

# 1,4- DIOXANO

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL 1,4-DIOXANO

DLEP 61

2011

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 20 ppm (73 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>:** -

**Notación:** -

**Sinónimos:** 1,4-dioxaciclohexano, dióxido de dietileno, eter de dietileno, 1,4- dióxido de dietileno, dioxano, eter de glicetoileno, NE 220, p-dioxano, tetrahidro-1,4-dioxano, tetrahidro-p-dioxano

**Nº CAS:** 123-91-1

**Nº CE :** 204-661-8

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El 1,4-dioxano es un líquido incoloro, inflamable y con olor a éter.

**Peso molecular:** 88

**Fórmula molecular:** C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

**Factor de conversión**  
(20°C, 101kPa): 1ppm=3,6 mg/m<sup>3</sup>; 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,28 ppm

**Solubilidad:** Soluble en agua y en la mayoría de disolventes orgánicos.

**Punto de fusión:** 12°C

**Punto de ebullición:** 101 °C

**Presión de vapor:** 4,1 kPa a 20 °C

**Densidad:** 3 veces la densidad del aire

**Límite de explosividad:** 2% (límite inferior), 22% (límite superior)

**Umbral de olor:** 2,8 - 5,7 ppm

### USOS MÁS FRECUENTES

El 1,4-dioxano se utiliza como disolvente en la fabricación de lacas, barnices, preparación de productos de limpieza y detergentes, adhesivos, cosméticos,

productos fumigantes, emulsiones y composiciones para pulir, fabricación de pasta de madera, como medio de extracción de aceites animales y vegetales, productos químicos de

laboratorio (eluyente en cromatografía), cintas, plástico y caucho, y para insecticidas y herbicidas (información BASF; HSDB, 1996; químicos Grant, 1977). Además se utiliza como estabilizador en el 1,1,1-tricloroetano; este uso ha disminuido considerablemente como consecuencia de la restricción del uso de sustancias que agotan la capa de ozono. El 1,4-dioxano forma parte de los catalizadores, por ejemplo en la polimerización de cloruro de vinilo en cloruro de polivinilo.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

### 1. Toxicocinética

#### Absorción

- Vía inhalatoria y vía oral

Se realizó un estudio con 4 trabajadores sanos a los que se les expuso a concentraciones de 1,4-dioxano de 50 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>), lo que equivale a 5,4 mg/kg de peso corporal, durante 6 horas. Posteriormente se analizó la sangre y la orina (Young *et al.*, 1977). El 1,4-dioxano se absorbió rápidamente casi en un 50 %.

El 1,4-dioxano marcado se absorbe rápida y casi completamente después de la exposición por vía inhalatoria y por vía oral en ratas.

- Vía dérmica

La absorción por vía dérmica es baja, se puede dar probablemente debido a la evaporación del material. Se realizaron

experimentos con monos Rhesus a los que se les aplicó, de manera no oclusiva, el dioxano como una disolución de metanol o como loción. El 2,3 y el 3,4% se excretó por la orina (Marzulli *et al.*, 1981). Los estudios in-vitro muestran que el 3,2 % de la dosis aplicada de manera oclusiva, pasa a través de la piel y sólo el 0,3 % lo hace cuando se aplica de forma no oclusiva (ECETOC, 1983).

#### Metabolismo

La ruta principal del metabolismo del 1,4-dioxano, al menos para dosis relativamente bajas, es la hidrólisis catalizada por el citocromo P450 y posterior oxidación para producir el ácido 2-hidroxietoxiacético. También se puede dar una oxidación del anillo para formar la 1,4-dioxan-2-ona, que está en equilibrio con el ácido 2-hidroxietoxiacético (Woo 1977 a,b).

En las ratas existe una capacidad limitada para metabolizar el 1,4-dioxano a ácido 2-hidroxietoxiacético. Una sola dosis oral de 10 mg/kg de peso corporal en las ratas se metaboliza rápidamente y se excreta (como ácido 2-hidroxietoxiacético) a través de la orina, mientras que una dosis oral única de 1000 mg o la administración repetida de dosis altas, dan como resultado la excreción por la orina como ácido 2-hidroxietoxiacético en una proporción reducida y el aumento de 1,4-dioxano en el aire espirado (Dietz *et al.*, 1982, Reitz *et al.*, 1990, Young *et al.*, 1978). A estos niveles, pasa a ser significativo un mecanismo alternativo de metabolismo en el que se forma 2-

hidroxietoxiacetaldehído (HEA) como metabolito. En algunos estudios de toxicidad, se apreciaron cambios morfológicos y bioquímicos a las concentraciones de exposición que dan lugar a esta saturación del metabolismo. El HEA se cree que es el metabolito reactivo responsable de algunas de las principales respuestas de toxicidad producidas por el 1,4-dioxano, incluyendo carcinogenicidad en animales de experimentación.

### Excreción

La exposición de seres humanos a concentraciones de 180 mg/m<sup>3</sup> de 1,4-dioxano durante 6 horas, en una habitación con un flujo dinámico de aire, llevó a una eliminación por la orina del 99,3% del dioxano administrado, en forma de ácido β- hidroxietoxiacético.

