



Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

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

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for etylakrylat ($H_2C=CH-COOCH_2CH_3$).

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 etylakrylat ($H_2C=CH-COOCH_2CH_3$).



Innhold

Innhold	3
Forord	5
Innledning	6
1. Stoffets identitet	7
2. Grenseverdier	7
2.1. Nåværende administrativ norm	7
2.2. Grenseverdi fra EU	7
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	7
2.4. Stoffets klassifisering	9
3. Fysikalske og kjemiske data	9
4. Toksikologiske data og helseeffekter	9
4.1. Toksikokinetikk	9
4.1.1. Opptak og distribusjon	9
4.1.2. Transport og metabolisme	9
4.1.3. Utskillelse	9
4.2. Toksikodynamikk	10
4.2.1. Akutt toksisitet	10
4.2.2. Effekter på hud, øyne og luftveier	10
4.2.3. Genotoksisk effekt	12
4.2.4. Kreftfremkallende effekt	12
4.2.5. Reproduksjonsskadelig effekt	13
4.3. Anbefalinger fra SCOEL	13
4.4. Kommentarer fra TEAN	13
5. Bruk og eksponering	14
5.1. Opplysning fra Produktregistret	14
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	15
5.3. Prøvetakings- og analysemetode	15
6. Vurdering	15
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	16
8. Ny administrativ norm	16



Vedlegg: Kommentarer gitt av STAMI etter høring.



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 etylakrylat. Innholdet bygger blant annet på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet.



1. Stoffets identitet

Etylakrylat, 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.

Tabell 1: Etylakrylat, navn og identitet

Navn	Etylakrylat
Synonymer	Akrylsyre, etylester; etylpropenoat, 2-propensyre, etyl ester; etoksykarbonyletylen
CAS-nr.	140-88-5
EINECS-nr.	205-438-8
Index-nr.	607-032-00-X

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for etylakrylat: 5 ppm, 20 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak), A (allergifremkallende) og K (kreftfremkallende).

2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 5 ppm, 21 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 10 ppm, 42 mg/m³ som korttidsverdi.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

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

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

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	HTP-värden 2007 ¹	8 timers verdi: 5 ppm, 20 mg/m ³	Fra 1987 Anmerkning: H (hud) og



		Korttidsverdi: 10 ppm, 40 mg/m ³	S (sensibiliserende)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 ²	8 timers verdi: 5 ppm	Anmerkning: H (hud) og K (kreftfremkallende*, IARC)
Finland	HTP-värden 2007 ³	8 timers verdi: 5 ppm, 21 mg/m ³ Korttidsverdi: 10 ppm, 42 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: 5 ppm, 21 mg/m ³ Korttidsverdi (15min): 15 ppm, 62 mg/m ³	8-timer TWA Anmerkning: Sk (hud) R-setninger: R11, 43, 20/21/22, 36/37/38
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	20 mg/m ³	Anmerkning H (hud)
ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010 ⁶	8 timers verdi: 5 ppm, 20 mg/m ³ Korttidsverdi: 15 ppm, 61 mg/m ³	8-timer TWA 15-min STEL
NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010 ⁶	-	see Pocket Guide app. A
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010 ⁷	8 timers verdi: 5 ppm, 21 mg/m ³	Sh (hud) Graviditet risikogruppe: C
Tyskland, Myndighetene	German Federal Institute for Occupational Safety and Health (bauA), 05/2010 ⁸	8 timers verdi: 5 ppm, 21 mg/m ³	EU, H (Hud) Overskridelsesfaktor 2(I) 15-min

*Stoffet er tatt opp på listen over farlige stoffer (2005) uten klassifisering for kreftfremkallende effekt.

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 skadliga, 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=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7



2.4. Stoffets klassifisering

F; R11 Meget brannfarlig. 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

Etylakrylat er en fargeløs, brennbar væske med en skarp, gjennomtrengende lukt. Den har et smeltepunkt på -71,2 °C, et kokepunkt på 99,8 °C, et damptrykk av 3,9 kPa ved 20 °C, en damptetthet på 3,5 ganger så stor som luft og har en nedre eksplosjonsgrense på 1,8 % i luft. Lukt terskelen er ca. 0,4 ppb (0,001 mg/m³). For kjemiske og fysikalske data, se tabell nedenfor.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for etylakrylat

Kjemisk formel	H ₂ C=CH-COOCH ₂ CH ₃
Molekylvekt	100,13
Fysisk tilstand	Væske
Smeltepunkt (°C)	-71,2
Kokepunkt (°C)	99,8
Damptrykk (kPa)	3,9
Relativ tetthet	3,5 (luft = 1)
Lukterskel	0,4 ppb (0,001 mg/m ³)
Omregningsfaktor (20 °C, 101kPa)	4,17 mg/m ³ = 1 ppm

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

4.1.1. Opptak og distribusjon

Under inhalasjonseksposering blir etylakrylat hydrolysert av karboksylesteraaser til akrylsyre i neshulen (Frederick et al., 1994). Resorpsjonen er høyere i de øvre luftveiene enn i de nedre luftveiene (Stott og McKenna, 1984).

