

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for 1,2-propandiol (PG)

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Direktoratet for arbeidstilsynet i henhold til rutinen for revisjon av administrative normer vedtatt av styret for Arbeidstilsynet på styremøte 03.05.2001.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) utarbeider kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentene. TEAN innhenter i dette arbeidet relevante publiserte vitenskapelige studier og bearbeider toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen for å fastsette administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter av annen art kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfellevurderte publiserte studier.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Dersom Direktoratet for arbeidstilsynet ved utarbeiding av grunnlagsdokumentet finner mangler, feil og uklarheter i data eller vurderinger, kan direktoratet ta dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Direktoratet for arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Direktoratet for arbeidstilsynet. Det samme gjelder kapittel 8, hvor den fastsatte administrative normen er angitt.

Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Nåværende administrativ norm	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.....	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	5
4.1 Toksikokinetikk.....	5
4.1.1 Opptak og distribusjon	6
4.1.2 Metabolisme	6
4.1.3 Utskillelse.....	6
4.2 Toksikodynamikk.....	6
4.2.1 Akutt toksisitet	7
4.2.2 Organtoksisitet	7
4.2.3 Irritativ effekt	8
4.2.4 Sensibiliserende effekt	8
4.2.5 Immunotoksisk effekt.....	9
4.2.6 Gentoksisk effekt.....	9
4.2.7 Kreftfremkallende effekt	9
4.2.8 Reproduksjonsskadelig effekt	9
4.2.9 Mekanisme for toksisitet av PG	10
4.3 Vurdering	10
5. Bruk og eksponering	11
5.1 Data fra Produktregisteret	11
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	13
5.3 Prøvetakings- og analysemetode.....	13
6. Vurdering	13
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	14
8. Ny administrativ norm	14
9. Referanser.....	15

1. Stoffets identitet

Navn:	1,2-Propandiol (forkortes PG etter internasjonal betegnelse: propylenglykol)
CAS-nr:	57-55-6
EINECS-nr:	200-338-0
Synonymer:	Propan-1,2-diol, 1,2-dihydroksypropan, metyletylenglykol, monopropylenglykol, alfa-propylenglykol, 1,2-propylenglykol, trimetylglykol.

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

I Norge er det ikke fastsatt administrativ norm for 1,2-propandiol.

2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (Oktober 2002) ¹	ikke fastsatt	
Sverige	AFS 2000:3 ²	ikke fastsatt	
Finland	HTP – värden 2002	ikke fastsatt	
Storbritannia	EH40/2002 Occupational Exposure Limits 2002	Total: (damp og partikler): 150 ppm, 474 mg/m ³ Partikler: 10 mg/m ³	
Nederland	Dutch OEL-list 2004 ³	ikke fastsatt	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (September 2003) ⁴	ikke fastsatt	
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2003)	ikke fastsatt	
EU		ikke fastsatt	
NIOSH	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards ⁵	ikke fastsatt	
OSHA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	ikke fastsatt	
ACGIH	ACGIH [®] 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs [®])	ikke fastsatt	

Tabell 2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

¹ <http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/pdf/At-vejledninger/C01-GV-liste-oktober-2002.pdf>

² http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf

³ http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas

⁴ <http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

⁵ <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0000.html>

3. Fysikalske og kjemiske data

Kapittel 3 og 4 er i hovedsak basert på ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) dokument fra 1997: *Toxicological Profile for Ethylene Glycol and Propylene Glycol* [1] og oversiktsartikkel i *Critical Reviews of Toxicology 1999: A Review of the Comparative Mammalian Toxicity of Ethylene Glycol and Propylene Glycol* [2]. Det har også vært gjort søk etter nyere litteratur. I dokumentet er det benyttet betegnelsen propylenglykol (PG), som er den mest anvendte internasjonalt.

