 r. przyjęte przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN [7]. Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń obowiązujące w Polsce i w innych państwach zestawiono w tab. 1.

Tabela 1. Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń furanu [8]

Państwo/organizacja	NDS (mg/m ³)	NDSch (mg/m ³)	Notacje
Polska	0,05	0,1	Skóra
Chiny	0,5	-	-
Łotwa	0,5	-	-
Niemcy (DFG, AGS)	0,056 (0,02 ppm)	0,112 (0,04 ppm)	H Carcinogen Group 4 Pregnancy Group D
Szwajcaria	0,06 (0,02 ppm)	0,11 (0,04 ppm)	

W 3 państwach (Polska, Niemcy, Szwajcaria) wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń furanu w środowisku pracy są praktycznie na takim samym poziomie, a niewielkie różnice wynikają jedynie z zaokrąglenia przy przeliczeniu jednostek miary z ppm na mg/m³. W Polsce i w Niemczech oznakowano furan jako substancję wchłaniającą się przez skórę (odpowiednio Skóra i H). Ponadto eksperci niemieccy (DFG) zaliczyli furan do grupy 4 substancji rakotwórczych (substancje z potencjałem rakotwórczym, w przypadku których genotoksyczność nie jest istotna dla procesu kancerogenezy – w związku z czym nie przewiduje się istotnego wzrostu przypadków nowotworów, jeżeli jest dotrzymana wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia), a ze względu na działanie teratogenne do grupy D (brak dostępnych danych lub dostępne dane nie są wystarczające do klasyfikacji w jednej z grup A, B lub C) [8-10].

4. Nowotwory związane z narażeniem na furan

Klasyfikacja furanu opiera się na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach, badania działania rakotwórczego furanu przeprowadzono na myszach i szczurach po podaniu dożołądkowym [2]. U szczurów obu płci furan indukował białaczki z komórek linii limfocytarnej oraz obserwowano wzrost liczby przypadków raka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych i gruczolaka wątrobowokomórkowego u zwierząt obu płci, natomiast raka wątrobowokomórkowego jedynie u samców. U myszy obu płci furan indukował powstanie gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych, a ponadto łagodnych guzów chromochłonnych nadnerczy [11].

5. Ocena rakotwórczości

5.1. Jakościowa

Badania epidemiologiczne nie dostarczyły dotychczas wystarczających dowodów działania rakotwórczego furanu u ludzi, ale substancja ta ma udowodnione działanie rakotwórcze na zwierzęta. W państwach członkowskich Unii Europejskiej obowiązuje zharmonizowana klasyfikacja furanu jako substancji rakotwórczej kategorii 1B (substancje co do których wiadomo lub istnieje domniemanie, że są rakotwórcze dla człowieka) (Rozporządzenie WE nr 1272/2008). Klasyfikacja opiera się na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach [12]. W związku z powyższą klasyfikacją furan znajduje się w wykazie substancji o działaniu rakotwórczym w środowisku pracy i podlega przepisom rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (Dz.U. 2021 poz. 2235 ze zm.) [13]. Eksperci Niemieckiej Komisji do Badań Zagrożenia Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejscu Pracy (DFG) zaliczyli furan do grupy 4 (substancje z potencjałem rakotwórczym, w przypadku których genotoksyczność nie odgrywa istotnej roli). Nie należy spodziewać się istotnego wzrostu liczby nowotworów pod warunkiem, że wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia w środowisku pracy (MAK)

jest dotrzymana [9]. Ekspert Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznali, że istnieją wystarczające dowody działania rakotwórczego furanu na zwierzęta doświadczalne, natomiast dowody działania rakotwórczego u ludzi są niewystarczające. W związku z powyższym furan został zaliczony do grupy 2B, czyli do czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi [14]. W ramach NTP (National Toxicology Program) furan został uznany za substancję, w przypadku której istnieje uzasadnione przewidywanie, że będzie działać rakotwórczo u ludzi [15-17].

5.2. Ilościowa

Na podstawie wyników badań działania rakotwórczego furanu eksperci EFSA ustalili wartości dawki wyznaczającej BMD10 (dawka powodująca wzrost liczby przypadków określonych zmian o 10% w ciągu całego życia, po uwzględnieniu tła), biorąc pod uwagę częstość występowania gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych u samic myszy po 2 latach narażenia. W celu ustalenia wartości referencyjnej dla działania rakotwórczego furanu, za najbardziej wiarygodny został uznany połączony zestaw danych z badania NTP (1993) i Mosera i in. (2009) [16,18]. Wartość BMDL10 (dolna granica 95% przedziału ufności) wynosi 1,84 mg/kg mc./dzień przy podawaniu furanu 5 dni/tydz., co odpowiada 1,31 mg/kg mc./dzień dla ekspozycji ciągłej [17].