4.1.2. Transport og metabolisme

Etter oral administrasjon (sonde) absorberes etylakrylat raskt og fordeles til alle viktige vev hos rotter.

4.1.3. Utskillelse

Den viktigste utskillelsen etter oral administrering er ekshalering av CO₂ (ca. 70 % av administrert dose) etterfulgt av utskillelse via urin av merkaptursyrer, som er degraderingsprodukter av GSH konjugater (Ghanayem et. al., 1987).



4.2. Toksikodynamikk

4.2.1. Akutt toksisitet

Oral LD₅₀ for etylakrylat i rotter er rapportert å være cirka 1020 mg/kg kroppsvekt. Den maksimale dødelige orale dosen for kaniner var 280-420 mg/kg kroppsvekt. LC₅₀ for rotter etter 4-timers eksponering ved inhalasjon varierte fra 1000 til 2000 ppm. Den dermale LD₅₀ for kaniner er rapportert å være 1790 mg/kg. Den laveste dødelige dermale dosen for rotter har blitt rapportert å være 1800 mg/kg (ACGIH, 2001).

4.2.2. Effekter på hud, øyne og luftveier

Etylakrylat virker irriterende på hud og slimhinner i øyene og luftveiene (DFG, 1994; Potokar et. al., 1985).

Hudsensibilisering og kryssreaksjoner har blitt rapportert (Fregert, 1978; Jordan, 1975; Opdyke, 1975; se også DFG, 2001: Casse et. al., 1998; Condé-Salazar et. al., 1988; Estlander et. al., 1996; IVDK, 1999; Jagtman, 1998; Jordan, 1975; Kanerva et. al., 1988, 1989, 1992, 1993, 1996a, 1996b, 1997, 1998; Kiec-Swierczynska, 1996; Koppula et. al., 1995; Miranda-Romero et. al., 1998; Rustemeyer og Frosch, 1996; Schnuch et. al., 1998; Tucker og Vink, 1999). I noen tilfeller ble sensibilisering induisert av patch tester (Kanerva et. al., 1988). Disse funnene støttes av positive resultater i en FCA test og i en Buehler test med etylakrylat i marsvin både med og uten bruk av adjuvant (Parsons og Baldwin, 1981; van der Walle et. al., 1982). En ikke-okklusiv patch test og en maksimeringstest ga, imidlertid, negative resultater (Klecak, 1985; van der Walle et. al., 1982). Negative resultater ble også rapportert i en murin "Local Lymph Node Assay" og i en "Mouse Ear Swelling Test" (Hayes og Meade, 1999). Det finnes ingen data på sensibiliserende effekter på luftveiene.

Singel oral dosering av etylakrylat med sonde (100-400 mg/kg) ga ødem i formage og kjertelmage hos rotte ved direktevirkende irritasjon (Ghanayem et al., 1985). Repetert dosering med sonde forårsaket slimhinnerelatert ødem med vesikkeldannelse, slimhinnerelatert hyperplasi, erosjon eller magesår og betennelse (Ghanayem et. al., 1986). Lignende lesjoner ble funnet i nesehulen hos rotter etter inhalasjonseksponering (Miller et al., 1985).

I en langvarig inhalasjonsstudie med rotter og mus (6 timer/dag, 5 d/uke i 27 måneder) ble det funnet en reduksjon i kroppsvekstøkningen ved eksponeringsnivåer på 72 ppm (300 mg/m³) og høyere. Histopatologiske endringer i luktområdet i neseslimhinnen ble funnet ved nivåer på 25 ppm (100 mg/m³) og høyere. Disse mikroskopiske eksponeringsrelaterte forandringene var konsentrasjons-avhengige, hovedsakelig hvordan lesjonene var fordelt i nesehulen (se tabeller 4, 5). I en oppfølgingsstudie med 5 ppm (21 mg/m³; 6 timer /dag, 5 dager/uke, i 24 måneder) ble det ikke funnet noen behandlingsrelaterte endringer i neseslimhinnen verken hos rotter eller mus (NOAEL) (Miller et. al., 1985).

Tabell 4. Histopatologiske forandringer (prosent av dyr med angitte observasjoner) i luktepitel hos Fischer 344 rotter eksponert for etylakrylat damp (Miller et al., 1985)

Observations	Exposure Group (ppm)									
	Males					Females				
	0-A	0-B	25	75	225	0-A	0-B	25	75	225
Basal cell hyperplasia										
Slight	2	0	68	1	52	0	0	55	4	66
Moderate	0	0	9	99	18	0	0	16	96	9
Increased intraepithelia glands										
Slight	0	0	42	1	1	0	0	12	0	4
Moderate	0	0	7	97	46	0	2	17	100	71
Respiratory metaplasia										
Slight	0	2	13	12	10	0	3	4	56	7
Moderate	2	2	3	83	15	0	0	2	24	1
Diffuse atrophy	2	2	5	0	92	0	1	0	0	80
Multifocal mineralization	0	0	1	87	42	0	0	8	87	17

Tabell 5. Histopatologiske forandringer (prosent av dyr med angitte observasjoner) i luktepitel hos B6C3F₁ mus eksponert for etylakrylat damp (Miller et al., 1985)

