

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

Metylakrylat ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{COOCH}_3$)



Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for metylakrylat ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{COOCH}_3$).

Utgitt av:

Arbeidstilsynet, Statens hus,
7468 Trondheim, Tlf: 73 19 97 00

Utgitt dato: 12. desember 2011

Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

ISBN-nummer:

Foto forside:

Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for metylakrylat ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{COOCH}_3$).



Innhold

Innhold	3
Innledning	5
1. Stoffets identitet	6
2. Grenseverdier	6
2.1. Nåværende administrativ norm	6
2.2. Grenseverdi fra EU	6
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	6
2.4. Stoffets klassifisering	7
3. Fysikalske og kjemiske data	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	8
4.1. Toksikokinetikk	8
4.1.1. Opptak og distribusjon	8
4.1.2. Transport og metabolisme	8
4.2. Toksikodynamikk	8
4.2.1. Akutt toksisitet	8
4.2.2. Helseeffekter på hud, øyne, slimhinner og luftveier	9
4.2.3. Genotoksisk effekt	11
4.2.4. Kreftfremkallende effekt	11
4.2.5. Reproduksjonsskadelig effekt	12
4.3. Anbefalinger fra SCOEL	12
4.3. Kommentarer fra TEAN	12
5. Bruk og eksponering	13
5.1. Opplysning fra Produktregistret	13
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	13
5.3. Prøvetakings- og analysemetode	13
6. Vurdering	14
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	14
8. Ny administrativ norm	15
9. Referanser	16



Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.



Innledning

Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for metylakrylat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet fra 2004. Det foreligger ikke nyere studier som anses å ha innflytelse på de vurderingene som er gjort i dette SCOEL-dokumentet.



1. Stoffets identitet

Metylakrylat, strukturformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), og i European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr.), samt indekseringsnummer (Index-nr.) i EINECS, er gitt i tabell 1 nedenfor.

Navn	METYLAKRYLAT
Synonymer	Akrylsyre metylester; metyl propenoat, 2-propensyre metyl ester; Curithane 103; metoksykarbonyletylen
CAS-nr.	96-33-3
EINECS-nr.	202-500-6
Index-nr.	607-034-00-0

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for metylakrylat er 10 ppm, 35 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak) og A (allergifremkallende).

2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 5 ppm, 18 mg/m³, anmerkning: Hud

STEL (Short Term Exposure Limit): 10 ppm, 36 mg/m³ som korttidsverdi.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for metylakrylat fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor

Tabell 2. Grenseverdi for metylakrylat fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar Anmerkning
Sverige	HTP-värden 2007 ¹	8 timers verdi: 10 ppm, 35 mg/m ³ Korttidsverdi: 15 ppm, 50 mg/m ³	Fra 1987 Anmerkning: H (hud) og S (sensibiliserende)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1,	8 timers verdi: 2 ppm	Fra 2000



	2007 ²		
Finland	HTP-värden 2007 ³	8 timers verdi: 2 ppm, 7 mg/m ³ Korttidsverdi: 5 ppm, 18 mg/m ³	8-timer TWA 15-min STEL R-setninger: R11, 43, 20/21/22, 36/37/38 Anmerkning: Hud
Storbritannia	EH40 ⁴	8 timers verdi: 20 ppm, 72 mg/m ³ Korttidsverdi: 40 ppm, 143 mg/m ³	8-timer TWA Anmerkning: Sk (hud) R-setninger: R35, 21/22
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	18 mg/m ³	Anmerkning H (hud)
ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010 ⁶	8 timers verdi: 2 ppm, 7 mg/m ³	8-timer TWA Anmerkning: Hud (SEN)
NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010 ⁶	8 timers verdi: 10 ppm, 35 mg/m ³	8-timer TWA Anmerkning: Hud
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010 ⁷	8 timers verdi: 5 ppm, 18 mg/m ³	Anmerkning: Hud Graviditetsrisikogruppe: D
Tyskland, Myndighetene	German Federal Institute for Occupational Safety and Health (bauA), 05/2010 ⁸	8 timers verdi: 5 ppm, 18 mg/m ³	EU, H (Hud) Overskridelsesfaktor 1(I)

¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og helsevårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadlige, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DEDED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

F; R11 Svært brennbar. Xn; R20/21/22 Farlig ved innånding, hudkontakt og svelging.
Xi; R36/37/38 Irriterer øynene, luftveiene og huden. R43 Kan gi allergi ved hudkontakt



3. Fysikalske og kjemiske data

Metylakrylat er en fargeløs flyktig, brennbar væske med en skarp lukt. Den har et smeltepunkt på -75 °C, et kokepunkt på 80,5 °C og et flammepunkt på -3 °C. Metylakrylat har et damptrykk på ca. 9 kPa ved 20 °C, en damptetthet 3 ganger så stor som luft og er eksplosiv i konsentrasjonsområdet 2.8-25 % i luft. Luktterskelen er ca. 0,005-0,01 ppm (0,02-0,05 mg/m³). Metylakrylat polymeriserer lett ved henstand akselereres av varme, lys og peroksider og kan reagere kraftig med oksiderende stoffer.

Det vises til tabell 3 nedenfor med oversikt over fysikalske og kjemiske data for metylakrylat.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for metylakrylat

Kjemisk formel	H ₂ C=CH-COOCH ₃
Molekylvekt	86,10
Fysisk tilstand	Væske
Smeltepunkt (°C)	-75
Kokepunkt (°C)	80,5
Flammepunkt (°C)	- 3
Damptrykk (kPa ved 20 °C)	9
Luktterskel	0,005-0,01 ppm (0,02-0,05 mg/m ³)
Omregningsfaktor	3,58 mg/mer 3 = 1 ppm 20°, 101kPa

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

4.1.1. Opptak og distribusjon

Etter lukket applikasjon av radioaktivt merket metylakrylat på huden til marsvin, absorberes substansen langsomt foranlediget av en sterk ødemdannelse (Seutter og Rijntjes, 1981).

4.1.2. Transport og metabolisme

Metylakrylat metaboliseres raskt av ikke-spesifikke karboksylaser til akrylsyre som bindes til ikke-protein sulfhydryl grupper (DFG, 1993).

4.2. Toksikodynamikk

4.2.1. Akutt toksisitet

Enkeldoser av metylakrylat administrert oralt, dermalt eller ved inhalasjon viser moderat toksisitet; oral LD50 på 300 mg/kg for rotter, dermal LD50 for kaniner på 1250 mg/kg, og 4 timers LC50 verdier for



rotter på 1000 og 1350 ml/m³ er registrert. Metylakrylat virker irriterende på hud, øyne og slimhinner (ACGIH, 2000; DFG, 1993).