En las ratas la eliminación del 1,4-dioxano es muy rápida, los metabolitos principales son el ácido 2-hidroxietoxiacético y la 1,4-dioxan-2-ona (Woo *et al.*, 1977a, 1977b). Estos metabolitos están en equilibrio químico dependiendo del pH. A un pH bajo el equilibrio se desplaza a la 1,4-dioxan-2-ona.

### 2. Toxicidad aguda

Los datos del valor por vía oral de la LD<sub>50</sub> para el 1,4- dioxano, obtenidos en ratas, están entre 5170 y 7339 mg/kg de peso corporal. Los signos de toxicidad después de una administración oral en ratas, ratones y cobayas son, efectos narcóticos, coma, irritación de las

membranas mucosas gastro-intestinales, y daños en el hígado y en los riñones (Laug *et al.*, 1939; Nelson, 1951; Smyth *et al.*, 1941). En los conejos también se observaron efectos narcóticos (Nelson, 1951).

La LD<sub>50</sub> por vía dérmica, para conejos es de 7855 mg/kg de peso corporal.

En cuanto a la LC<sub>50</sub> por vía inhalatoria, es de 46000-52000 mg/m<sup>3</sup> para las ratas y 36700 mg/m<sup>3</sup> para los ratones. En las ratas se observaron algunos efectos como disnea, apatía, narcosis, irritación de las membranas mucosas (ojos, vías respiratorias) y pérdida de reflejo palpebral (BASF AG, 1980).

### 3. Irritación

Datos en humanos:

Se observó irritación en ojos, nariz y garganta a concentraciones superiores a 1000 mg/m<sup>3</sup> (EU RAR, 2002). En un estudio de inhalación (exposición por encima de 6 horas), realizado por Young *et al.* (1977), se observó irritación de los ojos en 4 voluntarios a concentraciones de 50 ppm (73 mg/m<sup>3</sup>). La irritación de ojos fue una queja frecuente durante todo el estudio.

La percepción de olor a dioxanos disminuyó con el tiempo. Dos de los voluntarios no podían distinguir el olor tras 4 o 5 horas en la habitación, mientras que los otros dos voluntarios fueron capaces de distinguir el olor hasta el final del tiempo de exposición. El individuo que perdió primero la capacidad de distinguir el olor a dioxano

tenía la mayor concentración de dioxanos en sangre. No se registró ningún otro síntoma o molestia durante este estudio.

Datos en animales:

#### *Piel*

El dioxano aplicado sin diluir y de forma oclusiva en la piel de los conejos, durante 1-15 minutos, produce un ligero eritema que no es completamente reversible a los 8 días (BASF, 1973; Zeller and Kühlem, 1998a). En ratas y ratones la concentración irritante más baja es 80 % (no se dispone de más información, Sekizawa *et al.*, 1994).

#### *Ojos*

La instilación de 0,05 ml de dioxano en los ojos de conejos provocó irritación en los ojos, opacidad de la córnea, enrojecimiento conjuntivo y quemosis de moderada a severa, que no desapareció completamente a los 8 días (BASF, 1973; Zeller and Kühlem, 1998b).

*Conclusión:* 1,4- dioxano es irritante para los ojos y el tracto respiratorio, pero solo es probable para la piel.

### **Toxicidad crónica**

Datos en humanos:

#### *Vía inhalatoria*

Se tienen datos de un trabajador de 21 años que estuvo expuesto a concentraciones entre 720 mg/m<sup>3</sup> y 2340 mg/m<sup>3</sup> de 1,4-dioxano durante una semana. Además introducía repetidamente las manos en una cubeta

que contenía 1,4- dioxano líquido. El hombre había sido alcohólico. Los efectos experimentados incluyeron dolor en la parte superior del abdomen, hipertonía y síntomas neurológicos. Después de una semana de hospitalización, el hombre falleció de insuficiencia renal. La necropsia incluyó necrosis cortical renal con graves hemorragias intersticiales. También se observó necrosis hepática. El cerebro mostró signos de desmielinización y pérdida parcial de tejido de fibras nerviosas (Johnstone, 1959). Se observaron síntomas similares en 5 pacientes que fallecieron después de una exposición a 1,4- dioxano (Barber, 1934).

#### *Vía dérmica*

En una técnica de laboratorio de 47 años expuesta a 1,4-dioxano se observaron cambios inflamatorios en la piel, síntomas de eccema en las extremidades superiores y en la cara (Sonneck, 1964).

Datos en animales:

#### *Vía inhalatoria*

En un estudio realizado con ratas Wistar, se las expuso a 400 mg (111 ppm) de 1,4-dioxano vapor/ m<sup>3</sup> durante 7 horas/día y 5 días a la semana en un periodo de 2 años (corresponde a 108 mg/kg de peso corporal/día). No se observaron efectos significativos relacionados con el estudio, ni hematológicos ni de cambio de peso de los órganos (Kociba *et al.*, 1974; Torkelson *et al.*, 1974). No se observó

toxicidad en los órganos ni formación de tumores.

