

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for pyretrin

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og arbeidslivets parter (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen). Denne revisjonen for fastsettelse av administrative normer har som mål å utarbeide normer for eller revidere normer for stoff ved implementering av kommisjonsdirektiv 2006/15/EC.

Arbeidstilsynet har ansvaret for å drive prosessen og utarbeide grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. STAMI har ansvaret for å vurdere de toksikologiske data og helseeffekter, kvalitetssikring av materialet og foreslå kritisk effekt og eventuell anmerkning for stoffet.

Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der DAT, NHO/NI og LO deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet etter rutinen for fastsettelse av administrative med hovedsakelig grunnlag i 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

Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) i denne revisjonen utarbeidet sammendrag på norsk av SCOELs kriteriedokumenter (SCOEL er EU-kommisjonens vitenskapelige komité for yrkeshygieniske grenseverdier), og ikke laget en egen toksikologisk vurdering. Sammendragene utgjør kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentet. I avsnittet i kapittel 4 med betegnelsen "STAMIs kommentarer" gir TEAN sine egne korte kommentarer og begrensninger i vurderingen. Arbeidet har vært utført under kort tidsfrist. Det har derfor ikke vært anledning til å søke systematisk etter ny litteratur for stoffene. Kun unntaksvis har TEAN vurdert vitenskapelige studier av nyere dato enn SCOEL-dokumentene. Studiene som SCOEL har lagt til grunn for kritisk effekt har blitt innhentet og vurdert i den grad de har vært publisert og tilgjengelige. Dette er presisert i det enkelte grunnlagsdokument.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). 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 Arbeidstilsynet.

Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Norsk administrativ norm.....	4
2.2 Grenseverdi fra EU.....	4
2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	6
5. Bruk og eksponering	7
5.1 Data fra produktregisteret.....	7
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	8
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	8
6. Vurdering	8
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	9
8. Ny administrativ norm	9
9. Referanser.....	10

1. Stoffets identitet

Navn:	Pyretrin
Synonymer:	
CAS-nr:	8003-34-7
EINECS-nr:	204-462-6
EEC-nr	232-319-8

2. Grenseverdier

2.1 Norsk administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for pyretrin: 5,0 mg/m³.

2.2 Grenseverdi fra EU

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):
1 mg/m³

2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/ Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning/ kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (April 2005)	8 timersverdi: 5 mg/m ³	
Sverige	AFS 2005:17	Ingen egen	Bruker EUs grenseverdi fra direktiv 91/332/EEG og 2007/39/EEG på 5 mg/m
Finland	HTP-värden 2005	8 timersverdi: 1 mg/m ³	
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits	8 timersverdi: 5 mg/m ³ Korttidsverdi: 10 mg/m ³	
Nederland	MAC-waarden 2007	8 timersverdi: 1 mg/m ³	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Mars 2007)	8 timersverdi: 5 mg/m ³	DFG, EU
MAK	MAK (DFG; 2006)	8 timersverdi: 5 mg/m ³	(I), Sh; C, Peak: II (2)
NIOSH	NIOSH Recommended Exposure Limits, RELs	8 timersverdi: 5 mg/m ³	

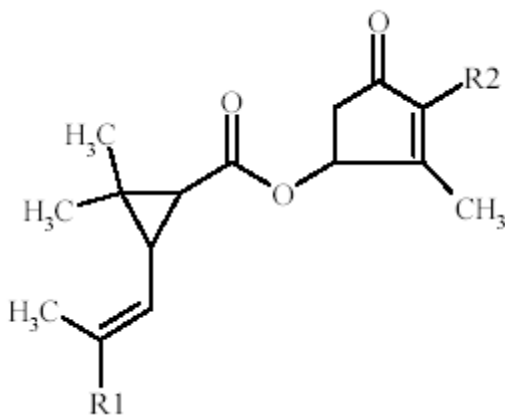
	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards		
OSHA	OSHA Permissible Exposure Limits, PELs Title 29, Code of Federal Regulations, TABLE Z-1, Z-2 and Z-3	8 timersverdi: 5 mg/m ³	
ACGIH	2007 TLVs® and BEIs® ACGIHs® Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances	8 timersverdi: 5 mg/m ³	