Molekylformel:	CH ₃ CH(OH)CH ₂ OH
Molekylvekt:	76,10
Kokepunkt:	188,2°C
Smeltepunkt:	-60°C
Flammepunkt:	99°C
Selvantemming:	415°C
Massetetthet:	1,036 g/ml (20°C)
Dissosiasjonskonstant:	pKa = 14,8 (25°C)
Damptrykk:	0,08 mm Hg (20°C) 0,13 mm Hg (25°C)
Fordampningsvarme:	168,6 cal/g
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log K _{OW}):	-0,92
Løselighet:	H ₂ O: ≥ 100 mg/ml (21°C) DMSO: ≥ 100 mg/ml (21°C) 95% etanol: ≥ 100 mg/ml (21°C) acetone: ≥ 100 mg/ml (21°C)
Omregningsfaktor:	1 ppm = 3,11 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0,32 ppm ved 25°C

Ved romtemperatur er PG en klar, fargeløs, lett viskøs væske. PG er stort sett uten lukt og smak.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

Toksikokinetiske data for PG er mangelfulle. Dette skyldes sannsynligvis at stoffet anses å ha lav systemisk toksisitet. Blant annet har FDA (The Food and Drug Administration, USA) klassifisert PG som "generally recognized as safe" for bruk i mat og kosmetikk [3].

4.1.1 Opptak og distribusjon

PG tas raskt opp via mage/tarmkanalen. Etter oral eksponering oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av PG innen en time hos mennesker [4].

Studier på hudopptak av PG har blitt gjennomført på skadet menneskehud i forbindelse med behandling av brannsåre [5]. Sulfadiazin-preparater som inneholdt PG ble smurt på huden til pasienter med andre- eller tredjegradsforbrenninger over en periode på 3-7 dager. PG ble funnet i serum fra 24 av 45 pasienter og i urinen fra 40 av 45 pasienter.

I en sammenlignende *in vitro*-studie med hud fra mus, slange og menneske, ble det funnet betydelige artsforskjeller i opptak av PG. Opptak av PG over musehud var høyere enn over human hud, som igjen var høyere enn over slangeskinn. Det ble konkludert med at det om mulig bør benyttes human hud i opptaksstudier [6]. Likevel kan det nevnes at hudpenetrering av PG, alene eller i blanding med oljesyre (18: 1n-9), ble studert *in vitro* i abdominal rottehud [7]. Etter applikasjon av PG på huden alene i opp til 2 timer fant man ikke tilstedeværelse av stoffet i dermis (lærhud). I blanding med 0,15 M oljesyre, ble PG funnet i dermis etter 30 minutters eksponering, men ikke etter 5 eller 15 minutter.

Det ble ikke funnet data for opptakskinetikk eller distribusjon i mennesker eller dyr for PG etter inhalasjon.

4.1.2 Metabolisme

Metabolismen av PG finner i hovedsak sted i lever og nyre hos mennesker. Vanligvis finnes PG som en blanding av D- og L-isomerer. PG metaboliseres via alkohol dehydrogenase til laktaldehyd, deretter til laktat via aldehyd dehydrogenase. Alternativt kan PG omdannes til metylglyoksal via alkohol dehydrogenase, og ender som D-laktat via glyoksalase. Laktat kan videre metaboliseres til pyrovat. Begge disse stoffene inngår som energikilder i organismen gjennom glukosemetabolismen [3].

4.1.3 Utskillelse

Hovedparten av PG og dennes metabolitter utskilles hos mennesker innen 24-48 timer. Mellom 25% og 50% utskilles uforandret i urinen i løpet av de første 24 timene etter en oral dose PG gitt til enten rotte, hund eller menneske. Omtrent en tredjedel utskilles gjennom nyrene som et glykuronsyre-konjugat [3].

4.2 Toksikodynamikk

PG har strukturell likhet med etylenglykol, og stoffene har like kjemiske og fysiske egenskaper. Det er gjort en del toksikologiske studier av etylenglykol, men disse kan ikke umiddelbart overføres på PG da stoffene tilsynelatende er ganske forskjellige med henblikk på toksisitet [1,2].

4.2.1 Akutt toksisitet

Ingen fatale tilfeller er beskrevet blant mennesker i forbindelse med akutt oral eksponering for PG. Ved ekstremt høye PG-doser er det funnet hemming av sentralnervesystemet. Metabolisering av PG til laktat kan, ved meget høye konsentrasjoner, bidra til tilstanden laktasidose [8,9]. Også hyperosmotiske forandringer, hjertetoksisitet, samt forandringer i blodkomponenter og -celler er beskrevet hos mennesker etter inntak av høye doser [2].

