

**ZALECENIA DO OCENY
RYZYKA ZDROWOTNEGO
DLA 2,2'-DICHLORO-4,4'-
-METYLENODIANILINY
(MOCA)**

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

Materiały informacyjne

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

Spis treści

1.	Charakterystyka substancji	3
2.	Występowanie i zastosowanie 2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianiliny (MOCA)	3
3.	Aktualna wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) oraz dopuszczalne stężenia w materiale biologicznym.....	3
3.1.	Najwyższe dopuszczalne stężenia w powietrzu na stanowiskach pracy.....	3
4.	Nowotwory związane z narażeniem na MOCA	4
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. Karolina Jeżak

mgr inż. Katarzyna Wieczorek

dr Stella Bujak-Pietrek

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

2,2'-Dichloro-4,4'-metylenodianilina (MOCA) należy do grupy amin aromatycznych i jest substancją niewystępującą naturalnie w przyrodzie. MOCA otrzymywana jest w wyniku reakcji formaldehydu oraz 2-chloroaniliny. Czysty związek występuje w postaci bezbarwnych kryształów o zapachu charakterystycznym dla amin, forma techniczna to granulki w kolorze jasnożółtym, jasnobrązowym lub brązowym. MOCA ma zharmonizowaną klasyfikację jako Carc.1B [1].

2. Występowanie i zastosowanie 2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianiliny (MOCA)

Ze względu na zawartość w budowie grup aminowych 2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianilina jest stosowana jako środek utwardzający w produkcji polimerów zawierających izocyjany oraz elastomerów poliuretanowych. Związek ten wykorzystywany jest do produkcji wysokiej jakości wyrobów uretanowych w przemyśle tworzyw sztucznych oraz w przemyśle gumowym, takich jak wkładki absorpcyjne i taśmy przenośnikowe [2-3]. W zależności od funkcji, jaką MOCA pełni w polimerze, można wyróżnić jej cztery zastosowania: utwardzacz, środek sieciujący, przedłużacz łańcucha i prepolimer [4]. Substancję tę można znaleźć także w produktach zawierających materiał na bazie gumy (np. opony, buty, zabawki) oraz plastiku (np. opakowania i przechowywanie żywności, zabawki, telefony komórkowe) [1]. W krajach Dalekiego Wschodu jest wykorzystywana także jako środek utwardzający w pokryciach dachowych i do uszczelniania drewna. MOCA stosowana jest również w laboratoryjnych jako modelowy związek do badania czynników rakotwórczych [5].

3. Aktualna wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) oraz dopuszczalne stężenia w materiale biologicznym

3.1. Najwyższe dopuszczalne stężenia w powietrzu na stanowiskach pracy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 9 stycznia 2020 r. *zmieniającym rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy* (Dz.U. 2020 poz. 61) wartość NDS dla 2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianiliny w powietrzu na stanowisku pracy wynosi 0,01 mg/m³ i obowiązuje od 11 lipca 2021 r. Związek ten w wyżej wymienionym rozporządzeniu oznakowany jest także notacją „skóra” z uwagi na jego wchłanianie przez skórę [6]. Wartości normatywów higienicznych dla MOCA w powietrzu środowiska pracy obowiązujące w różnych krajach przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Normatywy higieniczne (NDS i NDSch) obowiązujące dla MOCA w powietrzu środowiska pracy w różnych krajach [7-11]

Państwo/organizacja	Wartość NDS		Wartość NDSch		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
<i>Austria</i>		0,01*TRK		0,04 (1)	
<i>Australia</i>	0,02	0,22			
<i>Belgia</i>		0,01			(2)
<i>Dania</i>	0,01	0,01	0,02	0,22 (1)	skóra, rakotwórczość
<i>Finlandia</i>		0,01			
<i>Francja</i>		0,01 (3)			skóra
<i>Irlandia</i>		0,01			skóra
<i>Japonia / JSOH</i>		0,005			skóra, rakotwórczość 2A
<i>Kanada – Ontario</i>	0,0005	0,005			
<i>Kanada – Quebec</i>	0,01	-			skóra
<i>Niemcy (AGS)</i>		0,41 (4),(5) 0,01 (5),(6)		0,82 (1),(4),(5)	skóra

