

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for 2-hydroksyetylmetakrylat

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
4.2 Toksikodynamikk	6
4.2.1 Organtoksisitet	6
4.2.2 Irritativ effekt	6
4.2.3 Sensibiliserende effekt	6
4.2.4 Gentoksisk effekt	7
4.2.5 Kreftfremkallende effekt	7
4.2.6 Reproduksjonsskadelig effekt	7
4.3 Vurdering	7
5. Bruk og eksponering	7
5.1 Data fra Produktregisteret	7
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	8
5.3 Måle- 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:	2-hydroksyetylmetakrylat
Synonymer:	2-hydroksyetyl-2-metyl-2-propenat, 2-HEMA, glykolmetakrylat, β -hydroksyetylmetakrylat, etylenglykolmetakrylat, metyl-2-propensyre-2-hydroksylester
CAS-nr:	868-77-9
EINECS-nr:	212-782-2

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

I Norge er det ikke fastsatt administrativ norm for 2-hydroksyetylmetakrylat.

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	EH/2002	ikke fastsatt	
Nederland	Dutch OEL-list 2004 ³	8 t: 0,05 ppm, 0,24 mg/m ³	
Tyskland myndighetene	TRGS 900 2003 ⁴	ikke fastsatt	
MAK, Tyskland	MAK (DFG; 2003)	SH	SH - sensibiliserende på hud
EU		ikke fastsatt	
NIOSH, USA	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards ⁵	ikke fastsatt	
OSHA, USA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	ikke fastsatt	
ACGIH, USA	ACGIH [®] 2002 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs [®])	ikke fastsatt	

Tabell 2.2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

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

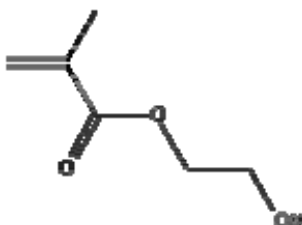
⁴ <http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

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

3. Fysikalske og kjemiske data

Den toksikologiske vurderingen i kapittel 3 og 4 av 2-hydroksyetylmetakrylat er hovedsakelig basert på tysk grenseverdidokumentasjon [1] og artikler omtalt i denne. Det har også vært gjort søk etter andre publiserte studier på 2-hydroksyetylmetakrylat.

Molekylvekt:	130,14
Molekylformel:	C ₆ H ₁₀ O ₃
Molekylstruktur:	CH ₂ =C(CH ₃)-COO-CH ₂ CH ₂ OH



Kokepunkt:	211 °C
Smeltepunkt:	-12 °C
Tetthet ved (20 °C):	1,071 g/cm ³
Damptrykk ved (20 °C):	0,1 hPa
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log K _{ow}):	0,47
Omregningsfaktor:	1 mg/m ³ = 5,4 ppm 1 ppm = 0,185 mg/m ³

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

Det finnes lite data på 2-hydroksyetylmetakrylats (2-HEMA) toksikokinetikk. I IUCLID-databasen [2] rapporteres det at deler av absorbert 2-HEMA hydrolyseres til metakrylsyre og etylenglykol.

Reichl og medarbeidere [3] publiserte nylig en studie hvor de så på marsvins utskillelse av radioaktiv ¹⁴C-2-HEMA via avføring og urin *in vivo*, og utskillelse gjennom galle og tarm *in situ*. I *in vivo*-forsøket var 20 % av ¹⁴C-aktiviteten i administrert dose skilt ut i urinen etter 24 timer. 1,1 % var skilt ut i avføring etter like lang tid. Det ble rapportert om lav ¹⁴C-aktivitet i

veggen av magesekk og i innholdet i mage og tarm, noe som tyder på at ^{14}C -2-HEMA og/eller ^{14}C -2-HEMA-metabolitter krysser slimhinneepitelet og går over i blod. I *in situ*-forsøket ble henholdsvis 5 % og 3 - 6 % av ^{14}C -aktiviteten skilt ut gjennom galle og tarmsystem etter 60 minutter. Forfatterne påpekte at kumulativ utskillelse av ^{14}C -aktivitet gjennom galle etter 60 minutter var fem ganger høyere enn kumulativ utskillelse i avføring etter 24 timer. Enterohepatisk resirkulering av ^{14}C -2-HEMA og/eller ^{14}C -2-HEMA-metabolitter kan derfor ikke utelukkes. Utånding av CO_2 ble også målt. 63,6 % av administrert dose ble utåndet som CO_2 . Resultatene indikerer en rask utskillelse av ^{14}C -2-HEMA og/eller ^{14}C -2-HEMA-metabolitter, og at den viktigste utskillelsesveien for 2-HEMA er via utånding som CO_2 . Administrasjonsveien, gjennom magesonde eller intravenøst, påvirker ikke utskillelsen via urin, avføring og galle.