### **Vía oral**

Los estudios realizados mediante ingesta de 1,4- dioxano en el agua, están resumidos en la tabla 1. También se incluyen estudios a largo plazo sobre carcinogenicidad. En un estudio a largo plazo realizado en ratas, se observó espongiosis del hígado a la dosis más baja utilizada de 0,02% (Yamazaki *et al.*, 1994), datos que concuerdan con otro estudio realizado con ratas en el que se encontraron daños más graves en el hígado como por ejemplo necrosis alrededor de 0,1%, y ningún efecto a dosis inferiores (Japan Bioassay Research Center, 1998, Kociba *et al.*, 1974). El NOAEL basado en el daño hepático se puede considerar que es 0,01% (equivale a 10 mg/kg de peso corporal/día). Ver Tabla 1.

### **Genotoxicidad**

Mutagenicidad *in vitro*:

Los test realizados con bacterias, como la salmonella typhimurium, en diferentes cepas de ensayo (entre ellas TA 98,100,1535,1537) resultaron negativos con y sin activación metabólica (Haworth *et al.*, 1983, EU-RAR, 2002). Una de las pruebas aneuploidea con *Saccharomyces cerevisiae* dio negativo (Zimmermann *et al.*, 1985) y otra de reparación de ADN en *E. coli* también.

El 1,4-dioxano no induce mutación genética (locus HPGRT) o aberración cromosómica en células CHO (BASF, 1991, Galloway *et al.*, 1987). Indicadores

de pruebas como la síntesis de ADN no programada, el ensayo de elución alcalina en hepatocitos de rata dieron resultados negativos (Goldsworthy *et al.*, 1991, Sina *et al.*, 1983). Una prueba de intercambio de cromátidas hermanas en células CHO fue positivo sin, y negativo con activación metabólica (Galloway *et al.*, 1987). Una prueba de elución alcalina para ADN de cadena sencilla fue positivo en hepatocitos de rata, solamente en concentraciones citotóxicas (Sina *et al.*, 1983). Un ensayo de transformación celular con células Balb/3T3 probado sin activación metabólica fue positivo (Sheu *et al.*, 1988), mientras que otro test (con y sin activación metabólica) mostró resultados negativos (Microbiological Associates, 1980a/b).

Mutagenicidad *in vivo*:

Se llevaron a cabo varias pruebas con micronúcleos. La mayoría de los ensayos MNT mostraron resultados negativos. Mirkova, en 1994 encontró resultados reproducibles en el ensayo de médula ósea de ratones C57BL, pero no con ratones Balb/c. Esto parece indicar una actividad específica por cepa del 1,4-dioxano, aunque un ensayo posterior realizado con ratones C57BL mostró resultados negativos (Tinwell y Ashby, 1994). Se requerían altas dosis de 1,4-dioxano (más de 2g/kg) para producir una actividad genotóxica detectable en el hígado (Morita *et al.*, 1998); el significado biológico de este resultado positivo es cuestionable.

En un ensayo letal dominante en ratón

macho se obtuvo una respuesta negativa después de una única inyección. La tasa de concepción, el número medio de implantes, el porcentaje de fetos vivos y el índice de mutagenicidad se mantuvieron sin cambios (BASF, 1977). En dosis altas se obtuvieron resultados positivos en un ensayo letal recesivo asociado a *Drosophila melanogaster* (Yoon *et al.*, 1985).

Ni la aplicación de una solución única de 1000 mg/kg de peso corporal, ni el tratamiento con 1% de 1,4-dioxano en agua durante 2 semanas o con 2% de 1,4-dioxano durante 1 semana, indujeron la síntesis de ADN no programada en los hepatocitos primarios de las ratas. Se encontraron también resultados negativos en la síntesis de ADN no programada, en las células respiratorias epiteliales de ratas, tras someterlas a un tratamiento con 1% de 1,4-dioxano en el agua durante 8 días, o después de un tratamiento con 1% en el agua durante 8 días con una dosis adicional única de 1000 mg/kg de peso corporal de 1,4-dioxano (Goldsworthy *et al.*, 1991).

En una prueba de elución alcalina, el 1,4-dioxano indujo la ruptura de la cadena de ADN en las células del hígado, especialmente a los niveles de dosis por encima de 2500 mg/kg (Kitchin and Brown, 1990). No se observó ninguna alquilación del ADN ni un aumento en la reparación del ADN hepático en las ratas, tras la administración repetida de dosis tóxicas de 1,4-dioxano (Stott *et al.*, 1981). La tabla 2 muestra el resumen de los test *in*

*vivo* de genotoxicidad estudiados (ver Tabla 2).

### **Mutagenicidad**

Los test de genotoxicidad del 1,4-dioxano realizados *in vitro* fueron negativos, con la excepción de un ensayo de intercambio de cromátidas hermanas. La mayoría de los ensayos *in vivo* fueron negativos también. Se obtuvieron resultados positivos sobre todo a concentraciones elevadas. Debido a que los micronúcleos en las células de la médula ósea pueden ser inducidos por mecanismos no genotóxicos (reparación genética defectuosa, deficiente enucleación o diferenciación de los eritrocitos después de la mejora de la eritropoyesis, alteraciones del aparato mitótico) el 1,4-dioxano es considerado como un genotóxico muy débil o no genotóxico basándose en la evidencia de las pruebas. Esta teoría se refuerza por la ausencia de aductores de ADN a dosis hepatotóxicas.