I studier med forsøksdyr er PG vist å ha lav akutt toksisk effekt. Angitte orale LD₅₀-doser for en rekke arter av forsøksdyr varierer fra 10,0-33,7 g/kg [3]. Intravenøse LD₅₀-doser er angitt til 4,8-26,0 g/kg [10].

Det ble ikke funnet informasjon vedrørende akutt toksisitet av PG etter hudeksponering eller inhalasjon.

4.2.2 Organtoksisitet

Effekt på det hematologiske system

Høye doser av PG (opptil 5000 mg/kg/dag) gitt oralt til hunder over en to års periode førte til små hematologiske forandringer, med indikasjoner på nedbryting av røde blodlegemer og kompensasjon fra benmargen [11]. Det var ingen evidens for skade på benmarg eller milt. Ved 2000 mg/kg/dag ble det ikke observert skadelige effekter. LOAEL for hematologisk effekt av PG etter oralt inntak ble fastsatt til 5000 mg/kg/dag.

Suber *et al.* [12] eksponerte rotter for PG i doser på 0-2,2 mg/l luft, 6 timer/dag, 5 dager/uke i 90 dager (2,2 mg/l tilsvarer 700 ppm). Statistisk signifikante forskjeller ble funnet for hematologiske parametre og serum enzym aktiviteter, men uten en klar dose-respons sammenheng. Forfatterne argumenterte for at de observerte effektene kunne skyldes dehydrering av perifert vev og konkluderte med at PG etter inhalasjon kun har lav eller ingen systemisk toksisitet. En NOAEL på 1 mg/l (tilsvarende 322 ppm) ble fastslått. Forsøk med aper, som ble eksponert for 60% mettet eller overmettet PG aerosol kontinuerlig i 12 måneder, viste også effekter på det hematologiske system [13]. Resultatene fra denne delstudien er imidlertid av tvilsom verdi, ettersom det viste seg at apene hadde forskjellige former for infeksjoner.

Effekt på nyre og lever

I en eldre studie ble rotter gitt PG i drikkevann i konsentrasjoner på 1, 2, 5, 10, 25 og 50% i 140 dager. Alle rottene som fikk 25 eller 50% PG døde innen 69 dager. Ved de fire laveste konsentrasjonene (tilsvarende 1600-13200 mg/kg/dag) ble det ikke observert renale eller andre patologiske forandringer (referert i [3]). Det ble heller ikke funnet tegn på nyreskade, og bare meget svake indikasjoner på leverskade, etter og ha gitt rotter PG i dietten tilsvarende 900-1800 mg/kg/dag i 24 måneder [3]. Weil *et al.* [11] gjennomførte en studie med hunder, som fikk en diett med 2000 eller 5000 mg/kg/dag PG gjennom 2 år. Ingen skadelige effekter ble observert etter eksponering til den laveste dosen. Ved 5000 mg/kg/dag ble det vist økt urinproduksjon og nedsatt vanninntak.

PG benyttes som løsemiddel for intravenøs administrering av medikamenter og har ved gjentatte injeksjoner blitt assosiert med nedsatt nyrefunksjon [2]. Med henblikk på å belyse mulig nyretoksisk mekanisme, eksponerte Morshed *et al.* [14] humane proksimale tubuliceller i kultur for 10-50 mM PG i 5 dager (doser og varighet som er relevant i klinisk sammenheng). Ved 25 og 50 mM PG ble det observert lett cytotoxisk effekt, assosiert med en 35% øking i cellulære tiobarbitursyre-reaktive stoffer og 20% nedsatt glutation konsentrasjon. Det ble konkludert at det er tvilsomt om disse små forandringene er av nyrefysiologisk relevans [14].

Inhalasjonstudier med PG i dyreforsøk indikerer ikke en skadelig effekt på nyre [2].

4.2.3 Irritativ effekt

Flere studier tyder på at PG kan ha lett irriterende egenskaper. En lappetest utført på 42 friske personer med 100% PG, viste marginal irritativ effekt med lett erytem (hudrødme) hos 40% av testpersonene [15]. I en påfølgende studie gjennomført av de samme forfatterne [16], ble dermal effekt av 100% PG på friske forsøkspersoner igjen undersøkt med en lappetest. Ved visuell inspeksjon var testen i alle tilfeller negativ. Mikroskopisk undersøkelse av biopsier fra eksponerte hudområder viste imidlertid lette til moderate forandringer i stratum corneum (hornlaget). Biopsier fra omtrent halvparten av forsøkspersonene inneholdt områder med lett spongiose (svampaktige områder). I en tilsvarende test med 30% PG (i vann) på 823 forsøkspersoner med eksem, ble hudødem og erytem observert blant 3,8% av pasientene [17].