4.2 Toksikodynamikk

4.2.1 Organtoksisitet

Akutt toksisitet

Ifølge Röhm [2 (referert i [1])] er 2-HEMAs akutte toksiske effekt lav. Det ble rapportert dermale (>3000 mg/kg kroppsvekt) og orale (3275 - 11200 mg/kg kroppsvekt) LD_{50} -verdier som er høyere enn det som er rapportert for butylakrylat.

Det er ikke funnet data på akutt toksisk effekt etter inhalasjon av 2-HEMA.

4.2.2 Irritativ effekt

Dahl [4] benyttet en HET-CAM-test (chorionallantoismembranen i hønseegg) til å undersøke irritasjonseffekten *in vitro* til flere vanlig brukte tannfyllingsmaterialer. Irritasjon viste seg som blødning, oppløsning (lyse) og koagulering av membranens blodårer. Alle produkter som besto av både primer og bindemiddel, 9 av 12 primere og 6 av 19 bindemiddel ble klassifisert som sterke irritanter. En av de mest brukte monomerene i disse produktene var 2-HEMA.

I tysk grenseverdidokumentasjon [1] siteres det fra en upublisert studie [5] og IUCLID [2]. I sistnevnte rapporteres det at applisering av 30 μl 35 % vannløsning av 2-HEMA to ganger daglig i syv dager med en hvileperiode på syv dager forårsaket ubetydelig irritasjon av kanin hud. Det ble ikke observert morfologiske endringer ved histopatologiske undersøkelser. Det ble ikke gitt noen informasjon om appliseringen var med eller uten okklusjon. Fra denne studien ble det også rapportert om moderat til alvorlig irritasjon av kaninøye, i noen tilfeller med skade på hornhinnen som vedvarte i mer enn syv dager. I studien til BASF ga applikasjon (med okklusjon) av 50 % 2-HEMA i en løsning med aceton og metanol mild til alvorlig reversibelt erytem. Ingen av disse studiene er vurdert.

Det er ikke funnet data på irritativ effekt i luftveiene.

4.2.3 Sensibiliserende effekt

Positiv reaksjon på 2-HEMA i lappetester på pasienter, særlig tannleger/teknikere, med kontaktdermatitt har vært rapportert i flere studier [6,7,8,9,10,11,12]. 2-HEMA er et av de akrylatene som er vanligst brukt i tannmaterialer. På grunn av at produktene ofte inneholder

en blanding av akrylater og at 2-HEMA kan kryssreagere med antistoff induisert av andre akrylater [13,14], er det ofte vanskelig å si hvilken akrylat som har gitt sensibiliseringen. At 2-HEMA er sensibiliserende støttes opp av flere studier på marsvin. van der Walle og medarbeidere [15] rapporterte om moderat sensibiliserende effekt i et forsøk (intradermal maksimeringstest og Friends complete adjuvant test (FCAT)) med 10 marsvin per gruppe, mens Clemmensen [16] rapporterte om mild reaksjon hos 4 av 12 marsvin (intradermal maksimeringstest). Reaksjonen i sistnevnte studie var avhengig av stoffet 2-HEMA ble løst i.

Det er ikke funnet data på sensibilisering i luftveiene.

4.2.4 Gentoksisk effekt

2-HEMAs gentoksiske effekt har vært testet med Ames tester i flere stammer av *Salmonella typhimurium* [17,18,19] og V79-celler [18] både med og uten metabolsk aktivering. Begge gruppene rapporterte om negative resultater. 2-HEMA viste heller ingen gentoksisk effekt i en studie på *S. typhimurium* med en *umu*-test og en test hvor DNA syntesen ble hemmet, eller i en ferskvannsmusling *in vivo* [20].

4.2.5 Kreftfremkallende effekt

Det er ikke funnet studier hvor 2-HEMAs karsinogene effekt har vært undersøkt.

4.2.6 Reproduksjonsskadelig effekt

Med unntak av et upublisert, dårlig dokumentert studie referert til i tysk grenseverdidokumentasjon [2 (referert i 1)], ble det ikke funnet studier hvor 2-HEMAs reproduksjonsskadelige effekt har vært undersøkt.