### **Carcinogenicidad**

Estudios en humanos:

Se dispone de muy pocas investigaciones epidemiológicas con un peso muy limitado debido a la poca cantidad de individuos estudiados. En un estudio transversal realizado a 74 trabajadores (entre 32 y 62 años), que trabajaban trabajando en la producción de 1,4-dioxano y expuestos a concentraciones de unos 54 mg/ m<sup>3</sup>

durante un intervalo de 3 a 41 años, no se observaron evidencias de daños ni en el hígado ni en el riñón, ni tampoco un aumento en la incidencia de muertes por cáncer superior al de la población. No se observó un aumento de la tasa de aberraciones cromosómicas en los linfocitos en 6 trabajadores con relación a los controles (Thiess et al., 1976).

Un estudio de mortalidad realizado con 165 trabajadores en contacto (no de forma continuada) con 1,4-dioxano a concentraciones inferiores a  $90 \text{ mg/m}^3$  y realizado en un periodo de un mes, a 10 años o más, no mostró diferencias significativas en las muertes por cáncer observadas con relación al número de muertes esperadas (Buffler et al., 1978).

La investigación realizada con 80 hombres potencialmente expuestos a concentraciones de 0,18 a  $184 \text{ mg/m}^3$  de 1,4-dioxano, no mostró efectos para la salud relacionados con esta sustancia (NIOSH, 1977).

Estudios en animales:

#### *Vía inhalatoria*

Se realizó un estudio con ratas Wistar expuestas a  $400 \text{ mg/m}^3$  (111 ppm) de 1,4-dioxano durante 7 horas/día y cinco días a la semana, con una duración total de 2 años (corresponde a  $105 \text{ mg/kg}$  de peso corporal/día) (Torkelson et al., 1974). No se observaron tumores nasales ni en el hígado, a diferencia de los observados tras la administración oral del agente químico. Todos los tumores que se observaron parecen no relacionados con la exposición. Con este estudio no se pudo obtener un NOAEL.

#### *Vía oral*

La incidencia de tumores tras la administración oral de 1,4-dioxano se describe en la tabla 3.

Las lesiones no neoplásticas observadas tras la administración de pequeñas dosis de 1,4-dioxano derivaron en adenoma hepatocelular y carcinoma en ratas y ratones, y carcinoma en células escamosas de ratas a dosis superiores. Los tumores hepáticos se observaron con mayor incidencia en ratas y ratones a aproximadamente  $\geq 0.5 \%$ . Las lesiones neoplásticas en la nariz se observaron en las ratas a  $\geq 0.5 \%$ .

Un ensayo realizado con hígado dio un resultado positivo (Lundberg et al., 1987), mientras que un test realizado en piel de ratón, con una única dosis de 1,4-dioxano, dio un resultado negativo (Bull et al., 1986). El 1,4-dioxano tiene propiedades de promotor tumoral pero no de iniciador.

No se observó proliferación peroxisomal después de la administración de 1,4-dioxano (1% y 2% en el agua durante 5 días en dos estudios) (Goldsworthy et al., 1991, TSCAT, 1989). Los autores concluyeron que la reparación que induce la formación de aductos de ADN y la proliferación peroxisomal en el hígado, parece que no está relacionada con la formación de tumores en el hígado por parte del 1,4-dioxano, la relación cuantitativa entre la proliferación celular y el potencial cancerígeno tiene que ser todavía establecida.

## Conclusión

El adenoma y el carcinoma de hígado se han observado en ratas y ratones tras la administración por vía oral de 1,4-dioxano. En las ratas también se observaron adenomas y carcinomas nasales. Los datos disponibles indican un mecanismo no genotóxico. Se ha sugerido que los tumores nasales observados en estudios realizados con dosis orales, son debidos a la inspiración de agua en la cavidad nasal durante la exposición con botellas sipper (grandes dosis aplicadas directamente al tejido nasal) y la citotoxicidad posterior. El dioxano se ha demostrado que actúa como promotor de tumores en hígados de ratas.

El IARC (1999) publicó que no hay una evidencia suficiente de la carcinogenicidad del 1,4-dioxano en humanos y que por el contrario sí que hay suficiente evidencia de su carcinogenicidad en animales de experimentación, por lo tanto lo clasifica dentro del grupo 2B (posible carcinógeno para humanos).

## Toxicidad para la reproducción

### *Fertilidad:*

En un estudio de carcinogenicidad, administrando una dosis de 250 mg/kg de peso corporal, se observó una mineralización de los testículos de CRJ: BDF1 en ratones (Yamazaki *et al.*, 1994; Japan Bioassay Research Center, 1998). En estudios posteriores realizados vía oral durante 13 semanas y en estudios de toxicidad crónica vía

inhalatoria y vía oral, no se observaron efectos histopatológicos en los órganos reproductivos de ratas y ratones.