Państwo/organizacja	Wartość NDS		Wartość NDSch		Uwagi
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
<i>Polska</i>		0,01			skóra, rakotwórczość kategoria 1B
<i>Szwajcaria</i>		0,01			
<i>Szwecja</i>		0,01			
<i>USA / ACGIH</i>		0,11 **IFV			skóra, A2
<i>USA / NIOSH</i>		0,003			skóra, rakotwórczość
<i>Unia Europejska (BOELV)</i>		0,01			skóra
<i>Węgry</i>		0,01			skóra
<i>Wielka Brytania</i>		0,005			skóra, rakotwórczość
<i>Włochy</i>		0,01			skóra

- *TRK (Technical Reference Concentration) – techniczna wartość odniesienia
- **IFV (Inhalable Fraction and Vapor) – frakcja wdychalna i pary
- (1) – średnia wartość stężenia z 15 minut
- (2) – wchłanianie czynnika przez skórę, błony śluzowe lub oczy stanowi ważną część całkowitego narażenia. Może być wynikiem zarówno bezpośredniego kontaktu, jak i jego obecności w powietrzu.
- (3) – frakcja wdychalna
- (4) – wartości narażenia w miejscu pracy odpowiadające proponowanemu tolerowanemu ryzyku zachorowania na raka (Dopuszczalne stężenie zostało określone na podstawie efektu nierakotwórczego. W przypadku przekroczenia wartości stosuje się te same środki, co w przypadku przekroczenia dopuszczalnej wartości narażenia zawodowego).
- (5) – frakcja wdychalna i pary
- (6) – wartość narażenia w miejscu pracy odpowiadające proponowanemu wstępnie dopuszczalnemu ryzyku zachorowania na raka (Dopuszczalne stężenie mieści się w przedziale ryzyka 4:10000 do 4:100000).
- BOELV (Binding Occupational Exposure Limit Value) – wiążąca dopuszczalna wartość narażenia zawodowego

3.2. Dopuszczalne stężenia w materiale biologicznym DSB

Główną drogą narażenia zawodowego na MOCA jest droga dermalna. Z tego powodu poziom MOCA oznaczony w próbie moczu pobranej od pracownika jest lepszym wskaźnikiem dla oceny jego całkowitego narażenia, niż pomiar stężenia tego związku w powietrzu. MOCA jest związkiem, który nie jest wykrywany w moczu osób nienarażonych zawodowo. W 2014 r. SCOEL opublikował listę zalecanych wartości dopuszczalnych w materiale biologicznym dla 22 substancji. Wśród nich znalazła się MOCA, dla której Biologiczna Wartość Wskaźnikowa (Biological Guidance Value – BGV) powinna odpowiadać granicy oznaczalności metody biomonitoringu (pod koniec zmiany roboczej) [12]. Dla najczęściej stosowanych metod analitycznych, podczas których oznacza się stężenie MOCA w moczu, limit detekcji to $\approx 0,5 \mu\text{mol/mol}$ kreatyniny. Międzyresortowa Komisja ds. NDS i NDN rekomenduje wartość dla MOCA zaproponowaną przez Zespół Ekspertów ds. Czynniki Chemiczne i Pyłowych w 2018 r. na poziomie $5 \mu\text{mol}$ 2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianiliny/mol kreatyniny (dla próbek moczu pobranych bezpośrednio po zakończeniu zmiany roboczej i poddanych hydrolizie) [13].

4. Nowotwory związane z narażeniem na MOCA

Wykazano, że MOCA podawana szczurom w paszy indukuje, zależny od dawki, wzrost liczby nowotworów płuc, raków wątrobowokomórkowych, naczyń mięsaków, gruczolaków sutka i raków gruczołu Zymbala. Związek ten podawany psom w formie kapsułek indukuje nowotwory pęcherza moczowego i cewki moczowej [14].