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt: For pyretrin I, 328,45

Kjemisk formel: CH₂N₂

Molekylstruktur:



Navn	R1	R2
Pyretrin I	CH ₃	CH ₂ CH=CHCH=CH ₂
Pyretrin II	COOCH ₃	CH ₂ CH=CHCH=CH ₂
Cinerin I	CH ₃	CH ₂ CH=CHCH ₃
Cinerin II	COOCH ₃	CH ₂ CH=CHCH ₃
Jasmolin I	CH ₃	CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃
Jasmolin II	COOCH ₃	CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃

Fysisk tilstand:

Fast stoff ved romtemperatur og 1 atm trykk.

Kokepunkt:

For pyretrin I, 146-150 °C (målt ved 0,0005 mmHg)

For pyretrin II, 192-193 °C (målt ved 0,007 mmHg)

Smeltepunkt:

Tetthet (20 °C):

1,5 g/ml

Damptrykk (20 °C):

< 0,1 mmHg

Løselighet i vann:	< 10 ppm i vann, løselig i organiske væsker
Fordelingskoeffisient log K_{ow} :	pK_d 4 - 6
Luktterskel:	
Omregningsfaktor:	For pyretrin I; $1 \text{ mg/m}^3 = 0,074 \text{ ppm}$, $1 \text{ ppm} = 13,51 \text{ mg/m}^3$ (temp. ikke angitt)

Pyretriner er faste stoffer som lett oksideres i luft og når de utsettes for lys. I pyretrum er forholdet mellom pyretrin, cinerin og jasmolin omtrent 70/20/10 og forholdet mellom I og II formene er ca 1,8. Urenset ekstrakt inneholder også mange andre stoffer, hvorav noen er vist å kunne gi allergi og virke sensibiliserende. I dette dokumentet vil helserisiko kun for rensede pyretriner bli vurdert. Pyretriner fremstilles i dag også syntetisk, hvor gjerne pyretrin I brukes i flere produkter. Pyretrin I er også brukt i mange toksikologiske studier av pyretrum. Det finnes en rekke andre såkalte syntetiske pyretroider som er modifikasjoner av de naturlige virkestoffene. De kan ha avvikende egenskaper og er altså ikke vurdert her. Likedan kan det finnes stoffer i insektbekjempende midler som forsterker effekten av pyretriner eller som har giftvirkninger via andre mekanismer.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Opptak av pyretriner kan skje gjennom fordøyelsesorganer, luftveier og hud. Opptak gjennom mage/tarm og luftveier er vesentlig raskere og mer fullstendig enn opptak gjennom hud (Woolen, 1992). Målt som utskillelse i urin synes hudopptaket å være 1-2% av applisert dose (Wester, 1994). Inhalasjon kan skje i støv- eller aerosolform. Stoffene er lite flyktige. Pyretriner omdannes raskt i lever (og andre organer) og utskilles i urin, men også noe i faeces (Elliott, 1972).

For insekter er nervesystemet det viktigste målorgan for pyretriner, hvor stoffet hemmer ionekanal-pumpen for Na^+ . Resultatet er hypereksitasjon og sammenbrudd i nervesystemet. Insekter er flere tusen ganger mer sensitiv for pyretriner enn mennesker og andre pattedyr.

Forsøk med rotter har vist at dødelig dose (LD_{50}) ved oralt inntak av pyretrum ligger i område 200 – 1000 mg/kg. LD_{50} for hudopptak hos kaniner ligger i område 1100 – 3680 mg/kg (Carpenter, 1950). Laveste påviste dødelig oral dose av pyretrum hos mennesker er ca 750 mg/kg for barn og ca 1000 mg/kg for voksne (Gosselin, 1984).

Yrkesmessig regnes inhalering og særlig hudeksponering som viktigst. Unormal sensoriske symptomer som kløe, nummenhet, prikkende eller brennende følelse (parestesi) er vanlig på eksponert hud. Dette skyldes hyperaktivitet i sensoriske nervefibrer. Effekten kan forsterkes ved varme, sollys, svette eller fysisk berøring. Den forsvinner gjerne noen timer etter at eksponeringen er opphørt.