Effekt av PG på luftveier ble studert hos pasienter med redusert lungekapasitet [2]. Inhalasjon av PG-holdig damp (dannet ved oppvarming av en 40% PG løsning) gjennom en ansiktsmaske i 15 minutter førte ikke til detekterbare skadelige effekter.

Wieslander *et al.* [19] studerte irritative effekter av PG på øyne og øvre luftveier i en arbeidsmiljøsituasjon. 27 friske forsøkspersoner ble eksponert i en flysimulator for i gjennomsnitt 220-520 mg/m³ PG damp (tilsvarende 71-167 ppm) i ett minutt. En signifikant irritativ effekt på øyne ble rapportert, angitt ved redusert såkalt "tear film stability" (en forsøkspersons evne til å holde øynene åpne uten smerte, men han ser på et fikspunkt på veggen). Også mindre effekter på pusteparametre ble observert. Ved selvrappotering angav 9 av forsøkspersonene (36%) minst et symptom relatert til øyeirritasjon. Graden av selvrappoterte plager økte med eksponeringen.

Under en evaluering av en nylig utviklet *in vitro*-test for øyeirritasjon (dyrking av humane øyepitelceller i 3-dimensjonal kultur), ble PG funnet å ha lav effekt [18].

4.2.4 Sensibiliserende effekt

I en større studie omfattende 1556 pasienter med eksem ble kombinasjoner av forskjellige hudtester anvendt [20]. En innledende eksponering med ufortynnet PG i et kammer på ryggen til pasientene ble gjennomført. 42 pasienter, som reagerte positivt i den innledende testen, ble utsatt for lappetester med fortyninger av PG (32, 10 og 3,2%). Hos fire av disse pasientene ble reaksjonen mot PG klassifisert som allergisk, med kløe og eksem. I en test med applisering av 5% PG i vaselin eller 10, 30 eller 50% i vann, viste 193 av totalt 1226 pasienter en eller annen form for irritativ respons, mens 13 pasienter reagerte allergisk [1]. 203 personer deltok i et sensibiliseringsforsøk med 10 dermale applikasjoner (207 mg PG/applikasjon) over

22 dager [21]. To uker etter sensibiliseringsfasen ble en provokativ dose applisert på et hudområde som ikke var blitt eksponert tidligere i forsøket. Varigheten av denne eksponeringen var 48-72 timer. Etter dette viste 19 av 203 forsøkspersoner en positiv respons. Gjentatte provoseringer med to ukers mellomrom førte til at 5 personer utviste økt respons.

Sensibiliserende effekt av en rekke sårsalver og løsemidler for disse ble testet på huden av pasienter med CVI (chronic venous insufficiency). Denne typen pasienter er kjent for å være spesielt følsomme for sensibilisering. Ved hjelp av lappetester over to dager, ble det funnet at en 5% PG løsning førte til sensibilisering i 3 av 36 pasienter (8,3%). Fordelt på kjønn, reagerte 3 av 24 kvinner (12,5%) positivt og ingen av 12 menn [22].

4.2.5 Immunotoksisk effekt

Det er ikke beskrevet immunotoksiske effekter av PG etter inhalasjon hos mennesker eller dyr. Det er heller ikke funnet immunotoksiske effekter hos mennesker etter oral eksponering [1]. I et forsøk med hunder, ble det ikke funnet immunotoksiske effekter etter oralt inntak av 5000 mg/kg/dag PG gjennom maten i 2 år [11].

Det ble ikke funnet studier med hensyn til immunotoksisitet av PG etter hudeksponering.