4.3 Vurdering

Det foreligger ikke nok kunnskap om 2-hydroksyetylmetakrylat helseskadelige effekter til å bestemme kritisk effekt ved inhalasjon.

2-hydroksyetylmetakrylat har en sensibiliserende effekt på hud, med kryss-sensibilisering til flere andre metakrylater. Det ble ikke funnet data på sensibilisering i luftveiene.

5. Bruk og eksponering

Metakrylater brukes i fremstillingen av en rekke plastprodukter der en glassaktig og blank overflate kombineres med høy bruddstyrke. 2-hydroksyetylmetakrylat finnes i lysherdende sement som brukes i tannfyllingsmaterialer, i maling og i impregnering for tekstiler.

5.1 Data fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret (2001) viser at 2-hydroksyetylmetakrylat inngår i 32 deklarasjoner (101 produkter), med til sammen 22,5 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i

Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter butylakrylat inngår ut over at det under bransjebetegnelsen "Vedlikehold og reparasjon av motorkjøretøyer" ble benyttet 5,0 tonn, og at det i produkttypebetegnelsen maling (lakk) inngikk 4,9 tonn. Den øvrige bruken svarer til det som nevnes innledningsvis i kapittel 5.

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Det finnes ingen måledokumentasjon for 2-hydroksyetylmetakrylat i STAMIs database EXPO (2002), og vi har heller ikke fått tilgang til måledokumentasjon fra berørte bedrifter.

5.3 Måle- og analyse metoder

Prøvetaking: Kullrør med TBC (t-butylcatecol), referanse O PV 2011 og PV 2078 , eller kullrør, referanse O CSI. Sistnevnte metode er ikke spesielt validert for 2-hydroksyetylmetakrylat.

Analyse: Gasskromatografi.

O PV 2011 (PV - partially validated), PV 2078 og O CSI henviser til metode i OSHA Chemical Sampling Information.

Det er ikke utarbeidet noen metode for å måle 2-hydroksyetylmetakrylat med direktevisende utstyr.

6. Vurdering

Den kritiske effekten ved eksponering for 2-hydroksyetylmetakrylat er sensibilisering ved hudkontakt.

Det foreligger ikke nok kunnskap om 2-hydroksyetylmetakrylat helseskadelige effekter til å bestemme kritisk effekt ved inhalasjon.

Positiv reaksjon i lappetester på pasienter, særlig tannleger/teknikere, med kontaktdermatitt har vært rapportert i flere studier. 2-hydroksyetylmetakrylat er vanlig brukt i tannmaterialer, men fordi produktene ofte inneholder en blanding av akrylater og metakrylater, og at 2-hydroksyetylmetakrylat kan kryss reagere med antistoff induisert av andre metakrylater, er det vanskelig å si hvilket av dem som har gitt sensibiliseringen. At stoffet er sensibiliserende støttes opp av flere studier på marsvin.

Det er ikke funnet data på sensibilisering i luftveiene.

Nederland har, som eneste land, en grenseverdi for 2-hydroksyetylmetakrylat på 0,05 ppm, 0,24 mg/m³ (8 timer). Denne er identisk med den nederlandske grenseverdien for 2-hydroksyetylakrylat, og siden DECOS (Nederlands ekspertgruppe for yrkeshygieniske grenseverdier) konkluderte med at det ikke fantes tilstrekkelig dokumentasjon for å sette en grenseverdi for metakrylatene, ble denne valgt også for disse. Studiet som ligger til grunn for fastsettelsen av grenseverdien for 2-hydroksyetylakrylat er et 2-årig inhalasjonsstudie på rotte fra 1979, men i DECOS-dokumentet er de toksiske effektene ikke beskrevet. Det ble bestemt en NOEL på 2,4

mg/m³, og brukt en sikkerhetsfaktor 3x3. (pers.med. C. Bouwman). Sverige og Danmark har fastsatt en grenseverdi på 2-hydroksyetylakrylat på 1 ppm. Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av disse to landenes grenseverdi for stoffet.

2-hydroksyetylmetakrylats akutte toksiske effekt er lav. Det er rapportert dermale (>3000 mg/kg kroppsvekt) og orale (3275 - 11200 mg/kg kroppsvekt) LD₅₀-verdier, som er høyere enn det som er rapportert for butylakrylat.

