

2.9.2010

1 (8)

Propyleenioksidi

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	75-56-9
EEC No:	603-055-00-4
EINECS No:	200-879-2
Kaava:	C ₃ H ₆ O
Molekyylipaino:	58,08
Sulamispiste:	-112°C
Tiheys:	0,830
Synonyymit:	1,2-Epoksipropaani Metyylioksiraani 1,2-Propyleenioksidi Propeenioksidi
Kiehumispiste	34,2°C
Muuntokerroin	1 ppm = 2,38 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,42 ppm

Propyleenioksidi on väritön, helposti haihtuva neste. Sen hajukynnykseksi on ilmoitettu 35- 200 ppm. Se liukenee veteen, asetoniin ja alkoholiin.

Varoitusmerkit:	F+, T
R-lauseet:	45-46-12-20/21/22-36/37/38; Carc Cat2, Muta Cat 2

Esiintyminen ja käyttö

Propyleenioksidia käytetään liuottimena sekä kemiallisten synteisien lähtöaineena. EU:n alueen tuotannoksi on arveltu 1,4 miljoonaa tonnia vuodessa (EU, 2002).

Amerikkalaisissa tärkkelystehtaissa pitoisuudet ovat olleet alle 0,1-10,7 ppm kiinteissä mittauspisteissä ja 0,1-5,8 ppm hengitysvyöhykkeeltä (Hills, 1990a, Hills 1990b; McCammon työtovereineen, 1990). Tärkkelyksen alkylointitehtaassa on mitattu propyleenioksidin pitoisuuksia 0,33-11,4 ppm hengitysvyöhykkeeltä (Högstedt työtovereineen, 1990).

ASA-rekisteriin oli vuonna 2007 ilmoitettu 19 propyleenioksidille altistunutta työntekijää lähinnä laboratoriotyöstä (TTL, 2009).

Aineenvaihdunta

Propyleenioksidi imeytyy elimistöön hengitysteitse, ihon kautta ja nieltynä.

Aineenvaihdunnassa siitä muodostuu propyleeniglykolia ja edelleen maito- ja palorypälehappoa.

Propyleenioksidi muodostaa elimistössä hemoglobiinin kanssa addukteja, ja veren N-(3-hydroksipropyli)valiinia on ehdotettu käytettäväksi sen biomonitorointiin (Boogaard työtovereineen, 1999).

Vain pieni osa (3 %) poistuu uloshengityksen mukana elimistöstä muuttumattomana.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Propyleenioksidi voi ärsyttää ihoa, silmiä ja hengitysteitä.

Kosketusihottumasta on julkaistu tapauselostuksia. Naispuolisella 52-vuotiaalla laboratoriotyöntekijällä oli esiintynyt kymmenen vuoden ajan käsi-ihottumaa, jonka aiheuttajaksi todettiin histologisten näytteiden valmistuksessa käytetty propyleenioksidi (Steinkraus ja Hausen, 1994). Toisessa tapauksessa elektronimikroskopiassa liuottimena käytetty propyleenioksidi aiheutti 25-vuotiaalle työntekijälle allergisen kosketusihottuman (Morris työtovereineen, 1998).

Altistustaso 0,6-12 ppm propyleenioksidia on yhteydessä alentuneeseen DNA-vaurioiden korjautumiskykyyn ihmisellä (NIOSH, 1989).

Kromosomipoikkeamia verenkierron valkosoluissa havaittiin 20 vuotta etyleenioksidille ja propyleenioksidille altistuneilla työntekijöillä (Thiess työtovereineen, 1981). Tärkkelyksen alkyloinnissa työskennelleillä - hengitysvyöhykkeellä mitattu pitoisuusalue 0,33-11,4 ppm - esiintyi kromosomipoikkeamia, joiden merkitys kuitenkin on vaikea arvioida vertailuryhmän tietojen puuttuessa (Högstedt työtovereineen, 1990).