W 2023 r. wykonano w IMP w Łodzi szacowanie ryzyka wystąpienia białaczki z komórek linii limfocytarnej w zależności od stężenia furanu, przy pomocy programu statystycznego STATA 12.1. Do ilościowej oceny ryzyka wykorzystano dane z badania Von Tungeln i in. (2017) na szczurach samcach oraz dane z badania NTP (1993) na szczurach obu płci [11][16]. Do wyznaczenia funkcji dawka-odpowieź (ryzyko) wystąpienia raka z wyżej opisanego badania zastosowano równanie (1):

$$P(d) = 1 - \exp(-(q_0 + q_1 \cdot d + q_2 \cdot d^2)) \quad (1)$$

gdzie:

q_0, q_1, q_2 – współczynniki zastosowanego modelu szacowania ryzyka

d – dawka

Ryzyko oszacowane dla stężenia furanu w środowisku pracy na poziomie obowiązującej wartości NDS wyniosło $3,5 \cdot 10^{-3}$, co jest większe od ryzyka akceptowalnego ($1 \cdot 10^{-3}$) i wskazuje na konieczność weryfikacji (zmniejszenia) dotychczasowej wartości NDS. Należy jednak podkreślić, że w eksperymencie Von Tungeln i in. (2017) obserwowano znacznie większą częstość występowania białaczek w grupie kontrolnej niż we wcześniejszych badaniach NTP (1993), co może być przyczyną przeszacowania wyniku. Dlatego przeprowadzono ilościowe szacowanie ryzyka modelem STATA 12.1. także na podstawie wyników badania NTP (1993). Uzyskane w tym szacowaniu ryzyko wyniosło $6,4 \cdot 10^{-4}$. W terminach populacyjnych oznacza to 6-7 dodatkowych przypadków białaczki na 10 tys. osób zatrudnionych w narażeniu na furan o stężeniu 0,05 mg/m³ przez 40 lat, można więc uznać, że jest to ryzyko akceptowalne w środowisku pracy. Różnice pomiędzy wynikami szacowań przeprowadzonych z różnych badań mogły wynikać z wielu zmiennych, takich jak spontanicznie występujące nowotwory w danej populacji szczurów.

6. Bibliografia

- [1] Gill S., Bondy G., Lefebvre D.E., Becalski A., Kavanagh M., Hou Y., Turcotte M., Barker M., Weld M., Vavasour E., Cooke G.M. (2010) Subchronic oral toxicity study of furan in Fischer-344 rats. *Toxicol. Pathol.* 38, 619-630 DOI: 10.1177/0192623310368978
- [2] ECHA (European Chemicals Agency) (2023) Furan. Registration dossier. [dostęp: wrzesień 2023: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/10633>]
- [3] Morehouse K., Nyman P., McNeal T. P., Dinovi, M. J., Perfetti, G. (2008). Survey of furan in heat processed foods by headspace gas chromatography/mass spectrometry and estimated adult exposure. *Food Addit. Contam.* 25, 259-264
- [4] IARC (International Agency for Research on Cancer) (1995) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Lyon, 63, 393-407
- [5] Eagle J.L., Jr., Gochberg B.J. (1979) Respiratory retention and acute toxicity of furan. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40, 310-314 <https://doi.org/10.1080/15298667991429633>
- [6] Skowroń J., Konieczko K. (2020) Furan. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 4(106), 107-141 DOI: 10.5604/01.3001.0014.5831
- [7] Rozporządzenie Ministra Rozwoju, Pracy i Technologii z dnia 18 lutego 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz.U. 2021 poz. 235)
- [8] GESTIS International Limit Values (2023) The Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance (IFA) [dostęp: kwiecień 2023: https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx]
- [9] DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft (2023) List of MAK and BAT Values 2023. Report 59. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area DOI: https://www.doi.org/10.34865/mbwl_2023_eng [dostęp: wrzesień 2023 https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2023/Iss2/Doc002/mbwl_2023_eng.pdf]
- [10] Hartwig A., MAK Commission (2017) Furan. MAK Value Documentation. The MAK Collection of Occupational Health and Safety 22, 577-618 DOI: 10.1002/3527600418.mb11000d0063
- [11] Von Tungeln L.S., Walker N.J., Olson G.R., Mendoza M.C.B., Felton R.P., Thorn B.T., Marques M.M., Pogribny I.P., Doerge D.R., Beland F.A. (2017) Low dose assessment of the carcinogenicity of furan in male F344/N Nctr rats in a 2-year gavage study. *Food Chem. Toxicol.* 99: 170-181 DOI: 10.1016/j.fct.2016.11.015
- [12] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 z dnia 31.12.2008 r. (Dz. Urz. WE L 353, 1-1355 z późn. zm.)
- [13] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy (Dz.U. 2021 poz. 2235 ze zm.)

- [14] IARC (International Agency for Research on Cancer) (1995) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Lyon, 63, 393-407
- [15] ACGIH (American Conference of Industrial Hygienists) (2022) Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, USA
- [16] NTP (National Toxicology Program) (1993) Toxicology and carcinogenesis of furan in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 402, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- [17] EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) (2017) Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food. Scientific opinion adopted 20 September 2017, doi: 10.2903/j.efsa.2017.5005
- [18] Moser G.J., Foley J., Burnett M., Goldsworthy T.L., Maronpot, R. (2009) Furan-induced dose-response relationships for liver cytotoxicity, cell proliferation, and tumorigenicity (furan-induced liver tumorigenicity). *Exp. Toxicol. Pathol.* 61, 101-111 <https://doi.org/10.1016/j.etp.2008.06.006>