4.2.6 Gentoksisk effekt

Gentoksisk effekt av PG er studert med "dominant letal" muse-testen, hvor en enkeltdose på 10 mg/kg ble injisert intraperitonealt [23]. Resultatene indikerte at PG ved denne dosen ikke er gentoksisk. PG er også funnet å være inaktivt i mutagenese tester med *S. typhimurium* stammene TA98, TA100, TA1535 og TA1537 [1]. Det ble heller ikke funnet noen effekt av PG på frekvensen av kromosomforandringer i hamsterceller eller humane fibroblaster [24]. Tilgjengelige data tyder derfor ikke på at PG har gentoksisk effekt.

4.2.7 Kreftfremkallende effekt

Flere studier med subkutan injeksjon i rotter eller mus, applisering på rottehud eller livslang tilsetning av PG i dietten til rotter har vært gjennomført. Disse har alle vært negative med henblikk på svulstdannelse [3]. Det er derfor ingen indikasjoner på en kreftfremkallende effekt av PG.

4.2.8 Reproduksjonsskadelig effekt

Det ble ikke funnet studier på reproduksjonsskadelig effekt av PG hos mennesker.

I en undersøkelse av fertilitet og reproduksjonsparametre, ble en NOAEL for CD-1 mus på 5% PG i drikkevannet (tilsvarende 10118 mg/kg/dag) gjennom et 14-ukers kontinuerlig avlingsforsøk bestemt [25]. Konklusjonen ble at det ikke var noen effekt av PG i konsentrasjoner opp til 10 g/kg/dag på fertilitet og reproduksjon i noen av generasjonene. Kavlock *et al.* [26] studerte fertilitetsrate, antall parringer, gjennomsnittlig antall avkom og fødselsvekt i CD-1 mus som ble sondefôret med PG (10000 mg/kg/dag) på dag 8-12 etter

parring. Man fant ingen signifikante forskjeller i ovennevnte parametre mellom kontroll mus og PG eksponerte mus.

Teratogen effekt av PG ble studert etter oral eksponering i mus, rotter og kaniner [27]. Ingen forskjeller i antall føtale misdannelser ble funnet mellom eksponerte og kontroll dyr ved de testede doser. Det var heller ingen effekt på maternell eller føtal overlevelse.

PG anvendes under preservasjon av oocytter i forbindelse med *in vitro*-fertilisering. I en nyere studie ble effekten av PG på cytogenetiske forandringer i oocytter studert ved intraperitoneal injeksjon i mus [28]. De testede dosene (1300-5200 mg/kg) førte til dose-avhengig økt hyppighet av prematur separasjon av sentromerer under metafase II. Det ble foreslått som en spesifikk mekanisme som eventuelt kan føre til økt hyppighet av aneuploidi. Det må dog nevnes at aneuploidi som følge av eksponering for PG ikke er påvist.

4.2.9 Mekanisme for toksisitet av PG

Basert på pasienthistorier er det funnet at ved tilførsel av store doser PG i organismen, kan omdannelsen av PG til laktat og pyrovat bidra til tilstanden laktasidose [8,9]. Det anses dog for usannsynlig at en slik toksisk tilstand skal kunne oppstå i voksne friske personer uten nyresykdom, med mindre det er tale om inntak av svære mengder PG.

Organskade og hemming av sentralnervesystemet som følge av store, enkeltstående doser av PG eksponering skyldes sannsynligvis høye konsentrasjoner av uomdannet PG og ikke metabolske produkter [3].

4.3 Vurdering

Det er en generell mangel på toksikokinetiske og toksikologiske data for PG. Spesielt er det mangler på studier relatert til arbeidsmiljøeksponering. FDA (The Food and Drug Administration, USA) har klassifisert PG som "generally recognized as safe" for bruk i mat og kosmetikk [1]. Det finnes flest toksikologiske data relatert til hudeksponering [1]. PG har lavt damptrykk, men kan ved oppvarming eller kraftig risting danne damp.

PG tas lett opp gjennom mage-/tarmkanalen, men dette er av mindre relevans for arbeidsmiljøeksponering. Det er vist at PG tas opp gjennom hud, som i utgangspunkt har vært skadet (studier på brannsårsalver) [5]. Det er usikkert om PG tas opp gjennom intakt hud hos friske personer. PG har lav systemisk toksisitet. Kronisk LOAEL på 5000 mg/kg/dag for hematologisk toksisitet ble fastsatt for hunder ved oralt inntak over 2 år [11]. En NOAEL på 322 ppm for hematologisk toksisitet ble funnet i inhalasjonsforsøk med rotter [12].