Observations	Exposure Group (ppm)									
	Males					Females				
	0-A	0-B	25	75	225	0-A	0-B	25	75	225
Hyperplasia of submucosal glands										
very slight	42	26	4	1	1	28	39	3	0	0
slight	0	2	48	1	4	0	2	81	0	0
moderate	0	0	41	34	10	0	0	3	83	3
severe	0	0	0	61	83	0	0	0	14	95
Respiratory metaplasia of olfactory epithelium										
very slight	47	30	0	1	0	28	39	3	0	0
slight	0	3	56	1	1	0	2	81	0	0
moderate	0	2	41	36	10	0	0	3	83	3
severe	0	0	0	61	87	0	0	0	14	95

I en prospektiv kohort studie ble en gruppe med 60 arbeidere eksponert for kjemiske stoffer i produksjonen av akrylsyre, akrylsyre ester og akrylat dispersjoner, og en gruppe med 60 kontrollindivider, fulgt opp fra 1992 til 1999. Gjennomsnittlig eksponeringsperiode var 13 ± 5 år. Eksponering for akrylonitril, n-butanol, butyl akrylat, etylakrylat, metylakrylat, metylmetakrylat, toluen, og styren ble målt ved hjelp av personlig passiv dosimetri. De målte konsentrasjonene var generelt lave, som innimellom overskred maksimalt tillatte konsentrasjoner. 80 % av prøvene fra personlig passiv dosimetri viste etylakrylat konsentrasjoner under $0,2 \text{ mg/m}^3$ (0,05 ppm) og ca. 10 % av prøvene viste etylakrylat konsentrasjoner mellom $0,21$ til $1,0 \text{ mg/m}^3$ (0,05 til 0,24 ppm). Maksimale konsentrasjoner



strakte seg over 10 mg/m³ (2,4 ppm). Resultatene av de kliniske, hematologiske og biokjemiske undersøkelsene av arbeiderne har ikke påvist noen markante forskjeller mellom den eksponerte gruppen og kontrollgruppen, som ene og alene kan tilskrives akrylat eksponeringen (Tuček et. al., 2002). På grunn av de lave konsentrasjonene av etylakrylat, er studien ikke egnet for å vurdere en konsentrasjon på mer enn 2,4 ppm etylakrylat.

4.2.3. Genotoksisk effekt

Etylakrylat induerte ikke mutasjoner i bakterier in vitro (IARC, 1999). I pattedyrceller har etylakrylat nesten alltid blitt testet uten tilstedeværelse av eksogen metabolsk aktivering. Småkoloni mutasjoner ble induert i tk-lokus i lymfoceller fra L5178Y-mus (Amtower et. al., 1986; Dearfield et. al., 1991; McGregor et. al., 1988; Moore et al., 1988, 1989), noe som indikerer klastogen aktivitet (Amtower et al., 1986) eller cytotoxiskitet mediert ved uttømming av sulfhydrylforbindelser, eller skader på mitokondrie membraner (Ciaccio et. al., 1998). Ingen mutasjoner ble funnet i Chinese hamster eggstokk celler i hprt-lokus (Moore et. al., 1989, 1991). Etylakrylat ble funnet å induere kromosomale avvik i lymfoceller fra L5178Y-mus (Moore et. al., 1988, 1989) og i Chinese hamster eggstokk (Moore et. al., 1989) og i lungeceller (Ishidate et. al., 1981) in vitro. Dannelse av mikrokjerner ble observert in vivo i beinmarg av mus etter intraperitoneal injeksjon av etylakrylat (2x225 mg/kg) ved doser som forårsaket toksisitet (Przybojewska et al., 1984), men dette resultatet lot seg ikke reproducere i en annen studie med høyere intraperitoneale doser (2x738 mg/kg eller 2x812 mg/kg) (Ashby et. al., 1989). I splenocytter fra mus som ble gitt en enkelt intraperitoneal dose av etylakrylat (1000 mg/kg), ble det ikke funnet kromosomale avvik eller søster kromatid utvekslinger, men en svak økning i mikrokjerne dannelse ble funnet (Kligerman et. al., 1991). Det ble ikke funnet DNA trådbrudd i formagen hos rotter som ble gitt 4 % etylakrylat ved hjelp av sonde (Morimoto et. al., 1990). Etter applisering av 12 µg etylakrylat på huden til mus tre ganger per uke i 20 uker, ble det ikke funnet hverken DNA trådbrudd eller mikrokjernerdannelse i perifere blodlegemer (Tice et. al., 1997).

4.2.4. Kreftfremkallende effekt

Når etylakrylat ble gitt over tid ved hjelp av sonde til F344 rotter og B6C3F1 mus i doser på 100 eller 200 mg/kg kroppsvekt, ble det funnet spinocellulære papillomer (plateepitelkreft) og kreft i formagen (NTP, 1986). Resultater fra ytterligere studier i rotter indikerer at neoplas i formagen er korrelert til omfattende og vedvarende slimhinnerelatert hyperplasi og celleproliferasjon i formagen (Ghanayem et. al., 1991, 1993, 1994) som kan være forårsaket av en alvorlig reduksjon av nødvendige cellulære tioler, hovedsakelig glutation (Gillette og Frederick, 1993; Frederick et al., 1990). Det var ingen tegn til kreftdannelse i verken rotte eller mus etter eksponering ved inhalasjon (Miller et. al., 1985) eller i mus etter hudeksponering (DePass et. al., 1984).