Kiinalaisilla työntekijöillä esiintyi sisarkromatidivaihdoksia vertailuryhmään nähden tilastollisesti merkitsevästi. Altistustaso työpaikalla oli korkeimmillaan 3,7- 6,9 ppm 1-1,5 tunnin ajan päivittäin. Alle 2 ppm altistuneilla ei eroja havaittu (Czene työtovereineen, 2002).

Eläinkokeiden havainnot

Propyleenioksidi ärsyttää voimakkaasti ihoa ja silmiä.

Sen välitöntä myrkyllisyyttä kuvaava LD₅₀ suun kautta rotilla on 380 mg/kg ja ihon kautta kaniinilla 1245 mg/kg. Hengitysteitse LC₅₀ hiirillä on 1740 ppm neljän tunnin altistusaikana ja LCLo rotilla 34000 ppm myös neljän tunnin altistusaikana.

Lyhytaikaisessa altistuksessa (kolme tai kaksikymmentä päivää) hengitysteitse rotille pitoisuudella 0, 5, 25, 50, 300 ja 500 ppm havaittiin limakalvon poikkeavaa kasvua vasta pitoisuudella 300 ppm (Rios-Blanco työtovereineen, 2003).

Hermostomyrkyllisyys todettiin altistettaessa rottia pitoisuudella 1500 ppm propyleenioksidia kuusi tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa seitsemän viikon ajan (Ohnishi työtovereineen, 1988, Ohnishi ja Murai, 1993).

Altistettaessa rottia hengitysteitse pitoisuudella 0, 30, 100 tai 300 ppm propyleenioksidia kuusi tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa 123-124 viikon ajan havaittiin kaikilla annoksilla lisääntynyt nenän limakalvon degeneratiivisten ja hyperplastisten muutosten määrä (Kuper työtovereineen, 1988). Nenäontelon pahanlaatuisista kasvaimista kaksi todettiin alimmalla altistumistasolla ja yksi suurimmalle pitoisuudelle altistuneella.

Siittiöiden rakennemuutoksia havaittiin pitoisuudesta 47 mg/kg annettaessa propyleenioksidia rotille vatsaonteloon kolmena päivänä viikossa kuuden viikon ajan (Omura työtovereineen, 1994).

Altistettaessa rottia hengitysteitse usean sukupolven osalta pitoisuuksilla 0, 30, 100 ja 300 ppm kuusi tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa 14 ja 17 viikon ajan ei lisääntymisterveyden haittoja havaittu (Hayes työtovereineen, 1988). Toisessa tutkimuksessa altistettiin tiineitä rottia 6.-15. päivänä hengitysteitse pitoisuudelle 0, 100, 300 ja 500 ppm kuusi tuntia päivässä. Lisääntymisterveyden kannalta haitattomaksi pitoisuudeksi katsottiin 300 ppm (Harris työtovereineen, 1989).

Kun rottia altistettiin propyleenioksidille pitoisuuksilla 0, 125, 500 ja 1000 ppm kuusi tuntia päivässä seitsemänä päivänä viikossa viiden tai kuuden viikon ajan, altistuminen pitoisuudelle 500 ppm tai vähemmän aiheutti nenän alueen vaurioita. Herkin vaikutus oli hajuepiteelin surkastuminen. Tiineitä rottia altistettaessa sikiökuolemia esiintyi yli 500 ppm pitoisuudella (Okuda työtovereineen, 2006).

Koirasrottia altistettiin hengitysteitse pitoisuudelle 0, 100 tai 300 ppm seitsemän tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa kahden vuoden ajan. Kaikilla koe-eläimillä havaittiin hemoglobiinin merkitsevä kohoaminen. Lisämunuaisen kasvaimien (feokromosytooma) lisääntyminen havaittiin molemmilla pitoisuustasoilla. Noin kolmasosa koe-eläimistä kehitti aivolisäkkeen rauhaskasvaimen (Lynch työtovereineen, 1984). Toisessa tutkimuksessa rottia ja hiiriä altistettiin hengitysteitse pitoisuuksille 0, 200 ja 400 ppm kuusi tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa 103 viikon ajan. Altistuminen aiheutti tulehduksellisia ja limakalvon kasvumuutoksia nenäontelossa molemmilla lajeilla. Hiirillä saatiin selvä näyttö syöpävaarallisuudesta pitoisuudella 400 ppm propyleenioksidia (NTP, 1985; Renne työtovereineen, 1986).

