

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for morfolin

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 yrkeshygiene 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 Nåværende administrativ norm	4
2.2 Grenseverdi i EU	4
2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	5
5. Bruk og eksponering	7
5.1 Data fra Produktregisteret	7
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO	7
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	7
6. Vurdering	7
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	9
8. Ny administrativ norm	9
9. Referanser.....	10

1. Stoffets identitet:

Navn:	Morfolin
Synonymer:	Dietylen oksimid
CAS-nr:	110-91-8
EC-nr:	203-815-1
Index-nr:	613-028-00-9

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm er 20 ppm, 70 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak). ”Tommelfingerregelen” som brukes i Norge aksepterer en overskridelse av normen i en 15-minutters periode på 50 %, dvs. 30 ppm.

2.2 Grenseverdi i EU

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):
10 ppm, 36 mg/m³ og 20 ppm, 72 mg/m³ som korttidsverdi.

2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning/kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (April 2005)	8 timersverdi: 20 ppm, 70 mg/m ³	H
Sverige	AFS 2005:17	8 timersverdi: 10 ppm, 35 mg/m ³ Kortidsverdi: 15 ppm, 50 mg/m ³	H
Finland	HTP-värden 2005	8 timersverdi: 10 ppm, 36 mg/m ³ Kortidsverdi: 20 ppm, 72 mg/m ³	H
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits	8 timersverdi: 20 ppm, 72 mg/m ³ Kortidsverdi: 30 ppm, 109 mg/m ³	H
Nederland	MAC-waarden 2007	8 timersverdi: 36 mg/m ³ Kortidsverdi: 72 mg/m ³	H
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Mars 2007)	8 timersverdi: 10 ppm, 36 mg/m ³	H
MAK	MAK (DFG; 2006)	8 timersverdi: 10 ppm, 36 mg/m ³	Peak: I (2)

NIOSH	NIOSH Recommended Exposure Limits, RELs ¹	8 timersverdi: 20 ppm, 70 mg/m ³ Kortidsverdi: 30 ppm, 105 mg/m ³	H
OSHA	OSHA Permissible Exposure Limits, PELs ²	8 timersverdi: 20 ppm, 70 mg/m ³	H
ACGIH	2007 TLVs® and BEIs® ACGIHs® ³	8 timersverdi: 20 ppm, 71 mg/m ³	H

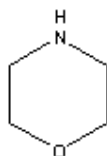
¹ NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards

² Title 29, Code of Federal Regulations, TABLE Z-1, Z-2 and Z-3

³ Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt: 87,12
Kjemisk formel: C₄H₉NO
Molekylstruktur:



Fysisk tilstand: fargeløs, oljeaktig, hygroskopisk, flyktig væske med en karakteristisk aminlukt (fiskeaktig)
Kokepunkt: 128,9°C
Smeltepunkt: -3,1°C
Damptrykk (20 °C): 1,1 kPa
Lukteterskel: 0,036 mg/m³
Omregningsfaktor (20 °C): 3,62 mg/m³ = 1 ppm

Morfolin er blandbart med vann og løselig i mange organiske løsemidler, men har begrenset løselighet i alkaliske vandige løsninger. Morfolin er en sterk base. Den mettede dampkonsentrasjonen er 38.000 mg/m³ (20°C).

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Morfolin tas lett opp i kroppen etter inhalasjon, ved hudeksponering og etter svelging. Det skilles raskt ut i urin, hovedsakelig i umetabolisert form. Oral LD₅₀ er 1000-1900 mg/kg, LC₅₀ er 7800 og 43400 mg/m³, og det oppstår diaré, kramper, blødninger i mage-tarm, pustebesvær, og blødninger i nese, munn, øyne og lunge. Ufortynnet morfolin er etsende. I studier med subakutt peroral administrering oppstod det effekter på lever og nyre i gnagere, i tillegg til dødsfall. Dosene var opp mot 50 % av LD₅₀ (rotter: 800 mg/kg kroppsvekt/dag,

marsvin: 450 mg/kg kroppsvekt/dag). I studier med subakutt eksponering via inhalasjon i rotter oppstod rød misfarging rundt nese og munn samt vekttap etter eksponering for 360 mg/m³ 6 timer/dag i 9 dager (Hazelton, 1981). I en annen studie utviklet rottene ulike lesjoner i nesehulen etter eksponering for 360 mg/m³ i 7 og/eller 13 uker (Conaway et al., 1984b). Det er omtalt én dyrestudie av kronisk eksponering via inhalasjon av god kvalitet (Harbison et al., 1989). Forløper til denne var en 13 ukers studie for å finne fram til hensiktsmessige eksponeringsnivåer (Conaway et al., 1984). I langtidsstudien ble rotter eksponert for morfolin i konsentrasjon 36, 181 og 543 mg/m³ via inhalasjon i 6 timer/dag, 5 dager/uke i 104 uker. Eksponeringen førte ikke til økning i antall svulster. Høyeste konsentrasjon førte til sterk irritasjon og sår/skorper rundt øyne og nese, og forekomst av chromodacryorrhea¹. Den førte også til celleforandringer sett som hornhinnebetennelse i øynene og inflammasjon i plateepitelet i nesens muslingben og nekrose i selve muslingbenet. Enkelte tilfeller av nekrose i nesens muslingben forekom også i mellomste dosegruppe (181 mg/m³). NOAEL var 36 mg/m³ (Harbison et al., 1989).