5. Ocena rakotwórczości

5.1. Jakościowa

Ekspert z Grupy Roboczej Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznali, że istnieją wystarczające dowody rakotwórczego działania 2,2'-dichloro-4,4'-metylenodianiliny na zwierzęta doświadczalne, natomiast dowody działania rakotwórczego na ludzi uznano za niewystarczające. Na podstawie wszystkich dostępnych danych związek ten zakwalifikowano do grupy 1, czyli do czynników rakotwórczych dla człowieka [15]. MOCA zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, jest sklasyfikowana jako substancja rakotwórcza (kategorii 1B) dla człowieka z przypisanym kodem wskazującym na rodzaj zagrożenia H350 – Może powodować raka [16]. Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (NIOSH) w USA uznał 2,2' dichloro-4,4'-metylenodianilinę za kancerogen. Amerykańska Konferencja Państwowych Higienistów Przemysłowych (ACGIH) zaliczyła ten związek do grupy A2, czyli do związków podejrzanych o działanie kancerogenne [8]. Japońskie Towarzystwo Zdrowia Zawodowego (JSOH) zaklasyfikował MOCA do grupy 2A jako związek prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi [7]. Niemiecka Komisja do Badań Zagrożenia Zdrowia Związkami Chemicznymi w Miejsu Pracy zaliczyła MOCA do kategorii 2 kancerogenów, czyli do substancji uważanych za rakotwórcze dla człowieka, ponieważ dane z badań na zwierzętach wskazują, że mogą one przyczyniać się do ryzyka zachorowania na raka [17].

5.2. Ilościowa

RAC w opinii dotyczącej oceny limitów narażenia zawodowego dla MOCA, oszacował wartości ryzyka jednostkowego dla pracowników narażonych zawodowo na ten związek drogami inhalacyjną oraz dermalną w oparciu o T25 (dane dotyczące częstości występowania raka płuc u szczurów po podaniu doustnym). T25 definiuje się jako dawkę przewlekłą, która u 25% zwierząt wywoła nowotwory w określonej tkance, w standardowym okresie życia gatunku. Ryzyko obliczone dla pracowników narażonych drogą inhalacyjną na $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ MOCA wyniosło $9,65 \cdot 10^{-6}$, a dla pracowników narażonych drogą dermalną na $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./dzień $3,38 \cdot 10^{-5}$. Autorzy opracowania, zakładając liniowość odpowiedzi, oszacowali, że ryzyko wystąpienia raka płuca u pracowników narażonych na MOCA w stężeniu $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ drogą inhalacyjną będzie wynosiło $9,65 \cdot 10^{-5}$. RAC przeprowadził także szacowanie ryzyka wystąpienia raka u pracowników narażonych na MOCA, na podstawie pomiaru poziomu tego związku w moczu. Ponieważ narażeniu na stężenie $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ MOCA (co odpowiada dziennej dawce $10 \mu\text{g}$ w narażeniu zawodowym), odpowiada ryzyko jednostkowe wynoszące $9,65 \cdot 10^{-6}$, więc stężeniu tego związku w moczu wynoszącemu $5 \mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatyniny (równemu dawce dziennej $17 \mu\text{g}$), odpowiada ryzyko wynoszące $16,4 \cdot 10^{-6}$. Na tej podstawie oszacowano, że stężeniu $0,5 \mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatyniny (granica oznaczalności metod analitycznych) odpowiada ryzyko $1,64 \cdot 10^{-6}$ [18]. Ilościową ocenę rakotwórczości MOCA przeprowadzili także Sapota i Szymczak (2003). Podczas ekstrapolacji wyników uzyskanych na zwierzętach do rezultatów dla narażonych zawodowo pracowników oszacowano ryzyko wystąpienia raka płuca. W obliczeniach posłużono się dwustopniowym modelem statystycznym. Oszacowano, że ryzyko wystąpienia raka płuca przy narażeniu przez cały okres pracy zawodowej (40 lat) na MOCA o stężeniu wynoszącym $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$ wynosi $1,7 \cdot 10^{-4}$ [19]. W najnowszym polskim opracowaniu z 2023 r. obliczono ryzyko zachorowania na raka płuca przy narażeniu zawodowym przez okres 40 lat w stężeniu MOCA $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$ odpowiadającym obowiązującej w Polsce wartości NDS. Do obliczeń zastosowano model liniowej ekstrapolacji wyników badań na zwierzętach, który ocenia zależność pomiędzy dawką substancji, a ryzykiem raka. Przeprowadzono szacowanie ryzyka zdrowotnego z wykorzystaniem danych z badania Kommineni i in. (1979), w którym za efekt krytyczny przyjęty został rak płuca [22]. Uzyskane ryzyko wyniosło $1,08 \cdot 10^{-4}$. Otrzymany wynik można interpretować następująco: u jednej osoby spośród 10 000 pracujących przez okres 40 lat w narażeniu na MOCA w stężeniu $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$

może rozwinąć się rak płuca, jako skutek narażenia na tę substancję. W tabeli poniżej zebrane zostały wcześniej opisane oszacowane ryzyka nowotworów płuc.