4.2.2. Helseeffekter på hud, øyne, slimhinner og luftveier

I en vel gjennomført 2-års studie ble det ikke funnet noen systemiske effekter hos Sprague-Dawley rotter (86 rotter per kjønn og gruppe) ved konsentrasjoner på 15, 45 og 135 ppm metylakrylat (54, 161 eller 483 mg/m³) (Reininghaus et. al., 1991). I hornhinnen ble det observert en doserelatert økning i neovaskularisering og parenkymal uklarhet hos så vel hann- som hunndyr (Tabell 1). Men disse funnene må tillegges liten vekt fordi de er et resultat av anatomiske og alders trekk ved rotter som ikke er relevante for mennesker. Øyet hos rotte er kuleformet og hornhinnen er utpreget kuppelaktig, slik at ytre faktorer har større effekter på rotteøyet enn på det menneskelige øyet. Tårekjertlene hos noen rottestammer inklusive Sprague-Dawley er ofte utsatt for aldersbetingede forandringer. Dette er også i henhold til forfatterens egne historiske data for Wistar rotte. Endringene fører til utilstrekkelig tåredannelse som betyr at hornhinnen hos slike dyr ikke lengre er tilstrekkelig beskyttet. Eventuelle andre uønskede ytre påvirkninger, som irritasjon forårsaket av metylakrylat, kan derfor resultere i (doseavhengig) forandringer på hornhinnen. Videre er neovaskulariseringen av hornhinnen hos rotter eksponert for metylakrylat kjent som et reversibelt uspesifikt tegn på kronisk irritasjon. Dermed vil endringene i tårekjertlene og hornhinnen som utviklet seg i rotter under betingelsene beskrevet ovenfor, ikke forventes å inntreffe hos mennesker. Skader på hornhinne har ikke blitt rapportert hos arbeidere i fabrikker som produserer metylakrylat (DFG 1993). Den kritiske effekten var irritasjon i neseslimhinnen. Doserelaterte endringer skjedde i neseslimhinnen på nivå med den dorsale lamellen av den andre endoturbinaten. Ved den laveste konsentrasjonen som ble testet (15 ppm, 54 mg/m³), ble det observert lett atrofi i det neurogene området av luktepitelet hos noen få hann- rotter. Ved 45 og 135 ppm oppstod et delvis tap av slimhinnen e, med lagdelt hyperplasi av basalcellene hos nesten alle de eksponerte rottene (Tabell 4). Ingen behandlingrelaterte forandringer ble påvist i den bakre nesehulen, som hovedsakelig består av luktepitelet. Ingen irritasjon ble observert i strupehodet/halsen, luftveiene eller lungene hos de eksponerte rottene. LOAEL for denne studien med hensyn på basalcellulere hyperplasi var 15 ppm med en meget bratt konsentrasjon-responskurve ved høyere konsentrasjoner (Reininghaus et. al., 1991). Beregning av en benchmark dose (BenchMark Dose programvare fra US EPA, Versjon 1.3. 2, dikotom logistisk modell med 0,95 konfidens nivå) ga en BMDL på 14 ppm. I motsetning til metylakrylat, var konsentrasjon-responskurven for butylakrylat flat, noe som resulterte i en BMDL på 6 ppm, som er i samsvar med 8-timers TWA på 2 ppm.



Tabell 4: Frekvens (%) av metylakrylat induerte forandringer i Sprague-Dawley rotter (hanner pluss hunner) (Reininghaus et. al., 1991)

Organ	Exposure duration (month)	Concentration of methylacrylate (ppm)			
		0	15	45	135
Eye:	12 ₁₎	0	4	8	33
corneal neovascularization or	18 ₂₎	0	10	17	63
parenchymal cloudiness	24 ₃₎	1	10	30	59
absolute number of rats ₄₎		1	14*	37*	87*
Nose:	12 ₁₎	0	0	65	91
basal-cell hyperplasia in level	18 ₂₎	0	0	88	100
2 of the nasal mucosa	24 ₃₎	1	6	96	99

*p < 0.05

1) 10 male and 10 female animals examined per group

2) 15 male and 15 female animals examined per group

3) 46--53 male and 46--49 female animals examined per group

4) 150 - 157 rats were examined per group, excluding rats re-examined after 6 months post-exposure

