

Autorzy:
mgr inż. M. Kupczewska-Dobecka
dr S. Bujak-Pietrek
mgr inż. K. Wieczorek
prof. dr hab. J. Jurewicz

ZALECENIA DO OCENY RYZYKA ZDROWOTNEGO DLA IZOPRENU

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 izoprenu	3
3.	Aktualna wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS)	4
4.	Nowotwory związane z narażeniem na izopren.....	5
5.	Ocena rakotwórczości	5
5.1.	Jakościowa	5
5.2.	Ilościowa	5
6.	Bibliografia.....	7

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. M. Kupczewska-Dobecka

dr S. Bujak-Pietrek

mgr inż. K. Wieczorek

prof. dr hab. J. 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

Izopren jest lotnym związkiem występującym naturalnie w środowisku. Jest emitowany do atmosfery przez wiele roślin. Izopren powstaje endogennie u ludzi, natomiast u zwierząt endogenne powstawanie izoprenu jest znacznie mniejsze niż u ludzi. Szacuje się, że szybkość powstawania endogenego izoprenu u ludzi wynosi 0,15 $\mu\text{mol/kg mc./h}$. Stężenie izoprenu we krwi u osób nienarażonych zawodowo mieści się w bardzo szerokim zakresie, od 0,52 do 70 nmol/l [1]. Izopren to związek organiczny, nienasycony pentawęglowodór, z grupy dienów. Jest to bezbarwna, lotna ciecz, niemieszająca się z wodą, o lekko wyczuwalnym zapachu podobnym do benzyny. Prężność pary nasyconej izoprenu wynosi 733,3 hPa w 25°C, natomiast rozpuszczalność w wodzie 642 mg/l [2]. Jest skrajnie łatwopalny i wysoce reaktywny. W kontakcie z powietrzem tworzy wybuchowe nadtlenki. Niekontrolowana polimeryzacja w zamkniętym zbiorniku grozi eksplozją. Niebezpiecznie reaguje z kwasem siarkowym, oleum, kwasem azotowym i kwasem chlorosulfonowym [3]. 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.) izopren ma zharmonizowaną klasyfikację, wg tabeli 3 załącznika VI, jako substancja ciekła łatwopalna, kategorii 1, rakotwórcza kategorii 1B oraz działająca mutagenne na komórki rozrodcze, kategorii 2.

2. Występowanie i zastosowanie izoprenu

Izopren jest szeroko stosowany w wyrobach, w działalności zawodowej, a także w recepturach i formułacjach w zakładach przemysłowych. Jest wykorzystywany w następujących czynnościach lub procesach w miejscu pracy: wytwarzanie mieszanin lub wyrobów poprzez tabletkowanie, prasowanie, wyłaczanie lub granulowanie, oraz niskoenergetyczna manipulacja substancjami związanymi w materiałach lub wyrobach [3]. Zgodnie z dokumentacją rejestracyjną izopren został zarejestrowany w UE zgodnie z rozporządzeniem REACH przez 79 podmiotów rejestrujących. Produkcja i/lub import tej substancji do Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG) mieści się w zakresie od 100 000 do 1 000 000 ton rocznie. Jeden z rejestrujących, czołowy polski producent opon do samochodów osobowych, dostawczych i ciężarowych pochodzi z Polski. Szacowane wykorzystanie izoprenu na świecie w 2000 roku wynosiło 579 000 ton. Polska z silnym przemysłem oponiarskim jest piątym największym konsumentem kauczuku w UE. Ustępuje jedynie Niemcom i Hiszpanii, a produkuje tyle samo, co Francja i Włochy, wyraźnie wyprzedzając Wielką Brytanię. Poziom zużycia przekracza 350 tys. t/r. i zbliża się do 400 tys. t/r [4]. Światowa produkcja kauczuku syntetycznego wynosi ok. 16 mln ton w skali roku, a w 2021 roku, w Polsce wyniosła 280 tys. ton [5]. Produkcja wyrobów z gumy wynosiła w Polsce w 2021 r. 1146 tys. ton, a opon w 2020 r. 42 424 tys. sztuk [6-7].