Morfolin er ikke mutagent eller kreftfremkallende, med mindre det reagerer med nitritt og omdannes til N-nitrosomorfolin (NMOR). NMOR er mutagent og kreftfremkallende. Yrkesmessig eksponering for aminer, inkludert morfolin kan føre til forbigående synsforstyrrelser (blått syn, grønt syn, glories) (Mastromatteo, 1965; Jones og Kipling, 1972). Eksponeringsnivå for når denne effekten inntreffer er ikke beskrevet i SCOEL-dokumentet. Ingen epidemiologiske studier av morfolineksponerte er omtalt. Heller ikke noen studier av effekter på reproduksjonsevnen er omtalt.

Mekanisme: Morfolin er etsende og irriterende på grunn av stoffets basiske egenskaper. Mekanismen for de systemiske effektene er ukjent. I sopp virker morfolin som fungicid ved å hemme sterol-syntesen. Morfolin kan reagere med noen nitrogenforbindelser i miljøet eller med endogene nitrogenholdige forbindelser og omdannes til kreftfremkallende forbindelser, som N-nitrosomorfolin (NMOR).

Kritisk effekt: Kritisk effekt for eksponering for morfolin er irritasjon av slimhinnene. I rotter eksponert for 181 mg/m³ (6 timer/dag, 5 dager/uke i 104 uker) forekom det irritasjon observert som celleforandringer i fremre del av nesehulen. NOAEL var 36 mg/m³ (Harbison et al., 1989). SCOEL foreslår en 8 timers grenseverdi på 36 mg/m³ (10 ppm) og en korttidsverdi (15 min) på det dobbelte (72 mg/m³, 20 ppm).

Dose-effekt- og dose-reponssammenhenger for øvrig: I en togenerasjonsstudie med rotter som fikk 10-20 mg morfolin/dag (tilsvarer ca. 133 mg/kg kroppsvekt/dag) sammen med 5-100 mg NaNO₂/kg fôr, utviklet enkelte av de eksponerte dyrene i F1 og F2 svulster (Newberne og Shank, 1973; Shank og Newberne, 1976).

SCOEL anbefaler overvåking av nitrogenoksider i arbeidsmiljøet når morfolin er til stede, på grunn av morfolins potensiale til å danne kreftfremkallende nitrosaminer.

STAMI-kommentar: SCOEL har vurdert flere rottestudier med subakutt eksponering via inhalasjon. Et fåtall av disse er publisert og tilgjengelig. De øvrige er enten av eldre dato (1), finnes kun i sammendrag (abstract) (1) eller er publisert på russisk (2). Nøkkelreferansen (Harbison et al., 1989) som er brukt for å finne kritisk effekt er innhentet og vurdert. Den er av god kvalitet. Denne studien viser kun lokal irritasjon og ingen systemiske effekter. Det er publisert artikler om synseffektene av nyere dato. En av disse er nevnt i referanselisten

¹ felling av blodige tårer

(*Ballantyne, 2004). Øvrig litteratur i SCOEL-dokumentet er ikke innhentet. Det er heller ikke blitt utført nytt litteratursøk.

5. Bruk og eksponering

5.1 Data fra Produktregisteret

Morfolin er et allsidig stoff. Den brukes i størst grad som intermediat i gummi industrien, som korrosjons hemmer og i syntesen av en rekke medisiner og fargestoffer.

Data fra Produktregisteret (2005) viser at morfolin inngår i 47 deklarasjoner, med til sammen 8,1 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter morfolin inngår utover at morfolin inngår i hydrauliske væsker innenfor utvinning av råolje og naturgass med til sammen 0,7 tonn.

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO

Vi har fått tilsendt måledokumentasjon for morfolin fra STAMIs database EXPO (2007). Det er foretatt relativt få målinger og fra 2000 – 2001 har STAMI analysert 8 prøver. Av disse var 4 personbårne prøver hvor målingene ligger på mellom 38,3 mg/m³ og 388 mg/m³ med en målt verdi på 1956,9 mg/m³. De stasjonære målingene ligger mellom 65 mg/m³ og 480,2 mg/m³.

5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Silicagelrør	Gasskromatografi	OSHA CSI-metode
XAD-7 rør impregnert m/H ₂ SO ₄	Gasskromatografi	OSHA metode PV 2123

6. Vurdering

Den kritiske effekten for eksponering for morfolin er irritasjon av slimhinnene hos rotter. Effekten ved 181 mg/m³ var celleforandringer i fremre del av nesehulen og NOAEL satt til 36 mg/m³.

Morfolin tas lett opp i kroppen ved inhalasjon, hudeksponering og etter svelging. På grunn av stoffets basiske egenskaper er den etsende og irriterende.