Tabela 2. Zebrane wartości ryzyka oszacowanego różnymi metodami dla raka płuc w narażeniu na MOCA

<i>Oszacowane ryzyko raka płuca</i>			
Stężenie MOCA [mg/m ³]	Metoda szacowania		
	T25	Model dwustopniowy	STATA 12.1
0,001	$9,65 \cdot 10^{-6}$		
0,01		$1,7 \cdot 10^{-4}$	$1,08 \cdot 10^{-4}$

6. Bibliografia

- [1] ECHA online (2023) 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline). substance-information, <https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/> (dostęp maj 2023)
- [2] IARC (2010) 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline). IARC Monographs, vol. 99. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures
- [3] SCOEL (2013) Annex to SCOEL/SUM/174, March 2013: Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for the Biological Guidance Value for 4,4'-Methylene-bis-(2-chloroaniline) (MOCA)
- [4] ECHA (2015) SR 20 Support for the assessment of remaining risks related to the use of MOCA, MDA and EDC, and DNEL setting for reprotoxic properties of Diglyme
- [5] IARC (2012) 4,4'-Methylenebis(2-chlorobenzenamine). IARC Monographs, vol. 100F A review of human carcinogens . Chemical agents and related occupations
- [6] Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dn. 9 stycznia 2020 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz.U. 2020 poz. 61)
- [7] JSOH (Japan Society for Occupational Health) 2021 Recommendation of occupational exposure limits (2021–2022), Environ Occup Health Practice; 3 doi:10.1539/eohp.ROEL2021
- [8] ACGIH (2022) Guide to occupational exposure values
- [9] HSE (2020) EH40/2005 Workplace exposure limits Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002 (as amended)
- [10] GESTIS (2023) International Limit Values. <http://limitvalue.ifa.dguv.de/> (dostęp maj 2023)
- [11] AGS (2021) The Committee on Hazardous Substances. Risk-related concept of measures for activities involving carcinogenic hazardous substances. TRGS 910, 1-28 (wersja 16.06.2023)
- [12] SCOEL (2014) List of recommended health-based biological limit values (BLVs) and biological guidance values (BGVs)
- [13] Kilanowicz A, Skrzypińska-Gawrysiak M. (2019) 2,2'-Dichloro-4,4'-metylenodianilina – frakcja wdychalna i pary : dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego, Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy, nr 3(101), s. 5–37 DOI: 10.5604/01.3001.0013.4164s
- [14] CPDB (The Carcinogenic Potency Database) (2023) [dostęp: listopad 2023]: [https://files.toxplanet.com/cpdb/chempages/4,4'-METHYLENE-BIS\(2-CHLOROANILINE\).html](https://files.toxplanet.com/cpdb/chempages/4,4'-METHYLENE-BIS(2-CHLOROANILINE).html)
- [15] IARC (2012) 4,4'-Methylenebis(2-chlorobenzenamine). IARC Monographs, vol. 100F A review of human carcinogens . Chemical agents and related occupations
- [16] Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dn. 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm. tzw. rozporządzenie CLP (Dz.U. L 353 z 31.12.2008 str. 1-1355 z późn. zm.)
- [17] DFG (2022) Deutsche Forschungsgemeinschaft (ed.): MAK- und BAT-Werte-Liste 2022 Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 58 doi:10.34865/wbwl.2022_deu

- [18] ECHA (2017) Opinion on 4,4'-methylene-bis-[2-chloroaniline] (MOCA). Committee for Risk Assessment RAC, ECHA/RAC/A77-O-0000001412-86-147/F
- [19] Sapota A, Szymczak W. (2003) 2,2'-Dichloro-4,4'-metylenodianilina. Wytyczne Szacowania Ryzyka Zdrowotnego dla Czynn timerakotwórczych, 16, 25-43, IMP, Łódź
- [22] Kommineni C., Groth D.H, Frockt I.J., Voelker R.W., Stanovick R.P. (1979) Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-orthochloroaniline. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2(5), 149-171