5) 167 - 171 rats were examined per group

Milton et. al. (upublisert; ACGIH 2001) rapporterte en case-crossover studie over en 8-ukers periode. Forsøksindividene bestod av ti produksjonsarbeidere, fire delvis eksponerte arbeidere, og en yrkeshygieniker som hadde minimal eksponering fra tidligere. Hvert individ ble brukt som sin egen "ueksponert" kontroll fordi det var en 2-ukers behandlingstid mellom hver produksjonssyklus av metylakrylat. Gjennomsnittlig eksponering var 2 ppm, med topper på 12,6 til 30 ppm som kunne vare fra 2 til 5 minutter for arbeidsoperasjonen med høyest eksponering. Stasjonære luftmålinger viste et gjennomsnittsnivå på 5,4 ppm med et minimum på 0,6 ppm og et maksimum på 17,2 ppm. Den høyeste toppeksposeringen fant sted under "prøveuttak" (opptil 115 ppm) og under "inhibitor hemning" (opptil 122 ppm). Individene ble undersøkt for endringer i hornhinnen av en øyelege ved begynnelsen av studien og etter 8 ukers produksjonsperiode. Ingen endringer i hornhinnen ble registrert. Alle individer hadde mild til moderat betennelse i øyelokk (blepharitis) og øyekatarr ved starten og under hele studien. Selv om det ikke var statistisk signifikant, så var forekomsten av rapportert forverring av egen øyeirritasjonen ved slutten av skiftet større i gruppen som ble utsatt for høyere eksponering (4,4/100 person-dag) enn i den lavere eksponeringsgruppen (1,4/100 person-dag). Øvrige rapporterte symptomer ble beskrevet å være av lav forekomst og intensitet, med unntak av tretthet. Femti prosent (50 %) av alle individene hadde bronkial hyperaktivitet i starten av studien. Endringer i metakolin challenge-test ble beskrevet som små og viste en avtagende tendens. Den største økningen ble funnet i yrkeshygienikeren som var den eneste deltager uten forutgående yrkeseksponering for metylakrylat. Utgangsverdiene i spirometri av deltakerne ble beskrevet som normale. Det grenset til signifikant (p=0.06) reduksjon i fall av "peak flow" i løpet av arbeidsskiftene i de kombinerte mellom- og høyeksponeringsgruppene sammenlignet med laveksponeringsgruppen. Denne studien er ikke tilstrekkelig for å kunne sette en OEL på grunn av det lave antallet individer, de høye toppeksposeringene (som vanligvis forårsaker irriterende effekter) samt utilstrekkelig beskrivelse av eksponeringer og effekter hos lav, medium, og høyeksponeringsgruppene.

En konsentrasjon på 74 ppm (266 mg/m³) har blitt sitert som irriterende for øyne, nese og hals hos mennesker (Deichmann og Gerarde, 1969), men uten referanse til den originale studien.

Flere yrkesrelaterte tilfeller av kontakteksem har blitt beskrevet for metylakrylat (DFG, 1993, Sokolowski, 1977). En enkel utilsiktet eksponering for ufortynnet metylakrylat kan også forårsake sensibilisering (Kanerva et. al., 1993). Allergidannelse som følge av metylakrylat induert sensibilisering er påvist i ett tilfelle (Cavelier et. al., 1981). Sensibiliserende effekter av metylakrylat ble også vist i marsvin i en test med epikutan induksjon av metylakrylat (modifisert Draize-test) og i diverse tester utført med intradermal induksjon av metylakrylat sammen med adjuvant (modifisert maximeringstest, Polaktest, splittet adjuvant test (Bull et. al., 1985, Parker og Turk 1983, Parker et. al., 1985). Marsvin som en enkelt gang ble behandlet epikutant på øret med metylakrylat fikk dannet betydelige reaksjoner og lymfocytt proliferasjon i lymfeknutene (Bull et. al., 1985). For mer detaljer, se DFG (2001). Det finnes ingen tilgjengelige data angående sensibiliserende effekt på luftveiene.

I en prospektiv kohort studie ble en gruppe på 60 kontrollindivider og 60 arbeidere eksponert for ulike kjemiske substanser under produksjon av akrylsyre, akrylsyre estere og akrylat fargedispersjoner, fulgt opp fra 1992 til 1999. Den gjennomsnittlige eksponeringsperioden var 13 ± 5 år. Eksponering for akrylonitril, n-butanol, butyl akrylat, etyl akrylat, metylakrylat, metyl metakrylat, toluen, og styren ble målt ved hjelp av personlig passiv dosimetri. De målte konsentrasjonene var generelt lave, som av og til overskred de maksimalt tillatte konsentrasjonene. Under 10 % av de personlig passive dosimeter målingene viste metylakrylat konsentrasjoner høyere enn 0,2 mg/m³ (0,06 ppm). Resultatene av de kliniske, hematologiske og biokjemiske undersøkelsene av arbeiderne avdekket ingen tydelige forskjeller mellom eksponerte og kontrollgrupper som kunne knyttes til akrylat eksponeringen (Tuček et. al., 2002).