### *Toxicidad para el desarrollo:*

Se realizó un estudio con grupos de 17-20 ratas Sprague-Dawley preñadas, a las cuales se las introdujo por medio de una sonda, cantidades de 0, 0.25, 0.5, y 1 ml de dioxano/kg de peso corporal en agua, durante 6-15 días de gestación. Los animales se sacrificaron el día 21 de embarazo (Giavini *et al.*, 1985). Las hembras tratadas con 1 ml/kg de peso corporal mostraron un aumento de peso más ligero durante el tratamiento, que continuó en la segunda etapa de gestación. Esto puede ser debido a que el consumo de comida es más reducido especialmente en los dos primeros días de tratamiento. De todas formas tampoco se puede desechar la posibilidad de un efecto tóxico de la disolución. El número de implantaciones y fetos vivos no difiere mucho de los controles. La frecuencia de malformaciones mayores se mantuvo dentro de los límites normales para todos los grupos, y no se encontraron desviaciones con respecto a las anomalías y variantes cuando se compara con el grupo de control. Para la dosis más alta se observó un retraso significativo en el esternón. No hubo indicios de teratogenicidad. El autor sostiene que el retraso fetal puede ser debido a la toxicidad materna. En este estudio el NOAEL para la toxicidad materna y la embriotoxicidad se puede establecer a 0,5 ml/kg de peso corporal que equivale a 517 mg/kg de peso corporal.

## RECOMENDACIÓN

En un estudio de inhalación realizado durante 2 años en ratas, Torkelson *et al.* (1974) encontraron que a un nivel de exposición de 400 mg/m<sup>3</sup> (111 ppm) no había signos de toxicidad, incluyendo la carcinogenicidad. El 1,4-dioxano se ha visto que es carcinógeno en varios estudios realizados con el agua en ratas, ratones y cobayas. Los órganos diana son principalmente el hígado y la cavidad nasal. El mecanismo parece ser no genotóxico, implica la saturación de una vía metabólica y el aumento de una vía alternativa que produce el reactivo, metabolito citotóxico 2-hidroxiacetaldehído.

Estudios realizados con voluntarios expuestos a 50 ppm (180 mg/m<sup>3</sup>) de 1,4-dioxano, mostraron una excreción casi total de la dosis inhalada, como HEAA, sin indicación de la saturación del metabolismo (Young *et al.*, 1977).

Estudios epidemiológicos realizados en humanos, no mostraron evidencias de daño en el hígado ni en los riñones, ni efectos clínicos relacionados con la exposición a 1,4-dioxano, aunque el n° de personas estudiadas y la exposición fue baja (Thiess *et al.*, 1976; Buffler *et al.* 1978).

La tasa de mortalidad general y la tasa de mortalidad por cáncer no aumentó significativamente en comparación con los controles. La exposición media a 1,4-dioxano fue de 54 mg/m<sup>3</sup> y 90 mg/m<sup>3</sup> respectivamente.

Se observó irritación en los ojos de los voluntarios a concentraciones de 180 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm), en condiciones experimentales (Young *et al.*, 1977).

Basándose en el estudio de Torkelson *et al.* (1974), en el que no se informa de efectos en las ratas que han estado expuestas a concentraciones de 400 mg/m<sup>3</sup> (111 ppm), y la necesidad de evitar la irritación de ojos (observada en voluntarios a 50 ppm; 180 mg/m<sup>3</sup>), se propone un VLA-ED<sup>®</sup> de 20 ppm (73 mg/m<sup>3</sup>).

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

Tabla 1. Estudios con aplicación de 1,4- dioxano en el agua

Species	Duration	Dose	Effects	NOAEL	Reference
Rat F344/DuCrj 10m, 10f	13 w	0, 0.064, 0.16, 0.4, 1, 2.5 % (m:60, 150, 330, 760, 1900 mg/kg bw f: 100, 200, 430, 870, 2010 mg/kg bw	≥ 0.16%: kidney f: weight ↑ nasal cavity, trachea, liver, kidney, brain m,f: non-neoplastic lesions	0.064 %	Japan Bioassay Research Center, 1998
Rat Sherman 60m, 60f	716 days	0, 0.01, 0.1, 1 % m: 0, 9.6, 94, 1015 mg/kg bw f: 0, 19, 148, 1599 mg/kg bw	≥0.1 % kidney: degeneration + necrosis of tubular epithelium, liver: degeneration necrosis, regeneration ≥ 1 % m,f: bw ↓, survival ↓, liver: weight ↑, carcinomas (10/66), cholangiomas (2/66), nose: squamous cell carcinomas (2/66)	0.01 %	Kociba et al., 1974
Rat F344/DuCrj 50 m 50f	104 w	0, 0.02, 0.1, 0.5% m: 0, 16, 81, 398 mg/kg bw f: 0, 21, 103, 514 mg/kg bw	≥0.02 % liver m: spongiosis (dose-related, not statistical significant at 0.02%) ≥0.1 % liver: m: weight ↑, m,f: hyperplasia, and spongiosis ≥0.5 %: liver m,f: adenoma and carcinoma nose m,f: malignant neoplasms skin m: mesothelioma, fibroma mammary gland m,f: fibroadenoma, adenoma	< 0.02 %	Yamazaki et al., 1994
Rat Osborne- Mendel 35 m 35f	110 w	0, 0.5, 1% m: 0, 240, 530 mg/kg bw f: 0, 350, 640 mg/kg bw	≥0.5 % nose m,f: squamous cell carcinomas (m: 0/33, 12/33, 16/34, f: 0/34, 10/35, 8/35) liver f: hepatocellular adenomas (0/31, 10/33, 11/32), m,f: cytomegaly kidney m,f: tubular degeneration stomach m,f: ulceration	< 0.5%	NCI, 1978