Dødelighet av tykktarm og endetarmskreft har blitt gjennomgått i tre kohorter som i perioden 1933 til 1982 arbeidet i to fabrikker som produserte og polymeriserte akrylat monomerer. De to kohortene med senere datoer for sysselsetting viste ingen økt dødelighet. I den eldste kohorten, virket det som at økt forekomst av tykktarms- kreft var begrenset til menn ansatt tidlig på 1940-tallet i jobber som innebar de høyeste eksponeringene for etylakrylat og metylmetakrylat monomer i dampfase og flyktige biprodukter av etylakrylat og metylmetakrylat fra polymerisasjonsprosessen. Den økte dødeligheten framstod kun cirka to tiår etter ekvivalenten som tilsvarer tre års sysselsetting i jobber med de mest intense eksponeringene. En mindre økning i dødelighet som skyldes tykktarmskreft dukket også opp i en lav-eksponeringsgruppe i den eldste kohorten. Dødelighet på grunn av endetarmskreft var forhøyet i de samme kategoriene som viste økt dødelighet av tykktarmskreft. På grunn av den lavere forekomsten, er resultatene angående endetarmskreft mer upresise (Walker et. al., 1991).

4.2.5. Reproduksjonsskadelig effekt

Drektige Sprague-Dawley rotter ble eksponert for 0, 50 eller 150 ppm etylakrylat i 6 timer/dag gjennom dag 6 til dag 15 av drektighetsperioden. Ved 150 ppm som viste maternal toksisitet (reduert kroppsvektøkning og forforbruk, økt vannforbruk), ble det funnet en svak, men ikke statistisk signifikant økning i antall misdannede fostre. Ved 50 ppm var det verken maternal toksisitet eller negative effekter på utvikling av embryo eller fostre (Murray et. al., 1981). I ytterligere en utviklingsmessig toksisitetsstudie ble Sprague-Dawley rotter eksponert for 25, 50, 100 eller 200 ppm etylakrylat i 6 timer/dag gjennom perioden dag 6 til dag 20 av drektigheten. Ingen behandlingsrelaterte økninger i embryo eller foster dødelighet eller antall føtale misdannelser ble observert. Føtal toksisitet, angitt med nedsatt føtal kroppsvekt, ble observert etter eksponering for 200 ppm etylakrylat i nærvær av klare tegn på maternal toksisitet (Saillenfait et. al., 1999).

4.3. Anbefalinger fra SCOEL

Studien til Tuček et. al. (2002) viser at repetert eksponering opp til 2,4 ppm ikke induserer skadelige effekter hos arbeidstakere. Miller et. al. (1985) etablerte en NOAEL på 5 ppm (21 mg/m³) og en LOAEL på 25 ppm (100 mg/m³) for svak til moderat hyperplasi og metaplasi av neselimhinnen hos rotter og mus etter 24 eller 27 måneders eksponering, med en kraftig økning av effektene ved 75 ppm. Gitt at følsomheten for irriterende effekter i nesehulen er høyere hos rotter og mus (DeSesso, 1992), anses det ikke som nødvendig å benytte en usikkerhetsfaktor for å foreslå en yrkeseksponeringsgrense. En 8-timers TWA på 5 ppm (21 mg/m³) er anbefalt og en korttidsverdi (STEL)(15 minutter) på 10 ppm (42 mg/m³) anbefales basert på en pragmatisk tilnærming av det å øke TWA OEL med en faktor på 2.

Etylakrylat bør anerkjennes som hudsensibiliserende. Ingen "hud" anmerkning blir ansett som nødvendig. Det forventes ingen målevanskeligheter ved de anbefalte nivåene.

4.4. Kommentarer fra TEAN

Dette SCOEL-dokumentet ble ferdigstilt oktober 2004. Det er søkt etter nyere litteratur ved hjelp av PubMed og ScienceDirect for perioden 2004 og frem til i dag. Det er ikke funnet nyere studier som anses å ha vesentlig innflytelse på de vurderingene som er gjort i dette SCOEL-dokumentet. Forfatterne av dokumentet benytter et noe begrenset utvalg av litteraturredata fra forsøksdyr og mennesker, som til sammen gir et akseptabelt grunnlag til å kunne foreslå en 8 timers (TWA) administrativ norm med irritasjon på slimhinner som den kritiske effekten.

På bakgrunn av irritasjon som den kritiske effekten, men uten å vise til konkrete data for korttidseksponering i dokumentet, foreslår SCOEL at det innføres en korttidsverdi (STEL) for etylakrylat. SCOEL foreslår en pragmatisk tilnærming til en korttidsverdi ved å multiplisere 8 timers TWA administrative norm med en faktor på 2. På bakgrunn av direktevirkende irriterende effekt også ved korttidseksponering, ser TEAN at det vil være behov for å innføre en korttidsverdi for etylakrylat.