4.2.3. Genotoksisk effekt

Metylakrylat induerte ikke mutasjoner i bakterier (IARC, 1999). I mammalske celler ble metylakrylat testet kun uten eksogen metabolsk aktivering. Metylakrylat induerte småkoloni mutasjoner i tk lokus i lymfocytter fra L5178Y-mus (Amtower et. al., 1986, Moore et. al., 1988), men ingen mutasjoner i Chinese Hamster Ovary celler i hprt (Moore et. al., 1989, 1991) eller xprt lokus (Oberly et. al., 1993). Kromosomale avvik ble funnet i lymfocytter fra L5178Y mus (Moore et. al. 1988) og i Chinese Hamster lunge (Ishidate et. al., 1981, Sofuni et. al., 1984a) og ovarieceller (Moore et. al., 1989). Resultatene indikerer en klastogen aktivitet av metylakrylat. In vivo, ble det observert mikrokjerne dannelse i beinmargceller hos mus etter intraperitoneal injeksjon (37,5-300 mg/kg) av høye doser som ga toksisitet (Przybojewska et. al., 1984) men ikke etter inhalasjon (2100 ppm over 3 timer; Sofuni et. al., 1984b) eller etter oral administrasjon av metylakrylat (250 mg/kg; Hachiya et. al., 1981).

4.2.4. Kreftfremkallende effekt

Ingen kreftfremkallende egenskaper ble observert i 2 års studien med Sprague-Dawley rotter (Reininghaus et. al., 1991).



4.2.5. Reproduksjonsskadelig effekt

I en utviklingsmessig toksisitetsstudie ble Sprague-Dawley rotter eksponert for 25, 50, eller 100 ppm metylakrylat i 6 timer/dag under drektighetsperioden dag 6 til dag 20. Ingen behandlingsrelaterte økninger i dødelighet av embryo/fostere eller føtale misdannelser ble observert. Føtal toksisitet, indikert ved nedsatt føtal kroppsvekt, ble observert etter eksponering for 100 ppm metylakrylat samtidig med klare tegn på maternal toksisitet (Saillenfait et. al., 1999).

4.3. Anbefalinger fra SCOEL

Det finnes ingen tilgjengelige humane data som er tilstrekkelige for å foreslå en grense for yrkeseksponering. Studien av Reininghaus et. al. 1991, som fant en LOAEL på 15 ppm (54 mg/m³) for lett irritasjon i luktepitelet hos rotter, ble vurdert som det beste grunnlaget for å foreslå en slik grense. Med bakgrunn i den milde karakteren av denne lokale lesjonen som ble funnet i en velgjennomført studie samt den meget bratte konsentrasjon - responskurven over 15 ppm, medførte at en usikkerhetsfaktor på 2 ble vurdert som tilstrekkelig for å kompensere for fraværet av en NOAEL og av humane data. Dette er i tråd med den kalkulererte BMDL-verdien på 14 ppm. Ved å ta hensyn til de foretrukne verdier (preferred value approach), blir den anbefalte 8-timers TWA (OEL) 5 ppm (18 mg/m³). En kortidsverdi (STEL)(15 min) på 10 ppm (36 mg/m³) foreslås for å begrense topper av eksponering som kunne resultere i irritasjon.

Ingen "hud" anmerkning anses som nødvendig siden metylakrylat virker irriterende på huden og absorpsjonen gjennom hud er langsom etter dermal applikasjon. Metylakrylat bør anerkjennes som hudsensibiliserende. Det forventes ingen målevanskeligheter ved de anbefalte nivåene.

4.3. Kommentarer fra TEAN

Dette SCOEL-dokumentet ble ferdigstilt september 2004. Det er søkt etter nyere litteratur ved hjelp av PubMed og ScienceDirecte for perioden 2004 og frem til i dag. Det er ikke funnet nyere studier som anses å ha innflytelse på de vurderingene som er gjort i dette SCOEL-dokumentet.