Studier av nyere dato støtter tidligere funn at yrkesmessig eksponeringer for morfolin kan føre til synsforstyrrelser.

Morfolin er ikke funnet å være mutagent eller kreftfremkallende, men på grunn av morfolins potensiale til å reagere med nitritt og danne kreftfremkallende nitrosaminer, anbefales overvåking av nitrogenoksider i arbeidsmiljøet når morfolin er til stede.

De administrative normene i Norge inneholder ikke noe system for korttidsverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren. I stedet brukes den såkalte "tommelfingerregelen" for overskridelser i perioder på opptil 15 minutter. Listen over administrative normer har siden den først ble publisert i 1978 inneholdt "tommelfingerregelen" og takverdier. Korttidsverdier har vært diskutert siden 80-tallet og tidlig på 80-tallet var det et ønske fra begge partene at det skulle innføres korttidsverdier. Man kom imidlertid aldri til enighet i saken blant annet fordi definisjonen av korttidsverdier var vanskelig.

Spørsmålet om korttidsverdier har siden dukket opp ved flere anledninger, blant annet ved innføringen av kjemikalieforskriften og kommisjonsdirektiv 2000/39/EF. I EUs kommisjonsdirektiv 2000/39/EF, som var det første grenseverdidirektivet hjemlet i direktivet om kjemisk agens, fremgår det at det skal etableres et system for korttidsverdier for stoffer der helseeffekter kan oppstå fra eksponering over kort tid. I dette direktivet ble det innført korttidsverdier for en rekke stoffer.

Arbeidstilsynet har gjenopptatt spørsmålet om korttidsverdier. I brev av 20.06.2003 ble STAMI anmodet om å igangsette et forprosjekt for en innføring og fastsettelse av korttidsverdier i veiledningen for Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære. Arbeidstilsynet har mottatt deres vurdering og denne vil bli tatt med i utviklingen av den fremtidige normstrategi.

TEAN sier følgende om korttidsverdier generelt i sitt brev datert 17.01.2005 med kommentarer til høringsuttalelsen:

"Når kritisk effekt for en norm (8 timer) er irritasjon eller en annen akutt effekt, bør en eventuell korttidsnorm ikke overskride 8-timersnormen. Dersom kritisk effekt ikke er irritasjon eller annen akutt effekt, men det aktuelle stoff likevel har en irritasjonseffekt eller annen akutt effekt, kan en tenke seg en relevant korttidsnorm som er høyere enn 8-timersnormen. Tidsintervallet som en korttidsverdi bør gjelde for, kan være f.eks. 15 minutter."

Vi har få eksponeringsdata og alle er foretatt ved samme bedrift. Dataene viser at eksponeringsnivåene ligger på et urimelig høyt nivå og vesentlig over eksisterende administrativ norm. På grunn av det lave antall målinger og de urimelig høye verdiene vektlegger vi dem derfor ikke.

Den gjeldende administrative normen for morfolin har en anmerking for hudopptak. Grenseverdiene fra andre land oppført i tabell 2.3 viser at samtlige land har anmerking for hudopptak. SCOEL angir i dokumentet at morfolin tas opp ved hudeksponering og vi ønsker å beholde hudenmerkningen selv om dette ikke gjøres i forslaget fra SCOEL.

Forslaget til administrativ norm baserer seg på en vurdering av de toksikologiske dataene der SCOEL foreslår en norm på 10 ppm, 36 mg/m³, og 20 ppm, 72 mg/m³ som korttidsverdi.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

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

8 timersverdi: 10 ppm, 36 mg/m³

Korttidsverdi: 20 ppm, 72 mg/m³, med anmerkning H (hudopptak).

8. Ny administrativ norm

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

10 ppm, 36 mg/m³, med anmerkningen H (hudopptak).

9. Referanser

Ballantyne B. Glauropsia: an occupational ophtalmic hazard. *Toxicol Rev.* 2004;23(2):83-90.

Conaway CC, Tong C, Williams GM. Evaluation of morpholine, 3-morpholine and N-substituted morpholines in the rat primary culture/DNA repair test. *Mutat Res.* 1984a;136:153-157.

Conaway CC, Coate WB, Voelker RW. Subchronic inhalation toxicity of morpholine in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1984b;4, 465-472.

Harbison RD, Marino DJ, Conaway CC, Rubin LF, Gandy J. Chronic morpholine exposure of rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1989;12:491-507.

Hazelton. Final report: 9-day acute inhalation toxicity study in rats. Vienna, Virginia, Hazelton Laboratories America, Inc. (Submitted to Texaco Chemical Company). 1981: 26 sider

Jones WT, Kipling MD. Glauropsia – blue gray vision. *Br. J. Med.* 1972;29:460-461.

Mastromatteo E. Recent occupational health experiences in Ontario. *J. Occup. Med.* 1965;702: 505-511.

Newberne PM, Shank RC. Induction of liver and lung tumours in rats by simultaneous administration of sodium nitrite and morpholine. *Food Cosmet Toxicol.* 1973;11:819-825.

Shank J, Newberne PM. Dose-response of carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. *Food Cosmet Toxicol.* 1976;14:1-8.