Det er ikke nevnt i dokumentet at etylakrylat er klassifisert som et klasse 2B karsinogen (mulig fare for kreft) av IARC (000140-88-5 Ethyl acrylate 2B 39, Sup 7, 71 1999). Det bør bemerkes at denne klassifiseringen er basert på en studie med kronisk oral administrasjon med sonde, hvor kreftdannelsen i formage så ut til å være korrelert til omfattende og vedvarende slimhinnerelatert hyperplasi og

celleproliferasjon i formagen. Det var ingen tegn til kreftdannelse i verken rotte eller mus etter eksponering ved inhalasjon (omtalt i dette dokumentet).

NTP (National Toxicology Program) har strøket etylakrylat som mistenkt kreftfremkallende stoff for mennesker fordi kreftdannelsen i formagen hos rotter og mus så ut til å oppstå fra lokal vevsirritasjon og sår dannelse snarere enn fra en systemisk toksisitet, og skjedde kun ved orale doser som neppe oppnås ved kronisk eksponering av mennesker (NTP: Report on Caecinogens. Background document for ethyl acrylate, 1998).

5. Bruk og eksponering

Forekomst og bruk i EU:

Etylakrylat blir brukt i produksjon av maling, tekstiler og papirbelegg for profesjonell bruk. Den er en av de viktigste monomere som brukes over hele verden i produksjon av styrenbasert polymerer, som kan brukes for medisinske og dentale produkter. Produksjonen i EU er i overkant av 10.000 tonn pr år.

Forekomst og bruk i Norge beskrives nedenfor under pkt 5.1, basert på opplysninger fra Produktregisteret.

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Produktregisteret inneholder opplysninger om mengde og bruk av etylakrylat. Data fra 2009 fra Produktregisteret viser at etylakrylat inngår i 59 deklarasjoner, med til sammen 0,6 tonn.

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og til hvilke produkter etylakrylat brukes ut over det som er gitt i tabellene nedenfor. I tabell 6 nedenfor er vist en oversikt over bransjer hvor etylakrylat benyttes i mengder over 0,4 tonn. Total mengde rapportert over denne mengden er 0,2 tonn. I tabell 7 er det gitt oversikt over hvilke produkttyper som inneholder etylakrylat.

Tabell 6. Oversikt over bransjer hvor etylakrylat benyttes.

Bransjekode	Brukerkode	Maksimal mengde (tonn)
35.11	Produksjon av elektrisitet fra vannkraft	0,6

Tabell 7. Oversikt over produkttyper som inneholder etylakrylat

Produkttypekode	Produkttype	Maksimal mengde (tonn)
B15720	Grohemmende midler (pt21)	0,6

Etylakrylat benyttes således i Norge kun som grohemmende middel innen kraftindustrien.



5.2. Eksponering og måledokumentasjon

Det er ikke fremlagt eksponeringsdata fra STAMI's database EXPO, eller fra berørte bedrifter hvor etylakrylat er påvist.

5.3 Prøvetakings- og analysemetode

Tabell 8. Metoder for prøvetaking og analyse av etylakrylat

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør m/t-butylkatekol	Gasskromatografi m/FID ¹	OSHA metode 92 ²
Kullrør*	Gasskromatografi m/FID ¹	NIOSH metode1450 ³

*For prøvetaking kan også diffusjonsprøvetakere (dosimetre) benyttes (referanse: HSE MDHS 88).

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

Hudsensibilisering og kryssreaksjoner har blitt rapportert i flere studier, men det finnes ingen data på sensibiliserende effekter på luftveiene. Dyreforsøk har påvist ødem i mage ved singel oral dosering, og repetert dosering med sonde har forårsaket slimhinnerelatert ødem med vesikkeldannelse, slimhinnerelatert hyperplasi, erosjon eller magesår og betennelse. Etylakrylat virker irriterende på hud og slimhinner i øyene og luftveiene (DFG, 1994; Potokar et. al., 1985).

Det er i dyreforsøk ikke funnet gentoksiske effekter, eller kreftdannelse etter eksponering for etylakrylat ved inhalasjon. Dødelighet av tykktarm og endetarmskreft har blitt undersøkt i tre epidemiologiske studier, men det ble ikke påvist noen økt dødelighet i de to seneste studiene, kun i en eldre kohort med høye nivå av eksponering. En mindre økning i dødelighet som skyldes tykktarmskreft dukket også opp i en lav-eksponeringsgruppe i den eldste kohorten. Etylakrylat er klassifisert som et klasse 2B karsinogen (mulig fare for kreft) av IARC (000140-88-5 Ethyl acrylate 2B 39, Sup 7, 71 1999), basert på en førstudie. NTP (National Toxicology Program) har imidlertid strøket etylakrylat som mistenkt kreftfremkallende stoff for mennesker på grunnlag av vurdering av årsaksmekanismer.

Det tas forbehold om at kreftfremkallende effekter av etylakrylat ikke kan utelukkes, noe som bør bekreftes eller avkreftes i fremtidige studier, der også årsaksmekanismer må studeres nærmere.