Allergi, sensibilisering.

Det er ikke påvist at rensede pyretrum ekstrakt eller renfremstilte pyretriner kan indusere allergiske reaksjoner hos marsvin (Rickett, 1972, 1973). Lappetest på 200 mennesker med 1% vandig dispersjon av rensede pyretriner kunne ikke påvise hudirritasjon eller sensibilisering (Griffin, 1973). Det er imidlertid holdepunkter for at det finnes andre stoffer i råekstrakter av pyretrum som kan gi allergiske reaksjoner, men at pyretrinene ikke har slike egenskaper.

Kritisk effekt

I et forsøk med 24 rotter som gikk over 2 år fikk dyrene pyretriner tilsatt kosten tilsvarende daglig dose ca 0, 10, 50 og 250 mg/kg kroppsvekt. Ingen signifikant effekt på vekst og overlevelse ble

observert på høyeste dose. Leverskader definert som histologiske endringer ble imidlertid funnet på dyr som hadde fått 50 og 250 mg/kg. NOAEL ble derfor definert til 10 mg/kg kroppsvekt. (Lehman, 1965).

Vurdering

De aktive insekticidene i pyretrum er en blanding av pyretrin, cinerin og jasmolin. De toksiske egenskapene for disse er ganske like. Vurdering av kritisk effekt for pyretriner forutsetter at eventuelle andre allergene stoffer i pyretrum ekstraktet ikke er tilstede

Leverskader er påvist for rotter som fikk pyretriner i kosten tilsvarende en daglig dose ned til 50mg/kg kroppsvekt, med NOAEL på 10 mg/kg. Omregnet til inhalasjonseksposering tilsvarer NOAEL 70 mg/m³ for et menneske på 70 kg som puster 10 m³ i løpet av en 8 timers arbeidsdag, forutsatt 100 % retensjon og opptak.

SCOEL har brukt en sikkerhetsfaktor på 50 for å ta hensyn til at datagrunnlaget er svakt, forsøket er basert på oralt inntak (hurtig metabolisme i tarm og lever), intraspecies variabilitet samt at pyretrum er en blanding av flere stoffer.

SCOEL anbefaler en grenseverdi for rensset pyretrum på 1 mg/m³.

STAMIs kommentar:

Vi har ikke lest dokumentet som brukes for å fastslå kritisk effekt. SCOEL bruker her et dyreforsøk hvor det er påvist leverskader etter oral eksponering over lang tid. EPA (USA) sier at i motsetning til korttidsstudier, viser langtidsstudier med pyretriner ulike effekter av oral- og inhalasjonseksposering. Neurotoksisitet er den viktigste effekten av korttids inhalasjon av pyretriner ("Reregistration Eligibility Decision for Pyrethrins", EPA 738_R-06-004, June 2006)

5. Bruk og eksponering

5.1 Data fra produktregisteret

Pyretriner er uttrekk fra planten *Chrysanthemum cinerariifolium*, og forbindelsene har vært benyttet i insektmidler siden midten av 1800-tallet. Pyretroider er syntetisk framstilte forbindelser. Pyretriner og pyretroider har samme virkningsmåte, men pyretroidene er generelt mer giftige enn pyretrinene. Pyretrin kombineres ofte med en antagonist som piperonylbutoksid, og brukes i insektmidler mot en lang rekke flygende insekter, lus og biller.

Data fra Produktregisteret (2005) viser at pyretrin inngår i 10 deklarasjoner med til sammen 0,3 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter pyretrin inngår ut over det som er gitt i tabellene under.

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer hvor pyretrin benyttes.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		0,3
24	Produksjon av plantevern- og skadedyrmidler og	0,013

	andre landbrukskjemiske produkter.	
PR	Privat anvendelse	0,280

Tabell 5.1.2 Oversikt over produkttyper som inneholder pyretrin

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		0,3
B15550	Insekticider, akaricider og bekjempningsmidler mot andre leddyr (PT18).	0,274

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Det finnes ingen måledokumentasjon for pyretrin i STAMIs database EXPO (2007), og vi har heller ikke fått tilgang til måledokumentasjon fra berørte bedrifter.