I forslaget til administrativ norm for 2-hydroksyetylmetakrylat vektlegges at metakrylater generelt har en lavere lokalirriterende effekt på hud og slimhinner enn akrylater, og at det er et tilnærmet inverst forhold mellom molekylvekt og dermal toksisitet (metyl > etyl > butyl). Forslag til administrativ norm for butylakrylat er 2 ppm, 11 mg/m³, med anmerkningen A, og for butylmetakrylat 10 ppm, 59 mg/m³, med anmerkningen A. Det velges å sammenlikne 2-hydroksyetylmetakrylat med butylmetakrylat og butylakrylat.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

For 2-hydroksyetylmetakrylat har vi verken tilstrekkelige toksikologiske data eller data om eksponering som kan brukes til vurdering av tekniske og økonomiske forhold.

Inntil det foreligger flere studier om 2-hydroksyetylmetakrylat, foreslås derfor den samme administrative normen for 2-hydroksyetylmetakrylat som for butylakrylat:

2 ppm, 11 mg/m³, med anmerkningen A (allergifremkallende).

8. Ny administrativ norm

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

2 ppm, 11 mg/m³, med anmerkningen A (allergifremkallende).

9. Referanser

1. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of Carcinogens. 1991;13:195-9.
2. Röhm. IUCLID-Datensatz 2-hydroxyethylmethacrylat. 1997. *Referert til i MAK, 1997 [1]*
3. Reichl FX, Durner J, Manhart J, Spahl W, Gempel K, Kehe K, Liebl B, Walther UI, Hume WR, Hickel R. Biological clearance of HEMA in guinea pigs. *Biomaterials* 2002;23: 2135-41.
4. Dahl JE. Irritation of dental adhesive agents evaluated by the HET-CAM test. *Toxicol in vitro* 1999;13: 259-64. 1999
5. BASF. Bericht über die vergleichende der akuten Hautreizwirkung von HÄMA und HPA. *Upublisert studie referert til i MAK, 1997 [1]*
6. Malten KE, Den Arend JA, Wiggers RE. 2-Hydroxy-ethyl-methacrylate and di- and tetra-ethylene glykol dimethacrylate: contact sensitizers in a photoprepolymer printing plate procedure. *Contact Dermatitis* 1979;33:214-20.
7. Mathias CGT, Caldwell TM, Maibach HI. Contact dermatitis and gastrointestinalsymptoms from hydroxyethylmethacrylate. *Br J Dermatol* 1979;100:447-9.
8. Peters K, Andersen KE. Allergic hand dermatitis from 2-hydroxyethyl-acrylate in contact lenses. *Contact Dermatitis* 1986;15:188-9.
9. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Sensitization to patch test acrylates. *Contact Dermatitis* 1988;18:10-5.
10. Kanerva L, Turjanmaa K, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by 2-hydroxyethylmethacrylate (2-HEMA) in a new dentin adhesive. *Am J Contact Dermatitis* 1991a;2:24-30.
11. Kanerva L, Turjanmaa K, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from iatrogenic sensitization by a new acrylate dentin adhesive. *Eur J Dermatol* 1991b;1:25-8.
12. Rustemeyer T, Frosch, PJ. Occupational skin diseases in dental laboratory technicians. (I). Clinical picture and causative factors. *Contact Dermatitis* 1996;34:125-33.
13. Clemmensen S. Cross-reaction patterns in guinea pigs sensitized to acrylic monomers. *Drug and hemical Toxicology* 1984;7: 527-540.
14. Rustemeyer T, de Groot J, von Blomberg ME, Frosch PJ, Scheper RJ. Cross-reactivity patterns of contact-sensitizing methacrylates. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;148:83-90
15. Van der Walle HB, Klecak G, Geleick H, Bensink T. Sensitizing potential of 14 mono (meth) acrylates in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1982;8:223-35.
16. Clemmensen S. Sensitizing potential of 2-hydroxyethylmethacrylate. *Contact dermatitis* 1985;12: 203-8.
17. Waegemakers THJM, Bensink MPM. Non-mutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the Salmonella-microsome test. *Mut Res* 1984;137; 95-102.
18. Schweikl H, Schmalz G, Bey B. Mutagenicity of dentin bonding agents. *J Biomed Mater Res* 1994; 28;1061-7.
19. Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. The mutagenic activity of unpolarized resin monomers in Salmonella typhimurium and V79 cells. *Mut Res* 1998;415; 119-30.
20. Heil J, Reifferscheid G, Waldmann Å, Leyhausen G, Geurtsen W. Genotoxicity of dental materials. *Mut Res* 1996;368: 181-94.