Narażenie zawodowe na izopren (głównie w zakładach produkujących i wykorzystujących syntetyczny kauczuk) zachodzi przede wszystkim drogą inhalacyjną. Z danych własnych Instytutu Medycyny Pracy im. prof. dr. J. Nofera wynika, że liczba osób narażonych na izopren, zgłaszanych do rejestru nieznacznie wzrasta. Zgłoszenia obejmują zastosowanie izoprenu w pracach naukowo-badawczych oraz do produkcji klejów. Obejmują dostawców materiałów etykietowych,

którzy produkują kleje na bazie izoprenu, stosowane jako wysokiej jakości samoprzylepne produkty etykietowe papierowe i foliowe dla szerokiego zakresu zastosowań końcowych [8]. W latach 2020–2021 nie odnotowano pracowników zatrudnionych w warunkach powyżej 0,1 wartości NDS równej 100 mg/m³ tj. 10 mg/m³ [9]. Według Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych w Polsce (2022), w latach 2012–2021 nie stwierdzono przypadków chorób zawodowych spowodowanych narażeniem na izopren [10].

W przypadku narażenia środowiskowego, ze względu na emisję izoprenu do atmosfery ze źródeł naturalnych np. drzew oraz antropogenicznych, główną drogą narażenia jest również droga inhalacyjna. Jednak ze względu na fakt, iż izopren łatwo ulega procesom degradacji w środowisku, związek nie powinien stanowić zagrożenia dla populacji generalnej [3,11]. Dodatkowym źródłem narażenia na izopren jest palenie tytoniu, zarówno aktywne, jak i bierne. Izopren jest jednym z głównych składników dymu tytoniowego, a jego zawartość w papierosie waha się od 0,39 do ok. 700 µg. Wyniki badań stężenia izoprenu w pomieszczeniach zamkniętych, w których pali się papierosy, mieszczą się w zakresie od ok. 50 do 650 µg/m³ [12–13].

3. Aktualna wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS)

W Polsce, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz. U. 2018, poz. 1286 ze zm.), obowiązująca wartość NDS dla izoprenu wynosi 100 mg/m³, a wartość NDSch – 300 mg/m³ [14].

W 2022 r. Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych i Pyłowych Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń (NDS) i Najwyższych Dopuszczalnych Natężeń (NDN) opracował dokumentację NDS dla izoprenu i zaproponował wartość NDS 8 mg/m³ (2,8 ppm) oraz nie ustalił NDSch. Za podstawę do zaproponowania wartości NDS dla izoprenu przyjęto wyniki badania Melnick i in., w których samce myszy B6C3F1 narażane były na izopren w różnych stężeniach przez 26 tygodni [15]. Za efekt krytyczny uznano działanie neurotoksyczne objawiające się zmniejszoną siłą chwytu kończyn oraz problemami z utrzymaniem prawidłowej postawy ciała, wynikających z degeneracji istoty białej rdzenia kręgowego, która wystąpiła we wszystkich grupach myszy narażanych na izopren [16].

Komisja Międzyresortowa ds. NDS i NDN na 103. posiedzeniu w dniu 20 października 2022 r., przyjęła wartość NDS dla izoprenu na poziomie 8 mg/m³ (2,8 ppm) bez ustalenia wartości chwilowej (NDSch), wartości pułapowej (NDSP) i dopuszczalnej w materiale biologicznym DSB oraz oznakowanie „Carc. 1B” – substancja rakotwórcza kategorii 1B. Brak jest danych dotyczących wchłaniania izoprenu przez skórę. Ponieważ izopren jest lotny, zakłada się, że udział narażenia przez skórę w całkowitym narażeniu wynosi poniżej 10%. Nie zaproponowano notacji „skóra”. Wartość ta jest wnioskowana do ministra właściwego ds. pracy i oczekuje na wprowadzenie do wykazu NDS obowiązującego prawnie [17].