Species	Duration	Dose	Effects	NOAEL	Reference
Mouse Crj:BDF1 10 m, 10 f	13 w	0.064, 0.16, 0.4, 1, 2.5 % (m: 100, 260, 580, 920, 1830 f: 170, 410, 920, 1710, 2700 mg/kg bw)	≥ 0.16%: nasal cavity, trachea, lung, liver f: non-neoplastic lesion ≥ 0.4%: nasal cavity, trachea, lung, liver m: non-neoplastic lesion ≥ 1%: kidney, lung f: weight ↑ 2.5%: lung m: weight ↑		
Mouse B6C3F1 50 m 50f	90 w	0, 0.5, 1% m: 0, 720, 830 mg/kg bw f: 0, 380, 860 mg/kg bw	≥0.5 %: liver m,f: hepatic cytomegaly carcinoma respiratory tract m,f: pneumonia, rhinitis nose f: adenocarcinoma (1/50) 1 %: nose m: adenocarcinoma (1/50)	< 0.5%	NCI, 1978
Mouse Crf:BDF <sub>1</sub> 50 m 50f	104 w	0, 0.05, 0.2, 0.8% m: 0, 66, 250, 770 mg/kg bw f: 0.77, 320, 1070 mg/kg bw	≥0.05 %: liver f: adenoma and carcinoma ≥0.2 %: nose m,f: lesions in nasal cavity lung f: weight ↑ testis m: decreased mineralisation 0.8 %: nose m: esthesioneuroepithelioma (1/50) nose f: adenocarcinoma (1/50)	< 0.05%	Yamazaki et al., 1994

Tabla 2. Genotoxicidad *in vivo* de 1,4-dioxano

Test system	Endpoint	Dose (route)*	Result	Reference
Mouse	Dominant lethal assay	2500 ml/kg bw	-	BASF, (1977)
Drosophila	Sex-linked recessive lethal	50 mg/ml (injection)	- (+ high dosages)	Yoon et al., (1985)
SD rat liver	DNA damage	1000 mg/kg (oral)	-	Stott et al., (1981)
SD rat liver	DNA damage	2550 mg/kg (oral)	+	Kitchin and Brown, (1990)
SD rat liver	DNA repair	1000 mg/kg bw (oral)	-	Stott et al., (1981)
F344 rat liver	DNA repair	1000 mg/kg (oral)	-	Goldsworthy et al., (1991)
F344 rat nasal cavity	DNA repair	1000 mg/kg bw (oral)	-	Goldsworthy et al., (1991)
B6C3F1 mouse bone marrow	Micronuclei	4000 mg/kg bw (i.p.)	-	McFee et al., (1994)
C57BL6 mouse bone marrow	Micronuclei	900 mg/kg bw (oral)	+	Mirkova (1994)
BALB/c mouse bone marrow	Micronuclei	5000 mg/kg bw (oral)	-	Mirkova (1994)
C57BL6	Micronuclei	3600 mg/kg bw (oral)	-	Tinwell et al., (1994)
CBA mouse bone marrow	Micronuclei	1800 mg/kg bw (oral)	-	Tinwell et al., (1994)
CD-1 mouse peripheral blood	Micronuclei	3200 mg/kg bw (i.p.)	-	Morita, and Hayashi (1998)
CD-1 mouse peripheral blood	Micronuclei	3000 mg/kg bw (oral)	-	Morita und Hayashi (1998)
CD-1 mouse liver	Micronuclei	2000 mg/kg (oral)	+	Morita and Hayashi (1998)

\*: La dosis más alta utilizada en los casos de resultados negativos y la dosis efectiva más baja en los casos de resultados positivos