Ettersom PG er hyppig benyttet som løsemiddel i farmasøytiske og kosmetiske produkter, er det gjort en del studier på irritativ og sensibiliserende effekt. Mange av studiene er metodologisk mangelfulle (det har ikke vært foretatt gjentatte tester). Det er et velkjent problem å differensiere mellom irritativ og sensibiliserende effekt i lappetester, spesielt når det er tale om relativt svake responser.

Det finnes få data som viser til skade på mennesker etter yrkesmessig eksponering for PG [3]. Basert på tilgjengelige data synes den kritiske effekt til PG å være mild irritasjon. I en arbeidsmiljørelatert human studie (flysimulator) ble det funnet irritativ effekt på øyne og øvre luftveier av PG etter aerosoleksponering (LOAEL på 71 ppm i ett minutt) Ingen NOAEL ble rapportert. Andre humane studier indikerer at dermalt appliserte høye konsentrasjoner av PG ($\geq 10\%$) kan resultere i sensibilisering [2].

Det faktum at PG er benyttet i til dels høye konsentrasjoner i mange matvarer, samt i kosmetiske produkter og medisiner, er noe en må ta i betraktning når toksikologiske konsekvenser av arbeidsmiljøeksponering for PG vurderes.

5. Bruk og eksponering

1,2-Propandiol brukes i stor utstrekning til fremstilling av maling- og lakk produkter, beis, pigmenter og andre fargestoffer. PG anvendes som løsemiddel i farmasøytiske og kosmetiske produkter og benyttes i høye konsentrasjoner som konserveringsmiddel i matvarer. PG inngår også i en rekke biocider. Andre bruksområder er i airconditioning i biler og til avising av fly.

5.1 Data fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret (2001) viser at 1,2-propandiol inngår i 772 deklarasjoner (5679 produkter), med til sammen 2516,1 tonn. I overkant av 75 % av produktene innen de fleste produkttypene har et 1,2-propandiol innhold på 10 –30 %.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		2509,1
50	Handel med, vedlikehold og reparasjon av motorkjøretøyer og motorsykler. Detaljhandel med drivstoff til motorkjøretøyer og motorsykler	1,0
36.1	Produksjon av møbler	1,0
55	Hotell- og restaurantvirksomhet	1,0
24.310	Produksjon av maling og lakk	1,0
01	Jordbruk og tjenester tilknyttet jordbruk, jakt og viltstell	1,7
45.43	Gulvlegging og tapetsering	1,7
60.21	Transport med rutebil, sporvei og forstadsbane	2,0
93	Annen personlig tjenesteyting	2,2
20	Produksjon av trelast og varer av tre, kork, strå og flettematerialer, unntatt møbler	2,8
34.2	Produksjon av karosserier og tilhengere	3,3

45	Bygge- og anleggsvirksomhet	3,7
45.44	Maler- og glassarbeid	6,0
11	Utvinning av råolje og naturgass. Tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning	6,2
74.7	Rengjøringsvirksomhet	7,9
22.2	Grafisk Produksjon og tjenester tilknyttet grafisk produksjon	9,9
15	Produksjon av næringsmidler og drikkevarer	10,6
35.12	Bygging og reparasjon av fritidsbåter	13,2
21	Produksjon av papirmasse, papir og papirvarer	13,5
PR.2	Allmenn anvendelse	14,1
24.51	Produksjon av såpe og vaskemidler, rense- og polermidler	19,3
45.441	Malararbeid	30,6
PR.1	Privat anvendelse	34,4
50.2	Vedlikehold og reparasjon av motorkjøretøyer	38,9
11.1	Utvinning av råolje og naturgass	95,4
24.16	Produksjon av basisplast	115,3
25.2	Produksjon av plastprodukter	171,8
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	907,5
35.1	Bygging og reparasjon av skip og båter	963,7

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer hvor 1,2-propandiol benyttes.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		2462,0
F0520	Andre fargestoffer	2,0
U0520	Sparkelmasse	2,9
R1099	Andre rengjøringsmidler	3,1
R1015	Allmenne rengjøringsmidler	3,1
K3090	Andre konserveringsmidler	4,5
M0500	Maling (lakk)	5,6
M0560	Grunner	5,7

R1010	Avfettingsmidler	8,8
R1005	Konsentrater tilfremstilling av rengjøringsmidler	14,5
M0595	Trebeis	15,8
R1000	Rengjøringsmidler (avrensing, avvasking, rensedmidler)	18,8
K3520	Plastkonstruksjonsmaterialer	19,9
B2030	Andre bindemidler	131,7
M0599	Andre maling og lakker	1958,2

Tabell 5.1.2 Oversikt over produkttyper som inneholder 1,2-propandiol.