W Unii Europejskiej dotychczas nie ustalono dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na izopren. Komitet ds. Oceny Ryzyka, działający przy Europejskiej Agencji ds. Chemikaliów (ECHA) rekomenduje przyjęcie wartości wiążącej BOELV dla izoprenu na poziomie 3 ppm (8,5 mg/m³) [3]. Rakotwórczość izoprenu uznano za krytyczny skutek zdrowotny. Wyprowadzono wartość OEL (dopuszczalne stężenie w środowisku pracy) opartą na zdrowiu, przyjmując podejście ekspertów

niemieckich DFG (2009) tj. określenie poziomu narażenia, który można oczekiwać, że mieści się w zakresie statystycznym całkowitych wewnętrznych poziomów izoprenu. Za pomocą modelu toksykokinetycznego, odpowiedni poziom narażenia oszacowano na 3 ppm [11]. Istniejące wartości normatywów higienicznych izoprenu zebrano w tabeli 1.

Tabela 1. Wartości normatywów higienicznych izoprenu przyjęte w różnych państwach [3, 18]

Państwo	Wartość NDS [mg/m ³ (ppm)]	Wartość NDSch [mg/m ³ (ppm)]
Japonia	8,4 (3)	-
Łotwa	40 (14)	-
Niemcy (AGS)	8,4 (3)	67,2 (24)
Niemcy (DFG)	8,5 (3)	68 (24)
Polska	100 (35)	300 (105)
UE - propozycja wartości wiążącej	8,5 (3)	-
Szwajcaria	8,5 (3)	68 (24)
USA (AIHA-WEEL)	5,66 (2)	-

4. Nowotwory związane z narażeniem na izopren

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono następujące istotne związane z narażeniem na izopren nowotwory: raki wątrobowokomórkowe, wzrost częstości występowania gruczolaków kanalików nerkowych i guzów komórek śródmiąższowych jąder u samców oraz zależny od stężenia wzrost częstości występowania gruczolakowłókniaka gruczołu mlekowego. Ponadto, zaobserwowano znaczący wzrost występowania obustronnego rozrostu z komórek Leydiga w porównaniu do grupy kontrolnej oraz użytej w badaniu kontroli. Zaobserwowano również pojedyncze przypadki nowotworów mózgu u obu płci, które rzadko spontanicznie powstają u szczurów, takie jak złośliwy gwiaździak, glejak czy rdzeniak. Dodatkowo, raki gruczołu sutkowego u samców szczurów zaobserwowano jedynie w grupach narażonych na izopren [19].