Propyleenioksidi on alkyloiva genotoksinen karsinogeeni. Sille kuitenkin on arveltu olevan kynnsarvon, ja on laskettu 10 %:n lisäriskin nenäkasvaimiin aiheutuvan hiiri- ja rottamalleihin perustuen 0,5-0,7 ppm:n pitoisuudella ja nenään kohdistuvien muiden vaikutusten kynnykseksi on esitetty rottamallin perusteella 0,4 ppm (Csanady ja Filser, 2007; Albertini ja Sweeney, 2007; Sweeney työtovereineen, 2009).

HTP-arvon perusteet

Propyleenioksidin työilma-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen ärsytysvaikutukset ja mahdolliset kasvainvaikutukset nenäontelon alueella. Näitä on mallinnuksen perusteella katsottu ihmisellä voivan esiintyä pitoisuuksista 0,4-0,7 ppm alkaen.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta esittää, että propyleenioksidin haitallisia vaikutuksia voidaan vähentää asettamalla sen HTP-arvoksi 1 ppm kahdeksan tunnin vertailuajana.

Koska se on luokiteltu ihon kautta imeytyväksi, kemian työsuojeluneuvottelukunta esittää säilytettäväksi huomautuksen 'iho' työilma-arvon yhteydessä.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman propyleenioksidipitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika				Hetkellinen		Huomautus
		8 h ppm	mg/m ³	15 min ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2009	5	12	-	-	-	-	iho
Ruotsi	2007	2	-	-	-	-	-	-
Norja	2008	1	-	-	-	-	-	-
Tanska	2007	5	-	-	-	-	-	-
Hollanti	2007	2,5	-	-	-	-	-	-
Saksa	2008	-	-	-	-	-	-	-
Englanti	2007	5	-	-	-	-	-	-
ACGIH	2010	2	4,8	-	-	-	-	-
EU	2009	-	-	-	-	-	-	SCOEL:n ehdotus 1 ppm
Ehdotus, Suomi	2012	1	2,4	-	-	-	-	iho

Viitteet

- Albertini R & Sweeney L (2007): Propylene Oxide: Genotoxicity Profile of a Rodent Nasal Carcinogen, *Crit Rev Toxicol* 37, 489-520
- Boogaard P, Rocchi P & van Sittert N (1999): Biomonitoring of Exposure to Ethylene Oxide and Propylene Oxide by Determination of Hemoglobin Adducts: Correlations between Airborne Exposure and Adduct Levels, *Int Arch Occup Environ Health* 72, 142-50
- Csanady G & Filser J (2007): A Physiological Toxicokinetic Model for Inhaled Propylene Oxide in Rat and Human with Special Emphasis on the Nose, *Toxicol Sci* 95, 37-62
- Czene K, Osterman-Golkar S, Yun X, ja muut (2002): Analysis of DNA and Hemoglobin Adducts and Sister Chromatid Exchanges in a Human Population Occupationally Exposed to Propylene Oxide: A Pilot Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11, 315-8
- EU (2002): Methyloxirane (Propylene Oxide). European Union Risk Assessment Report, Vol 23, 149 s
- Harris S, Schardein J, Ulrich C, ja muut (1989): Inhalation Developmental Toxicity Study of Propylene Oxide in Fischer 344 Rats, *Fundam Appl Toxicol* 13, 323-31
- Hayes W, Kirk H, Gushow T, ja muut (1988): Effect of Inhaled Propylene Oxide on Reproductive Parameters in Fischer 344 Rats, *Fundam Appl Toxicol* 10, 82-8
- Hills B (1990a): Health Hazard Evaluation Report No. HETA-88-336-2038, A.E. Staley Manufacturing Company, Houlton, Maine, NIOSH, Cincinnati, OH, 18 s
- Hills B (1990b): Health Hazard Evaluation Report No. HETA 88-340-2048, National Starch and Chemical Company, Island Falls, Maine, NIOSH, Cincinnati, OH, 15 s
- Högstedt C, Bergmark E, Törnqvist M, ja muut (1990): Chromosomal Aberrations and Micronuclei in Lymphocytes in Relation to Alkylation of Hemoglobin in Workers Exposed to Ethylene Oxide and Propylene Oxide, *Hereditas* 113, 133-8
- Kuper C, Reuzel P, Feron V, ja muut (1988): Chronic Inhalation Toxicity and Carcinogenicity Study of Propylene Oxide in Wistar Rats, *Food Chem Toxicol* 26, 159-167
- Lynch D, Lewis T, Moorman W, ja muut (1984): Carcinogenic and Toxicologic Effects of Inhaled Ethylene Oxide and Propylene Oxide in F344 Rats, *Toxicol Appl Pharmacol* 76, 69-84
- McCammon J, Hills B & Orgel D (1990): Health Hazard Evaluation Report No. HETA-88-348-2081, A.E. Staley Manufacturing Company, Decatur, Illinois, NIOSH, Cincinnati, OH, 40 s