Datagrunnlaget for å fastsette en administrativ norm for metylakrylat kan virke noe svakt. Men siden det ikke finnes tilstrekkelige humane data for metylakrylat, brukes ett relevant studie med forsøksdyr, samt en usikkerhetsfaktor for manglende NOAEL, som grunnlag til å kunne foreslå en 8 timers (TWA) administrativ norm med irritasjon som den kritiske effekten.

Med bakgrunn i irritasjon som den kritiske effekten, men uten å vise til dokumenterte data for korttids eksponering, foreslår SCOEL at det innføres en korttidsverdi (STEL) for metylakrylat. For å begrense toppeksponeringer som kan resultere i irritasjon, ser TEAN at det vil kunne være behov for å innføre en korttidsverdi for metylakrylat.



5. Bruk og eksponering

Metylakrylat blir hovedsakelig brukt som co-monomer sammen med akrylonitril i produksjon av akryl og metakryl fibrer, som blir brukt i stoff til klær og møbler. Produksjonen i EU er over 10.000 tonn per år. Metylakrylat inngår i begrenset grad i produkter som brukes i Norge, se data fra Produktregisteret nedenfor.

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Produktregisteret inneholder opplysninger om mengde og bruk av metylakrylat. Data fra 2009 fra produktregisteret viser at metylakrylat inngår i kun 3 deklarasjoner, med til sammen maks 0,1 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi ytterligere opplysninger om hvilke bransjer og til hvilke produkter metylakrylat brukes under 0,4 tonn.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

Måledata fra STAMI's database EXPO viser at det kun er foretatt 1 måleserie med i alt 10 prøver ved kabelproduksjon (1983). Målinger er utført med aktiv adsorpsjon på kullrør under valsing av gummi, analysert ved gaskromatografi. Måleresultater er vist i tabell 5.

Tabell 5. Resultat av måling av metylakrylat fra EXPO (1 måleserie).

Type måling (antall prøver)	Aritmetisk middelværdi (ppm)	Range (ppm)
Personlige målinger (4)	0,15 (3 verdier på 0,1 ppm)	0,3
Stasjonære målinger (6)	1,1	0,1 – 2,5

Middelværdi av personlige målinger på 0,1 ppm er godt under forslag til ny norm for metylakrylat, og maksimalt målt verdi utgjør halvparten av denne. Disse måleresultatene må imidlertid anses som foreldet, og kan ikke brukes om grunnlag for vurdering av eksponering i denne (Produksjon av isolerte ledninger og kabler), og andre bransjer. Forholdene i den virksomhet disse prøvene er tatt må anses å ha forandret seg mye på snart 30 år, blant annet ut fra at det er innført mye nytt og omfattende regelverk på kjemikalieområdet siden den gang.

5.3. Prøvetakings- og analysemetode

Tabellen nedenfor beskriver metoder som anvendes for bestemmelse av metylakrylat.

Tabell 6. Metoder for prøvetaking og analyse av metylakrylat fra EXPO

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Rør m/Carbon Molecular Sieve	Gaskromatografi m/FID ¹	NIOSH metode 2552 ²
Kullrør m/t-butylkatekol	Gaskromatografi m/FID ¹	OSHA metode 92 ³

¹ FID: Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)

² NIOSH metoder: NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), se www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

³ OSHA metoder: OSHA Sampling and Analytical Methods, se www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html



6. Vurdering

Som referert i kapittel 4 virker metylakrylat irriterende på hud, øyne og slimhinner (ACGIH, 2000; DFG, 1993). Flere yrkesrelaterte tilfeller av kontakteksem har blitt beskrevet (DFG, 1993, Sokolowski, 1977), og allergidannelse som følge av metylakrylat induisert sensibilisering er påvist i ett tilfelle (Cavelier et. al., 1981).

Undersøkelser av genotoksiske effekter indikerer en klastogen aktivitet av metylakrylat (Moore et. al. 1988 og 1989, Ishidate et. al., 1981, Sofuni et. al., 1984a). Det er forøvrig ingen holdepunkter for genotoksiske effekter av metylakrylat, og ingen kreftfremkallende egenskaper av metylakrylat er påvist i noen studier. Det vises spesielt til 2 års- studien til Reininghaus et. al., 1991.