5. Ocena rakotwórczości

5.1. Jakościowa

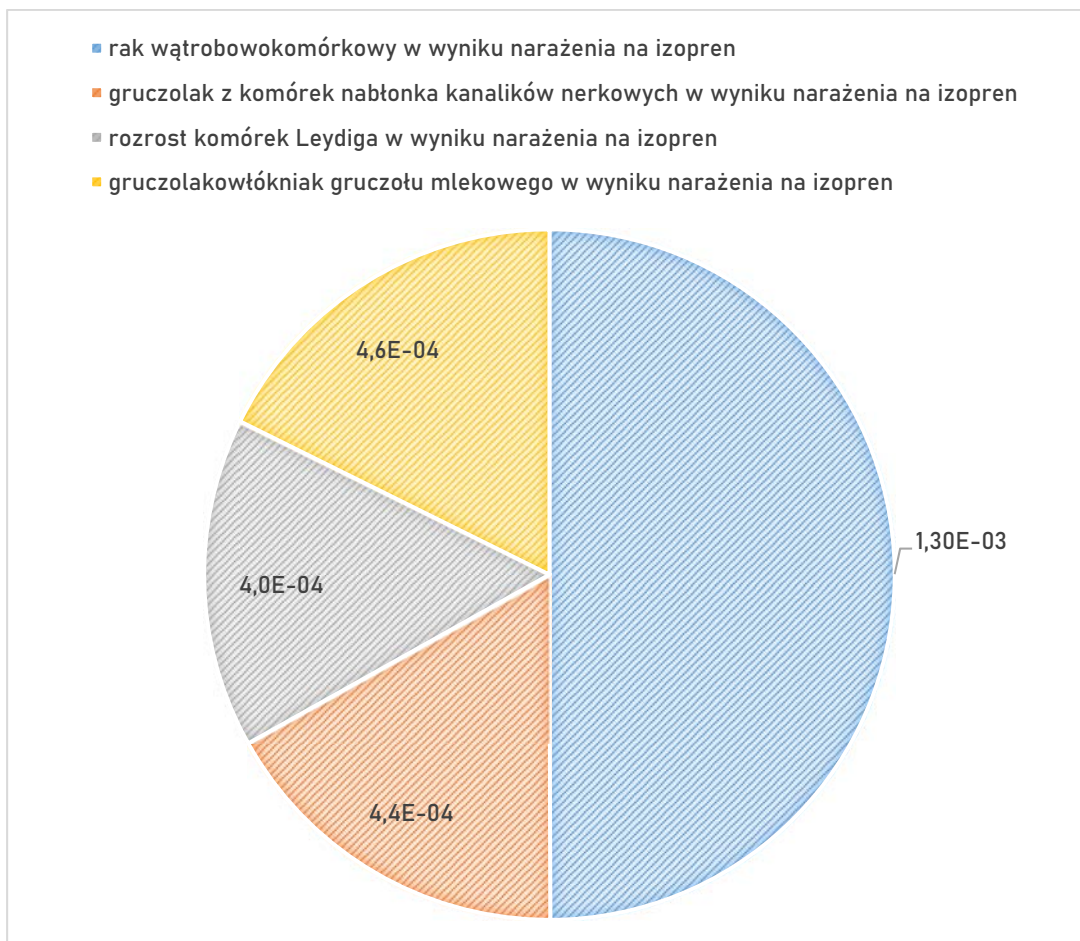
Eksperti Unii Europejskiej zaklasyfikowali izopren do substancji rakotwórczych kategorii 1B z przypisanym zwrotem - H350 – Może powodować raka (rozporządzenie Parlamentu i Rady (WE) nr 1272/2008) [4]. Eksperti Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznali, że brak jest dowodów działania rakotwórczego izoprenu u ludzi, natomiast dowody działania na zwierzęta doświadczalne są wystarczające. Izopren został zaliczony do grupy 2B, czyli do grupy czynników przypuszczalnie rakotwórczych dla ludzi [20].

5.2. Ilościowa

W Unii Europejskiej oceniono rakotwórczość izoprenu w Niemczech. Według DFG (2009), bezpieczny poziom narażenia na izopren to taki, który nie przekracza statystycznego zakresu poziomów izoprenu u ludzi. DFG ustaliło wartość MAK dla izoprenu, uwzględniając stężenie izoprenu we krwi oraz jego endogenne tworzenie się. Na podstawie modelu toksykokinetycznego obliczono, że poziom narażenia nie powodujący zmian wynosi 8,5 mg/m³ (3 ppm). Według danych dotyczących rakotwórczości u zwierząt, ryzyko raka może być przeszacowane, ze względu na

różnice w poziomach izoprenu i toksycznych pochodnych izoprenu między gatunkami [11]. RAC uznał izopren za substancję rakotwórczą. Podobnie jak DFG, ustalił poziom narażenia, który nie przekracza statystycznego zakresu poziomów izoprenu u ludzi, proponując OEL na poziomie 3 ppm (8,5 mg/m³) dla 8-godzinnej ekspozycji [3].

W Polsce oszacowano ryzyko raka wątrobowokomórkowego u samców myszy oraz gruczolaka z komórek nabłonka kanalików nerkowych u samców szczurów w wyniku narażenia zawodowego na izopren, na podstawie eksperymentów na zwierzętach z użyciem modelu dwustopniowego [21]. W aktualnej dokumentacji dla izoprenu, autorzy przeprowadzili szacowanie ryzyka wystąpienia nowotworu jądra wynikającego z rozrostu komórek Leydiga u samców szczura oraz gruczolakowłóknaka gruczołu mlekowego u samic szczura w zależności od stężenia izoprenu, przy pomocy programu statystycznego STATA 12.1. Szacowanie z wykorzystaniem modelu dwustopniowego wykonano na podstawie wyników dwuletniego badania rakotwórczości przeprowadzonego w ramach NTP (1999) na samcach i samicach szczurów F344/N narażanych na izopren w stężeniach 620, 1 980 lub 19 800 mg/m³ (220, 700 lub 7 000 ppm) przez 6 h/dzień, 5 dni/tydzień [19]. Wyliczone ryzyka raków w stężeniu izoprenu 8 mg/m³ (NDS) zebrano na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Ryzyko raka w wyniku narażenia zawodowego na izopren w stężeniu równym NDS