5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Glassfiberfilter	Væskekromatografi	NIOSH metode 5008
OVS-samplere m/glassfiberfilter + XAD-2 adsorbent	Gasskromatografi	OSHA metode 70

Det er ikke utarbeidet noen metode for å måle pyretrin med direktevisende utstyr.

6. Vurdering

Kritisk effekt etter oral eksponering over lang tids eksponering for pyretrin i dyreforsøk er leverskade. NOAEL ble definert til 10 mg/kg kroppsvekt. (Lehman, 1965).

Neurotoksisitet er den viktigste effekten av korttids inhalasjon av pyretriner ("Reregistration Eligibility Decision for Pyrethrins", EPA 738_R-06-004, June 2006)

Yrkesmessig regnes inhalering og særlig hudeksponering som viktigste opptaksveier, der opptak via luftveiene er raskere og mer fullstendig enn opptak gjennom huden. Unormal sensoriske symptomer som kløe, nummenhet, prikkende eller brennende følelse er vanlig på eksponert hud. Dette skyldes hyperaktivitet i sensoriske nervefibre, og effekten kan forsterkes ved varme, sollys, svette eller fysisk berøring. Den forsvinner gjerne noen timer etter at eksponeringen er opphørt.

Leverskader er påvist for rotter som fikk pyretriner i kosten tilsvarende en daglig dose ned til 50 mg/kg kroppsvekt, med NOAEL på 10 mg/kg. Omregnet til inhalasjonseksponering tilsvarer NOAEL 70 mg/m³ for et menneske på 70 kg som puster 10 m³ i løpet av en 8 timers arbeidsdag, forutsatt 100 % retensjon og opptak.

SCOEL har brukt en sikkerhetsfaktor på 50 for å ta hensyn til at datagrunnlaget er svakt, forsøket er basert på oralt inntak, intraspesies variabilitet samt at pyretrum er en blanding av flere stoffer.

Vi har ikke eksponeringsdata for pyretrin, 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 der SCOEL foreslår en norm på 1 mg/m^3 . Det understrekes at forslaget kun gjelder for rensset pyretrin, slik at allergiaspektet ikke er vurdert.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Ut fra den foreliggende dokumentasjon foreslår vi følgende administrative norm for pyretrin:

8 timersverdi: 1 mg/m^3

8. Ny administrativ norm

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

1 mg/m^3 .

9. Referanser

*) Referanser som ikke er brukt i SCOEL-dokumentet

Carpenter C, Weil C, Ponazzani U et al. (1950) – Comparative acute and subacute toxicity of allethrin and pyrethrins. *Arch Ind Hyg Occ Med*, **2**, 420-432.

Elliott M, Janes N, Kimmel E, et al. (1972) – Metabolic fate of pyrethrin I, pyrethrin II and allethrin administered orally to rats. *J Agric Food Chem*, **20**, 300-313.

Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC (1984) eds. In: *Clinical toxicology of commercial products*. 5th ed. Baltimore MD USA. pp 352 – 355.

*Griffin CS (1973). – Mammalian toxicology of pyrethrum. *Pyrethrum Post*, **12**, 50-58.

Lehman AJ (1965) – Summaries of pesticide toxicity. Association of Food and Drug Officials of the United States. Topeka. Kansas.

*Rickett RE, Tyszkiewicz K, Brown NC. (1972) – Pyrethrum dermatitis. I. The allergenic properties of various extracts of pyrethrum flowers. *Pestic Sci*, **3**, 57-66

*Rickett RE, Tyszkiewicz K. (1973) – Pyrethrum dermatitis. II. The allergenicity of pyrethrum oleoresin and its cross-reactions with the saline extract of pyrethrum flowers. *Pestic Sci*, **4**, 801-810.

*Wester RC, Bucks DAW, Maibach HI (1994) – Human in vivo percutaneous absorption of pyrethrin and piperonyl butoxide. *Food Chem Toxicol*, **32**, 51 – 53.

*Woolen BH, Marsh JR, Laird WJD, et al. (1992) – The metabolism of cypermethrin in man: Differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica*, **8**, 983-991.