Tabla 3. Incidencia de tumores tras la administración oral de 1,4-dioxano

<b>Study</b>	<b>Tumour incidences</b>	<b>Reference</b>
Sherman rats 60 m, 60 f 0, 0.01, 0.1, 1 % 716 d	Liver (0, 0.01, 0.1, 1 %) carcinoma: 0, 0, 0, 12/66 cholangioma: 0, 0, 0, 2/66 Nose (0, 0.01, 0.1, 1 %) squamous cell carcinoma: 0, 0, 0, 3/66	Kociba et al., (1974)
F344/DuCrj rats 50 m, 50 f 0, 0.02, 0.1, 0.5 % 104 w	Nose (0, 0.02, 0.1, 0.5 %) squamous cell carcinoma: m: 0/50, 0/50, 0/50, 3/50 f: 0/50, 0/50, 0/50, 7/50 other tumours: m: 0/50, 0/50, 0/50, 4/50 f: 0/50, 0/50, 0/50, 1/50 Liver (0, 0.02, 0.1, 0.5 %) adenoma: m: 0/50, 2/50, 4/49, 24/50 f: 1/50, 0/50, 5/50, 38/50 carcinoma: m: 0/50, 0/50, 0/50, 14/50 f: 0/50, 0/50, 0/50, 10/50	Yamazaki et al., (1994), Japan Bioassay research Center, 1998c
Osborne-Mendel rats 35 m, 35 f 0, 0.5, 1% 110 w	Nose (0, 0.5, 1%) squamous cell carcinoma: m: 0/33, 12/33, 16/34 f: 0/34, 10/35, 8/35 Liver (0, 0.5, 1%) adenoma: f: 0/31, 10/33, 11/32	NCI, (1978)
B6C3F1 mice 50 m, 50 f 0, 0.5, 1% 110 w	Liver (0, 0.5, 1%) adenoma and carcinoma: m: 8/49, 19/50, 28/47 f: 0/50, 21/48, 35/37 Nose (0, 0.5, 1%) adenocarcinoma: m: 0, 0, 1, f: 0, 1, 0	NCI, (1978)
Crj:BDF1 mice 50 m, 50 f 0.05, 0.2, 0.8% 104 w	Liver (0, 0.05, 0.2, 0.8%) carcinoma: m: 15/50, 20/50, 23/50, 36/50 f: 0/50, 6/50, 30/50, 45/50 Nose (0, 0.05, 0.2, 0.8%) esthesioneuroepithelioma: 0, 0, 0, 2 (1m, 1f)	Yamazaki et al., (1994), Japan Bioassay research Center, (1998c)

## BIBLIOGRAFÍA

Barber, H (1934) Hemorrhagic nephritis and necrosis of the liver from dioxane poisoning. *Guy's Hosp. Rep.* 84, 267-280.

BASF (1973), Ergebnis der Gewebetoxikologischen Vorprüfung. Unpublished report of BASF AG, 04-05-1973.

BASF (1977), Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchungen, XXV/431, 21-03-1977.

BASF (1980) Akutes Inhalationsrisiko - Inhalations-Risiko-Test (Ratte). Prüfung auf ein akutes Inhalationsrisiko (Ratte). Unpublished report of Gewerbehygiene und Toxikologie, Ludwigshafen, 29-12-1980.

BASF (1991) Abteilung Toxikologie, unveroeffentliche Untersuchungen, 79/471, 10-08-1991.

Buffler, PA, Wood SM, Suarez L, Kilian DJ (1978) Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J. of Occup. Med.*, 20, 255-259.

Bull, RJ, Robinson M, Laurie RD (1986) Association of carcinoma yield with early papilloma development in SENCAR mice. *Environ. Health Persp.* 68, 11-17.

Dietz FK, Stott WT, Ramsey JC (1982) Nonlinear pharmacokinetics and their impact on toxicology: illustrated with dioxane. *Drug Metab Rev* 13(6), 963-981

Dittus (1966). Cited in: BUA, (1991) 1,4 Dixane, BUA Report 80.

European Commission (2002) European

Union risk assessment report: 1,4-Dioxane, EUR 1983 EN, 1-129

Fisher J, Mahle D, Bankston L, Greene R, Gearhart J (1997) Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. *Am Ind. Hyg. Assoc.* 58, 425-431

Frantik E, Hornychova M, Horvath M (1994) Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. *Environ. Res.* 66, 173-185.

Fregert, S. (1974) Allergic contact dermatitis from dioxane in a solvent for cleaning metal parts. *Contact Dermatitis Newsletter*, 15, 438.

Galloway, SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells; evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 10 (Suppl.10),1-175).

Giavini, E, Vismara C, Broccia ML (1985) Teratogenesis study of dioxane in rats. *Toxicol. Letters* 26, 85-88.

Goldsworthy, TL, Monticello TM, Morgan KT, Bermudez E, Wilson DM, Jäckh R, Butterwort BE (1991) Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. *Arch. Toxicol* 65, 1-9.

Grant Chemicals; 1977; Commerical Specification.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagenesis (Suppl. 1)*, 3-142.

Industry, 1998, Letter from industry 13 May 1998.

Japan Bioassay Research Center (1998) Thirteen-week studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice (drinking water studies). Kanagawa, Japan

Johnstone, RT (1959) Death due to dioxane? *A.M.A. Arch. Ind. Health*, 20, 445-447.

Kitchin, KT, Brown JL (1990) Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen? *Cancer Lett.* 53, 67-71.

Kociba, RJ, McCollister SB, Park C, Torkelson TR, Gehring PJ (1974) 1,4-Dioxane. 1. Results of a 2-year ingestion study in rats. *Toxicol. App1. Pharmacol.* 30, 275-286.