6. Bibliografia

- [1] Cailleux A, Cogny M, Allain P. (1992) Blood isoprene concentrations in humans and in some animal species. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 47, 157–160.
- [2] PubChem online (2022) Isoprene [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isoprene>, dostęp: 16 marca 2022].
- [3] RAC (2022) Committee for Risk Assessment (2022). Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for isoprene.
- [4] Echa Substance infocard (2023). Isoprene. [Internet: <https://www.echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.001.040>].
- [5] Chemia i Biznes (2023) [Internet: <https://www.chemiaibiznes.com.pl/artykuly/polska-trzecim-konsumentem-kauczuku-w-europie>].
- [6] Rocznik statystyczny przemysłu 2022 [Internet: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-przemyslu-2022,5,16.html>].
- [7] Rocznik statystyczny przemysłu 2021 [Internet: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-przemyslu-2021,5,15.html>].
- [8] Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje, Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym (2022). Instytut Medycyny Pracy (2022). Łódź [dane niepublikowane].
- [9] GIS (2022) Główny Inspektor Sanitarny. Dane niepublikowane.
- [10] Centralny Rejestr Chorób Zawodowych w Polsce (2022). Instytut Medycyny Pracy (2022). Łódź [dane niepublikowane].
- [11] DFG (2009) Isoprene (2-methyl-1,3-butadiene). MAK Value Documentation. Deutsche Forschungsgemeinschaft <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7879e4615>. First published: 25 November 2015. [Internet: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb7879e4615>].
- [12] Alvis K.U, Bailey T.L, Patel D., Wang L, Blount B.C. (2016) Measuring urinary N-acetyl-S-(4-hydroxy-2-methyl-2-buten-1-yl)-L-cysteine (IPMA3) as a potential biomarker of isoprene exposure. *Anal. Chim. Acta* 941, 661–66.
- [13] IARC (2004) International Agency on research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Vol. 83. Lyon.
- [14] Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. Dz. U. 2018, poz. 1286 ze zm.

- [15] Melnick R.L, Sills R.C., Roycroft J.H., Chou B.J., Ragan H.A., Miller R.A. (1994). Isoprene, an endogenous hydrocarbon and industrial chemical, induces multiple organ neoplasia in rodents after 26 weeks of inhalation exposure. *Cancer Res.* 54, 5333–5339.
- [16] Klimczak M., Kilanowicz-Sapota A. (2023) Izopren. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podstawy I Metody Oceny Środowiska Pracy* 1(115),151-174.
- [17] Skowroń J. (2023) 103. Posiedzenie Międzyresortowej Komisji ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynn timerów Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy. *Bezpieczeństwo Pracy* 1(23),24-28 [Internet: Internet: https://m.ciop.pl/CIOPPortalWAR/file/96158/20230124104446&BP_1_2023_24_28.pdf]
- [18] GESTIS (Database on hazardous substances) (2023) IFA (Institute for Occupational Safety and Health of German Social Accident Insurance. [https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx dostęp: 16 marca 2023].
- [19] NTP (1999) National Toxicology Program. Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of isoprene in F344/N rats (inhalation studies). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr486.pdf.
- [20] IARC (1999) International Agency on research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Isoprene. Vol. 71, 1015-1025. Lyon.
- [21] Pałaszewska-Tkacz A., Szymczak J. (2007) Wytyczne szacowania ryzyka nr 1(24). Pigolev S.A (1968) Improving the working conditions in an isoprene rubber plant. *Gig. Tr. Prof Zabol.*, 37-38 (in Russian)