Når det gjelder reproduksjonsskadelige effekter, er ikke funnet dødelighet av embryo/fostere eller føtale misdannelser i en utviklingsmessig toksisitetstudie hos rotter, men føtal toksisitet, indikert ved nedsatt føtal kroppsvekt, ble observert etter eksponering for 100 ppm metylakrylat samtidig med klare tegn på maternal toksisitet (Sailienfait et. al., 1999). Dette indikerer at det ikke kan utelukkes effekter på reproduksjon av høye doser av metylakrylat.

Det finnes ikke tilgjengelige humane data som er tilstrekkelige for å foreslå en grense for eksponering i yrke, men som grunnlag er anbefalt resultatene av en studie av Reininghaus et. al. 1991, der de fant en LOAEL på 15 ppm (54 mg/m³) for lett irritasjon i luktetelet hos rotter. Dette vurderes som det beste grunnlaget for å foreslå en slik grense.

I tråd med en kalkulert BMDL-verdi (95 % nedre konfidensintervall av konsentrasjon som gir 5 % økning av effekt), og valg av foretrukne verdier, anbefales en 8-timers TWA (OEL) grense på 5 ppm (18 mg/m³). En kortidsverdi (STEL)(15 min) på 10 ppm (36 mg/m³) foreslås for å begrense topper av eksponering som kan resultere i irritasjon.

Det finnes begrensede måledata for metylakrylat fra berørte bransjer og virksomheter, og de resultater som foreligger er foreldet. Dersom det imidlertid tas hensyn til tallverdiene presentert i tabell 6 under avsnitt 5.2. ovenfor, og det tas med i vurderingen at forholdene i virksomheten(e) har forbedret seg, er det sannsynlig at den foreslåtte reduksjon i norm vil ha mindre konsekvenser for virksomheter i Norge. Metylakrylat inngår også i meget liten grad i produkter brukt i Norge, se data fra Produktregisteret under avsnitt 5.1 ovenfor. Dette bekrefter at konsekvenser av en normreduksjon for stoffet vil være meget begrensede.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til administrativ norm baserer seg på en vurdering av de eksisterende toksikologiske dataene i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5. Kritisk effekt av eksponering for metylakrylat er angitt å være irritasjon.

En studie med forsøksdyr (Reininghaus et. al. 1991), samt en usikkerhetsfaktor for manglende NOAEL, benyttes som grunnlag til å foreslå en 8 timers (TWA) administrativ norm. Med bakgrunn i irritasjon som den kritiske effekten, foreslås at det innføres en kortidsverdi (STEL, 15 minutter) for metylakrylat.



Forslag til nye normer for metylakrylat:

Administrativ norm (8 timer): 5 ppm, 18 mg/m³

Kortidsverdi (15 min): 10 ppm, 36 mg/m³

Anmerkning: A (allergifremkallende) og H (hudopptak)

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for metylakrylat fastsatt til:

Administrativ norm (8 timer): 5 ppm, 18 mg/m³

Kortidsverdi (15 min): 10 ppm, 36 mg/m³

Anmerkning A (allergifremkallende) og H (hudopptak)