Miller et. al. (1985) etablerte en NOAEL på 5 ppm (21 mg/m³) og en LOAEL på 25 ppm (100 mg/m³) for svak til moderat hyperplasi og metaplasi av neseslimhinnen i dyreforsøk. Gitt at følsomheten for irriterende effekter i nesehulen er høyere hos rotter og mus (DeSesso, 1992), anses det ikke som nødvendig å benytte en usikkerhetsfaktor for å foreslå en grense for yrkeseksponering. En 8-timers TWA på 5 ppm (21 mg/m³) er anbefalt, med en anbefalt korttidsverdi (STEL, 15 minutter) på 10 ppm (42 mg/m³), basert på en pragmatisk tilnærming av det å øke TWA OEL med en faktor på 2.



Ut fra at etylakrylat i begrenset grad er i bruk i Norge, vil det være få tekniske og økonomiske konsekvenser av mindre endringer i norm og anmerkninger for etylakrylat i forhold til dagens nivå. Manglende måledata fra EXPO og berørte virksomheter gjør det også vanskelig å kunne foreta videre tekniske og økonomiske vurderinger.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til administrativ norm baserer seg på en vurdering av toksikologiske data i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5, etter vurdering av faren for hudsensibilisering, opptak, allergi, samt mulig kreftfare på lang sikt.

Gjennomgang av dokumentasjonen viser at kritisk effekt av eksponering for etylakrylat er irritasjon slimhinner, og at det er påvist hudsensibiliserende effekter. Etylakrylat virker irriterende på hud og slimhinner i øyene og luftveiene. I tillegg til kritisk effekt kan det fortsatt ikke utelukkes også fare for kreft på lang sikt av høy eksponering.

Etylakrylat er hudsensibiliserende og enkelte studier viser faren for kreft ikke kan utelukkes. Merknad K opprettholdes inntil flere studier avkrefter faren for kreft. Dette foreslås at norm for etylakrylat opprettholdes i samsvar med dagens norm og anmerkninger, og at det innføres korttidsnorm for stoffet på grunn av dets helseskadelige effekter.

Følgende normer for etylakrylat foreslås:

Administrativ norm (8 timer): 5 ppm, 21 mg/m³

Kortidsverdi (15 min): 10 ppm, 42 mg/m³

Anmerkning: A (allergifremkallende), H (hudopptak) og K (kreftfremkallende)

8. Ny administrativ norm

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

Administrativ norm (8 timer): 5 ppm, 21 mg/m³

Kortidsverdi (15 min): 10 ppm, 42 mg/m³

Anmerkning: A (allergifremkallende), H (hudopptak) og K (kreftfremkallende)



9. Referanser

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001). Ethyl akrylate.
- Amtower, A.L., Brock, K.H., Doerr, C.L., Dearfield, K.L. Moore, M.M. (1986). Genotoxicity of three akrylate compounds in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Mutagen. Suppl.* 6, 4.
- Ashby, J., Richardson, C.R., Tinwell, H. (1989). Inactivity of ethyl akrylate in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutagenesis* 4, 283–285.
- Casse, V., Salmon-Ehr, V., Mohn, C., Kalis, B. (1998). Dépigmentation durable secondaire à des tests positifs aux dérivés des méthakrylates. *Ann. Dermatol. Venereol.* 125, 56–57.
- Ciaccio, P.J., Gicquel, E., O'Neill, P.J., Scribner, H.E., Vandenberghe, Y.L., (1998). Investigation of the positive response of ethyl akrylate in the mouse lymphoma genotoxicity assay. *Toxicol. Sci.* 46: 324–332.
- Condé-Salazar, L., Guimaraens, D., Romero, L.V. (1988). Occupational allergic contact dermatitis from anaerobic akrylic sealants. *Contact Dermatitis* 18, 129–132.
- Dearfield, K.L., Harrington-Brock, K., Doerr, C.L., Rabinowitz, J.R., Moore, M.M. (1991). Genotoxicity in mouse lymphoma cells of chemicals capable of Michael addition. *Mutagenesis* 6, 519–525.
- DeSesso J (1992) The relevance to humans of animal models for inhalation studies of cancer in the nose and upper airways. *Quality Assurance: Good Practice, Regulation and Law* Vol 2, No 3: 213-231
- Deichmann, W.B., Gerarde, H.W. (1969). *Toxicology of Drugs and Chemicals*, p75, Academic Press, New York.
- DePass, L.R., Fowler, E.H., Meckley, D.R., Weil, C.S. (1984). Dermal oncogenicity bioassays of akrylic acid, ethyl akrylate, and butyl akrylate. *J. Toxicol. Environ. Health* 14, 115–120.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1994). Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Ethyl akrylate, Vol. 6, 217–229.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2001). Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Ethyl akrylate, Vol. 16, 41–46.
- Estlander, T., Kanerva, L., Kari, O., Jolanki, R., Mölsä, K. (1996). Occupational conjunctivitis associated with type IV allergy to methakrylates. *Allergy* 51, 56–59.
- Frederick, C.B., Hazelton, G.A., Frantz, J.D., (1990). The histopathological and biochemical response of the stomach of male F344/N rats following two weeks of oral dosing with ethyl akrylate. *Toxicol. Pathol.* 18, 247–256.
- Frederick, C.B., Udinsky, J.R., Finch, L. (1994). The regional hydrolysis of ethyl akrylate to akrylic acid in the rat nasal cavity. *Toxicol. Lett.* 70, 49–56.
- Fregert, S. (1978). Allergic contact dermatitis from ethylakrylate in a window sealant. *Contact Dermatitis* 4, 56.
- Ghanayem, B.I., Maronpot, R.R. Matthews, H.B. (1985). Ethyl akrylate-induced gastric toxicity. I. Effect of single and repetitive dosing. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80, 323–335.
- Ghanayem, B.I., Maronpot, R.R. Matthews, H.B. (1986). Ethyl akrylate-induced gastric toxicity. III. Development and recovery of lesions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30, 576–583.