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Vi har ikke fått tilsendt målinger fra berørte bedrifter for 1,2-propandiol.

For 1,2-propandiol har vi bare 3 målinger ved avising hentet fra STAMIs database EXPO, og vi vektlegger dem derfor ikke.

5.3 Prøvetakings- og analysemetode

Prøvetaking: OVS m/GF + XAD-7, N 5523.

Analysemetode: Gasskromatografi/flamme ionisasjons detektorer.

OVS m/GF+ XAD-7: OSHA Versatile Sampler, kommersielt tilgjengelig prøvetaker med en kombinasjon av filter og absorbent.

Det er ikke utarbeidet noen metode for å måle 1,2-propandiol med direktevisende utstyr.

N 5523 henviser til metode i NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA, 1984, med oppdateringer: <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

6. Vurdering

Den kritiske effekten ved eksponering for 1,2-propandiol er øyeirritasjon.

I studier av irritative effekter av 1,2-propandiol på øyne og øvre luftveier ble forsøkspersoner eksponert for 71–167 ppm. I dette eksponeringsområdet ble det funnet signifikante irritative effekter på øynene. Mindre effekter på øvre luftveier ble også observert.

Det ble ikke funnet data for opptakskinetikk eller distribusjon i mennesker eller dyr for 1,2-propandiol etter inhalasjon. Det foreligger heller ingen informasjon vedrørende akutt

toksisitet av 1,2-propandiol verken etter hudeksponering eller inhalasjon. Det er foretatt relativt få studier relatert til arbeidsmiljøeksponering.

Ettersom 1,2-propandiol anvendes i farmasøytiske og kosmetiske produkter, samt benyttes som konserveringsmiddel i produksjon av næringsmidler og drikkevarer, har en del studier fokusert på irriterende og sensibiliserende effekt. Flere studier tyder på at 1,2-propandiol kan ha lett irriterende egenskaper.

1,2-propandiol og 1,2-etandiol (etylenglykol) har like kjemiske og fysiske egenskaper og stoffene har lik struktur. Det er gjort en del toksikologiske studier av 1,2-etandiol, men disse kan ikke umiddelbart overføres på 1,2-propandiol da stoffene tilsynelatende er ganske forskjellige med henblikk på toksisitet. Dyrestudier viser at 1,2-propandiol har lav systemisk toksisitet med en NOAEL på 322 ppm.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Vi har svært få eksponeringsdata for 1,2-propandiol, og har dermed ikke grunnlag for å ta tekniske og økonomiske hensyn i vår vurdering. Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene. Vi foreslår på denne bakgrunn følgende administrative norm for 1,2-propandiol:

25 ppm, 79 mg/m³

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for 1,2-propandiol fastsatt til:

25 ppm, 79 mg/m³

9. Referanser

1. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), Toxicological Profiles, Toksikologisk Profil for Ethylene Glycol and Propylene Glycol, ATSDR, U.S. Department of Health and Human Service. PB98-101108, 1997.
www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp96.html
2. LaKind JS, McKenna EA, Hubner RP, Tardiff RG. A review of the comparative toxicity of ethylene glycol and propylene glycol. *Crit Rev Toxicol* 1999; 29: 331-365.
3. Cavender FL, Sowinski EJ. Glycols. *Patty's Toxicology*, vol 7, Bingham E, Cofrancesco B, and Powell CH, Eds., 5th rev. ed., Wiley, New York, pp. 1-71, 2001.
4. Yu DK, Elmquist WF, Sawchuk RJ. Pharmacokinetics of propylene glycol in humans during multiple dosing regimens. *J Pharm Sci* 1985; 74: 876-9.
5. Kulick MI, Wong R, Okarma TB, Falces E, Berkowitz RL. Prospective study of side effects associated with the use of silver sulfadiazine in severely burned patients. *Ann Plast Surg* 1985; 14: 407-19.
6. Rigg PC, Barry BW. Shed snake skin and hairless mouse skin as model membranes for human skin during permeation studies. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 235-40.
7. Takeuchi Y, Yasukawa H, Yamaoka Y, Takahashi N, Tamura C, Morimoto Y, Fukushima S, Vasavada RC. Effects of oleic acid/propylene glycol on rat abdominal stratum corneum: lipid extraction and appearance of propylene glycol in the dermis measured by Fourier transform infrared/attenuated total reflectance (FT-IR/ATR) spectroscopy. *Chem Pharm Bull* 1993; 41: 1434-7.
8. Cate JC 4th, Hedrick R. Propylene glycol intoxication and lactic acidosis. *N Engl J Med* 1980; 303: 1237.
9. Wilson KC, Reardon C, Farber HW. Propylene glycol toxicity in a patient receiving intravenous diazepam. *N Engl J Med* 2000; 343: 815.
10. Mottu F, Laurent A, Rüfenacht DA, Doelker E. Organic solvents for pharmaceutical parenterals and embolic liquids: A review of toxicity data. *PDA J Pharm Sci Technol* 2000; 54: 456-69.
11. Weil CS, Woodside MD, Smyth HF Jr, Carpenter CP. Results of feeding propylene glycol in the diet to dogs for two years. *Food Cosmet Toxicol* 1971; 9: 479-90.
12. Suber RL, Deskin R, Nikiforov I, Fouillet X, Coggins CR. Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 1989; 27: 573-83.
13. Robertson OH, Loosli GC, Puck TT, Wise H, Lemon HM, Lester WJr. Test for the chronic toxicity of propylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration. *J. Pharmacol Exp Therap* 1947; 91: 52-76.
14. Morshed KM, Jain SK, McMartin KE. Propylene glycol-mediated cell injury in a primary culture of human proximal tubule cells. *Toxicol Sci* 1998; 46: 410-7.
15. Willis CM, Stephens JM, Wilkinson JD. Experimentally-induced irritant contact dermatitis. Determination of optimum irritant concentrations. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 20-4.
16. Willis CM, Stephens CJ, Wilkinson JD. Epidermal damage induced by irritants in man: a light and electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 695-9.
17. Kinnunen T, Hannuksela M. Skin reactions to hexylene glycol. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 154-8.
18. Kruszewski FH, Walker TL, DiPasquale LC. Evaluation of a human corneal epithelial cell line as an in vitro model for assessing ocular irritation. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 36: 130-40.

19. Wieslander G, Norback D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 2001; 58: 649-55.
20. Hannuksela M, Pirila V, Salo OP. Skin reactions to propylene glycol. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 112-6.
21. Trancik RJ, Maibach HI. Propylene glycol: irritation or sensitization? *Contact Dermatitis* 1982; 8: 185-9.
22. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R. Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 274-8.
23. Kennedy GL Jr, Arnold DW, Keplinger ML, Calandra JC. Investigation of hexachlorophene for dominant lethal effects in the mouse. *Toxicology* 1975 Nov;5(2):159-62.
24. Abe S, Sasaki M. SCE as an index of mutagenesis and/or carcinogenesis. Kap. 24 i: Sister chromatid exchange. *Prog Top Cytogenet* 1982; 2: 461-514.
25. Gulati DK, Barnes LH, Welch W. Propylene glycol (CAS No. 57-55-6): Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water. NTP-rapport nr. RACB84068, National Toxicology Programme, Research Triangle Park, N.C., 1985. ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/RT-studies/RACB84068.html
26. Kavlock RJ, Short RD Jr, Chernoff N. Further evaluation of an in vivo teratology screen. *Teratog Carcinog Mutagen* 1987; 7: 7-16.
27. Food and Drug Research Laboratories, Inc., Teratologic evaluation of FDA 71-56 (propylene glycol) in mice and rats. U.S. Food and Drug Administration. FDRL, Waverly Division, Waverly, N.Y., 1973.
28. Mailhes JB, Young D, London SN. 1,2-propanediol-induced premature centromere separation in mouse oocytes and aneuploidy in one-cell zygotes. *Biol Reprod* 1997; 57: 92-8.