9. Referanser

- ACGHI (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2000). Methyl acrylate. Amtower, A.L., Brock, K.H., Doerr, C.L., Dearfield, K.L. and Moore, M.M. (1986). Genotoxicity of three acrylate compounds in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mutagen. Suppl.* 6, 4.
- Bull, J.E., Parker, D., Turk, J.L. (1985) Predictive value of assessment of lymph node weight and T-lymphocyte proliferation in contact sensitivity in acrylates. *J. Invest. Dermatol.* 85, 403–406.
- Cavelier, C., Jelen, G., Hervé-Bazin, B., Foussereau, J. (1981). Irritation et allergie aux acrylates et méthacrylates. Première partie: monoacrylates et monométhacrylates simples. *Ann. Dermatol. Venereol.* (Paris) 108, 549–556.
- Deichmann, W.B. and Gerarde, H.W. (1969). *Toxicology of Drugs and Chemicals*, p75, Academic Press, New York.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1993). Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Methyl acrylate, Volume 6, 253–262. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2001). Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Methyl acrylate, Volume 16, 177–180.
- Hachiya, N., Taketami, A., Takizawa, Y. (1982). Ames test and mouse bone marrow micronucleus test on acrylic resin monomer and other additives. *Jpn. J. publ. Health* 29, 236–239.
- IARC (1999) Methyl acrylate. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks. Hum., Vol. 71 Pt 3, 1489–1496.
- Ishidate, M., Sofuni, T., Yoshikawa, K. (1981). Chromosomal aberration test in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *Gann Monogr. Canc. Res.* 27, 95–108.
- Kanerva, L., Jolanki, R., Estlander, T. (1993). Accidental occupational sensitization caused by methyl acrylate. *Eur. J. Dermatol.* 3, 195–198.
- Moore, M.M., Amtower, A., Doerr, C.L., Brock, K.H., Dearfield, K.L. (1988). Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 11, 49–63.
- Moore, M.M., Harrington-Brock, K., Doerr, C.L., Dearfield, K.L. (1989). Differential mutant quantitation at the mouse lymphoma tk and CHO hprt loci. *Mutagenesis* 4, 394–403.
- Moore, M.M., Parker, L., Huston, J., Harrington-Brock, K., Dearfield, K.L. (1991). Comparison of mutagenicity results for nine compounds evaluated at the hprt locus in the standard and suspension CHO assays. *Mutagenesis* 6, 77–85.
- Oberly, T.J., Huffman, D.M., Scheuring, J.C., Garriott, M.L. (1993). An evaluation of 6 chromosomal mutagens in the AS52/XPR1 mutation assay utilizing suspension culture and soft agar cloning. *Mutat. Res.* 319, 179–187.
- Parker, D., Turk, J.L. (1983). Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. *Contact Dermatitis*



9, 55–60.

Parker, D., Long, P.V., Bull, J.E., Turk, J.L. (1985). Epicutaneous induction of tolerance with acrylates and related compounds. *Contact Dermatitis* 12, 146–154.

Przybojewska, B., Dziubaltowska, E. and Kowalski, Z. (1984). Genotoxic effects of ethyl acrylate and methyl acrylate in the mouse evaluated by the micronucleus test. *Mutat. Res.* 135, 189–191.

Reininghaus, W., Koestner, A. and Klimisch, H.-J. (1991). Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. *Fd. Chem. Toxicol.* 29, 329–339.

Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Gallissot, F., Protois, J.C., Peltier, A., Fabries, J.F. (1999). Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol Sci* 48, 240–254.

Seutter, E., Rijntjes, N.V.M. (1981). Whole-body autoradiography after systemic and topical administration of methyl acrylate in the guinea pig. *Arch. Dermatol. Res.* 270, 273–284.

Sofuni, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Sawada, M., Hatanaka, M., Ishidate, M. Jr. (1984a). Cytogenetic effects of gaseous and volatile chemicals on mammalian cells in vitro and in vivo. I. Chromosome aberration tests in cultured mammalian cells (Japanese). *Eisei Shikenjo Hokoku* 102, 77–83.

Sofuni, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Sawada, M., Hatanaka, M., Ishidate, M. Jr. (1984b). Cytogenetic effects of gaseous and volatile chemicals on mammalian cells in vitro and in vivo. II. Micronucleus tests in mice (Japanese). *Eisei Shikenjo Hokoku* 102, 84–90.

Sokolowski, F. (1977) Allergie auf Methylacrylat nach Hauttests (talk). *Berufs-Dermatosen* 25, 92.

Tuček, M., Tenglerova, J., Kollarova, B., Kvasnickova, M., Maxa, K., Mohyluk, I., Svandova, E., Topolcan, O., Vlasak, Z., Cikrt, M. (2002). Effect of acrylate chemistry on human health. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, Suppl 1, 67–72.