- Ghanayem, B.I., Burka, L.T., Matthews, H.B. (1987). Ethyl akrylate distribution, macromolecular binding, excretion, and metabolism in male Fisher 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9, 389–397.
- Ghanayem, B.I., Matthews, H.B., Maronpot, R.R. (1991). Sustainability of forestomach hyperplasia in rats treated with ethyl akrylate for 13 weeks and regression after cessation of dosing. *Toxicol. Pathol.* 19, 273–279.
- Ghanayem, B.I., Sanchez, I.M., Maronpot, R.R., Elwell, M.R., Matthews, H.B. (1993). Relationship between the time of sustained ethyl akrylate forestomach hyperplasia and carcinogenicity. *Environ. Health Perspect.* 101, Suppl 5, 277–279.
- Ghanayem, B.I., Sanchez, I.M., Matthews, H.B., Elwell, M.R. (1994). Demonstration of a temporal relationship between ethyl akrylate-induced forestomach cell proliferation and carcinogenicity. *Toxicol. Pathol.* 22, 497–509.
- Gillette, D.M., Frederick, C.B. (1993). Quantitation of an epithelial S-phase response in the rat forestomach and glandular stomach following gavage dosing with ethyl akrylate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 122, 244–257.
- Hayes, B.B., Meade, B.J. (1999). Contact sensitivity to selected akrylate compounds in B6C3F1 mice: relative potency, cross reactivity, and comparison of test methods. *Drug Chem. Toxicol.* 22, 491–506.
- IARC (1999). Ethyl akrylate. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks. Hum.*, Vol. 71, Pt 3, 1447–1457.
- 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.
- IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) (1999). Auswertung der zwischen 1989 und 1998 vom IVDK erfaßten Daten zu Ethylakrylat, 05.05.1999.
- Jagtman, B.A. (1998). Contact dermatitis from akrylates in an electrosurgical earthing plate. *Contact Dermatitis* 38, 280–281.
- Jordan, W.P. jr. (1975). Cross-sensitisation patterns in akrylate allergics. *Contact Dermatitis* 1, 13–15.
- Kanerva, L., Estlander, T., Jolanki, R. (1988). Sensitization to patch test akrylates. *Contact Dermatitis* 18, 10–15.
- Kanerva, L., Estlander, T., Jolanki, R. (1989). Allergic contact dermatitis from dental composite resins due to aromatic epoxy akrylates and aliphatic akrylates. *Contact Dermatitis* 20, 201–211.
- Kanerva, L., Estlander, T., Jolanki, R., Pekkarinen, E. (1992). Occupational pharyngitis associated with allergic patch test reactions from akrylics. *Allergy* 47, 571–573.
- Kanerva, L., Jolanki, R., Estlander, T. (1993). Accidental occupational sensitization caused by methyl akrylate. *Eur. J. Dermatol.* 3, 195–198.
- Kanerva, L., Estlander, T., Jolanki, R. (1996a). False negative patch test reaction caused by testing with dental composite akrylic resin. *Int. J. Dermatol.* 35, 189–192.
- Kanerva, L., Lauerma, A., Estlander, T., Alanko, K., Henriks-Eckerman, M.-L., Jolanki, R. (1996b). Occupational allergic contact dermatitis caused by photobonded sculptured nails and a review of (meth)akrylates in nail cosmetics. *Am. J. Contact Dermatitis* 7, 109–115.
- Kanerva, L., Estlander, T., Jolanki, R. (1997). 10 years of patch testing with the (meth)akrylate series. *Contact Dermatitis* 37, 255–258.