Laug, EP, Calvery HO, Morris HJ, Woodard G (1939) The toxicology of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21, 173-201.

Lundberg I, Ekdahl M, Kronevi T, Lidums V, Lundberg S (1987) Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Cancer Letters* 36, 29-33.

Marzulli FN, Anjo DM, Maibach HI (1981) In vivo skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-p-phenylenediamine, p-dioxane and N-nitrosodiethanolamine in cosmetics. *Fd Cosmet Toxicol* 19, 743-747

McFee AF, Abbott MG, Gulati DK, Shelby MD (1994) Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. *Mutation Res.* 322, 145-148.

Microbiological Associates (1980) Activity of T1561 in the in vitro mammalian cell transformation assay in the presence of exogenous metabolic activation. Confidential Report. June 1980.

Mirkova, ET (1994) Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutation Res.* 322, 142-144.

Morita T, Hayashi M (1998) 1,4-Dioxane is not mutagenic in five in vitro assays and mouse peripheral blood micronucleus assay, but is in mouse liver micronucleus assay. *Env. Mol. Mut.* 32, 269-280

Nelson N (1951) Solvent toxicity with particular reference to certain octyl alcohols and dioxanes. *Med. Bull.* 11, 226-238.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (1977) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to dioxane; US Department of Health, Education and Welfare; Public Health Service Center for Disease Control.

NCI (1978) Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute, Pb-285 711. Department of Health, Education and Welfare. DHEW publication no. (NIH) 78-1330.

Reitz RH, McCroskey PS, Park CN, Andersen ME, Gargas ML (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for risk assessment with 1,4-dioxane. *Toxicol Appl Pharmacol* 105, 37-54

Sekizawa J, Yasuhara K, Suyama Y, Yamanaka S, Tobe M, Nishimura M (1994) A simple method for screening assessment of skin and eye irritation. *J. Toxicol. Sc.* 19, 25-35

Sheu CW, Moreland FM, Keun LJ, Dunkel VC (1988) In vitro BALB/3T3 cell transformation assay of nonoxynol-9 and 1,4-dioxane. *Environ. Mol. Mutag.* 11, 41-48

Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation Res.* 113, 357-391

Smyth, HF, Seaton J, Fischer L (1941) *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 23, 259-268.

Sonneck HJ (1964), Kontaktekzem durch Dioxan in überwiegender lineärer Anordnung. *Dermatol. Wschr.*, 1, 24-27.

Stott WT, Quast JF, Watanabe PG (1981) Differentiation of the mechanism of carcinogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60, 287-300.

Tinwell H, Ashby J (1994) Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutation Res.* 322, 148-150.

Thiess AM, Tress E, Fleig I (1976) *Arbeitsmedizinische Untersuchungsergebnisse von Dioxan-*

*exponierten Mitarbeitern. Arbeitsmed Sozialmed. Präventivmed.* 11(2), 36-46.

Torkelson TR, Leong BKJ, Kociba RJ, Richter WA, Gehring PJ (1974) 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30, 287-298

TSCAT (1989). OTS0000719, New Doc. I.D. FYI-OTS-1089-0719, 17.10.1989, Dow Chemical Co., D004057, 0158-0179.

Weber, 1975. Dioxane: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie: 4. Auflage Bd. 10, S. 151-154, Verlag Chemie, Weinheim 1975.

Woo Y, Arcos JC, Argus MF, Griffin GW, Nishitama K (1977a), Structural identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite of p-dioxane. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 299, 283-287.

Woo Y, Arcos JC, Argus MF (1977b) Metabolism in vivo of dioxane: identification of p-dioxane-2-one as the major urinary metabolite. *Biochemical Pharmacology* 26, 1535-1538

Yamazaki K, Ohno H, Asakura M, Narumi A, Ohbaysahi H, Fujita H, Ohnishi M, Katagiri T, Senoh H, Yamanouchi K, Nakayama E, Yamamoto S, Noguchi T, Nagano K, Enomoto M, Sakabe H (1994) Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice – Drinking studies. *Proceedings Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health.* 22-24 July, 1993 Kobe.

Yoon JS, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology program. *Environmental Mutagenesis* 7, 349-367.

Young JK, Braun WH, Rampy LW, Chenoweth MB, Blau GE (1977) Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J. Toxicology and Environmental Health* 3, 507-520.

Zeller and Kühlem (1998a), Report on the study of acute dermal irritation/corrosion of 1,4-dioxan in the rabbit. ZHT test substance No.: XXII/377. Unpublished test report of BASF Aktiengesellschaft. Department of

Toxicology. Ludwigshafen. Translation and reprint from the original German report dated May 4, 1973.

Zeller and Kühlem (1998b), Report on the study of acute eye irritation of 1,4-dioxan in the rabbit. ZHT test substance No.: XXII/377. Unpublished test report of BASF Aktiengesellschaft. Department of Toxicology. Ludwigshafen. Translation and reprint from the original German report dated May 4, 1973.

Zimmermann FK, Mayer VW, Scheel I, Resnick MA (1985) Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 149, 339-351.