Morris A, Ratcliffe J, Dalziel K, ja muut (1998): Allergic Contact Dermatitis from Epoxy Propane, Contact Dermatitis 38, 57

NIOSH (1989): Carcinogenic Effects of Exposure to Propylene Oxide, Current Intelligence Bulletin 51, DHHS (NIOSH) Pub. No. 89-111, NIOSH, Cincinnati, OH

NTP (1985): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Propylene Oxide (CAS No. 75-56-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies), TRS No. 267, Research Triangle Park, NC, 168 s

Ohnishi A & Murai Y (1993): Polyneuropathy due to Ethylene Oxide, Propylene Oxide, and Butylene Oxide, Environ Res 60, 242-7

Ohnishi A, Yamamoto T, Murai Y, ja muut (1988): Propylene Oxide Causes Central- Peripheral Distal Axonopathy in Rats, Arch Environ Health 43, 353-6

Okuda H, Takeuchi T, Senoh H, ja muut (2006): Effects of Inhalation Exposure to Propylene Oxide on Respiratory Tract, Reproduction and Development in Rats, J Occup Health 48, 462-73

Omura M, Tanaka A, Mori K, ja muut (1994): Dose-Dependent Testicular Toxicity of Propylene Oxide in Rats Induced by Repeated Intraperitoneal Injections, Fukuoka Acta Medica 85, 204-10

Renne R, Giddens W, Boorman G, ja muut (1986): Nasal Cavity Neoplasia in F344/N Rats and (C57BL/6 x C3H) F1 Mice Inhaling Propylene Oxide for up to Two Years, J Natl Cancer Inst 77, 573-82

Rios-Blanco M, Yamaguchi S, Dhawan-Robl M, ja muut (2003): Effects of Propylene Oxide Exposure on Rat Nasal Respiratory Cell Proliferation, Toxicol Sci 75, 279-88

Steinkraus V & Hausen B (1994): Contact Allergy to Propylene Oxide, Contact Dermatitis 31, 120

Sweeney L, Kirman C, Albertini R, ja muut (2009): Derivation of Inhalation Toxicity Reference values for Propylene Oxide Using Mode of Action Analysis: Example of a Threshold Carcinogen, Crit Rev Toxicol 39, 462-86

Thiess A, Schwegler H, Fleig I, ja muut (1981): Mutagenicity Study of Workers Exposed to Alkylene Oxides (Ethylene Oxide/Propylene Oxide) and Derivatives, JOM 23, 343-7

TTL (2009): ASA 2007. Syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville aineille ja menetelmille ammatissaan altistuneiksi ilmoitetut Suomessa, Työterveyslaitos, Helsinki, 87 s