- Kanerva, L., Mikola, H., Henriks-Eckerman, M.-L., Jolanki, R., Estlander, T. (1998). Fingertip paresthesia and occupational allergic contact dermatitis caused by akrylics in a dental nurse. *Contact Dermatitis* 38, 114–116.
- Kiec-Swierczynska, M. (1996). Occupational allergic contact dermatitis due to akrylates in Lodz. *Contact Dermatitis* 34, 419–422.
- Klecak, G. (1985). The Freund's complete adjuvant test and the open epicutaneous test. *Curr. Probl. Dermatol.* 14, 152–171.
- Kligerman, A.D., Atwater A.L., Bryant, M.F., Erexson, G.L., Kwanyuen, P., Dearfield, K.L. (1991). Cytogenetic studies of ethyl akrylate using C57BL/6 mice. *Mutagenesis* 6, 137–141.
- Koppula, S.V., Fellman, J.H., Storrs, F.J. (1995). Screening allergens for akrylate dermatitis associated with artificial nails. *Am. J. Contact Dermatitis* 6, 78–85.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C., Caspary, W.J. (1988). Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 12, 85–154.
- Miller, R.R., Young, J.T., Kociba, R.J., Keyes, D.G., Bodner, K.M., Calhoun, L.L. Ayres, J.A. (1985). Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled ethyl akrylate in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Chem. Toxicol.* 8, 1–42.
- Miranda-Romero, A., Martínez, M., Sanchez-Sambucety, P., Aragoneses, H., Munoz, C.M. Garcia (1998). Allergic contact dermatitis from the akrylic adhesive of a surgical earthing plate. *Contact Dermatitis* 38, 279–280.
- Moore, M.M., Amtower, A., Doerr, C.L., Brock, K.H., Dearfield, K.L. (1988). Genotoxicity of akrylic acid, methyl akrylate, ethyl akrylate, methyl methakrylate, and ethyl methakrylate 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.
- Morimoto, K., Tsuji, K., Osawa, R., Takahashi, A. (1990). DNA damage test in forestomach squamous epithelium of F344 rat following oral administration of ethyl akrylate. *Eisei Shikenjo Hokoku* 108: 125–128.
- Murray, J.S., Miller, R.R., Deacon, M.M., Handley, T.R., Hayes, W.C., Rao, K.S., John, J.A. (1981). Teratological evaluation of inhaled ethyl akrylate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60, 106–111.
- NTP (National Toxicology Program) (1986). Carcinogenesis studies of ethyl akrylate in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 259, NIH Publication No. 87-2515, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institute of Health, Research Triangle Park, NC, USA
- Opdyke, D.L.J. (1975). Ethyl akrylate. *Fd. Cosm. Toxicol. suppl.* 13, 801-802.
- Parsons, R.D., Baldwin, R.C. (1981). Delayed contact hypersensitivity of guinea pigs to ethyl akrylate. *Toxicologist* 1, 17.



- Potokar, M., Grundler, O.J., Heusener, A., Jung, R., Mürmann, P., Schöbel, C., Suberg, H. Zechel, H.K. (1985). Studies on the design of animal tests for the corrosiveness of industrial chemicals. *Fd.Chem. Toxicol.* 23, 615–617.
- Przybojewska, B., Dziubaltowska, E and Kowalski, Z. (1984). Genotoxic effects of ethyl akrylate and methyl akrylate in the mouse evaluated by the micronucleus test. *Mutat. Res.* 135, 189–191.
- Rustemeyer, T., Frosch, P.J. (1996). Occupational skin diseases in dental laboratory technicians. (I). Clinical picture and causative factors. *Contact Dermatitis* 34, 125–133.
- Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Gallissot, F., Protois, J.C., Peltier, A., Fabries, J.F. (1999). Relative developmental toxicities of akrylates in rats following inhalation exposure. *Toxicol Sci* 48, 240–254.
- Schnuch, A., Uter, W., Geier, J., Frosch, P.J., Rustemeyer, T. (1998). Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* 78, 358–363.
- Stott, W.T., McKenna, M.J. (1984). The comparative absorption and excretion of chemical vapors by the upper, lower, and intact respiratory tract of rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4(4), 594–602.
- Tice, R.R., Nylander-French, L.A., French, J.E (1997). Absence of systemic in vivo genotoxicity after dermal exposure to ethyl akrylate and tripropylene glycol diakrylate in Tg.AC (v-Ha-ras) mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 29, 240–249.
- Tuček, M., Tenglerova, J., Kollarova, B., Kvasnickova, M., Maxa, K., Mohyluk, I., Svandova, E., Topolcan, O., Vlasak, Z., Cikrt, M. (2002). Effect of akrylate chemistry on human health. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, Suppl 1, 67–72.
- Tucker, S.C., Beck, M.H. (1999). A 15-year study of patch testing to (meth)akrylates. *Contact Dermatitis* 40, 278–279.
- van der Walle, H.B., Klecak, G., Geleick, H., Bensink, T. (1982). Sensitizing potential of 14 mono (meth) akrylates in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 8, 223–235.
- Walker, A.M., Cohen, A.J., Loughlin, J.E., Rothman, K.J., DeFonso, L.R. (1991). Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethyl akrylate and methyl methakrylate. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 7–19.

Vedlegg:

Kommentarer gitt av STAMI etter høring:

Relatert til anmerkning (K) for kreftfremkallende egenskap, er det nylig publisert en evaluering av stoffets kreftfremkallende egenskap og mulig virkningsmekanisme. Jf referanse nedenfor.

Referanse: *Williams og Iatropoulos: Evaluation of potential human carcinogenicity of the synthetic monomer ethyl acrylate. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2009; 53:6-15.*