

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for *n*-heksan

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 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	5
Vurdering	6
Kommentarer fra STAMI.....	6
5. Bruk og eksponering	7
5.1 Data fra produktregisteret.....	7
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	7
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	8
6. Vurdering	8
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	9
8. Ny administrativ norm	10
9. Referanser.....	11

1. Stoffets identitet

Navn:	n-heksan
Synonymer:	heksan
CAS-nr:	110-54-3
EINECS-nr:	203-777-6
EEC-nr	601-037-00-0

2. Grenseverdier

2.1 Norsk administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for n-heksan: 25 ppm, 90,0 mg/m³. Anmerkning R, reproduksjonstoksisk.

2.2 Grenseverdi fra EU:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):
20 ppm, 72 mg/m³

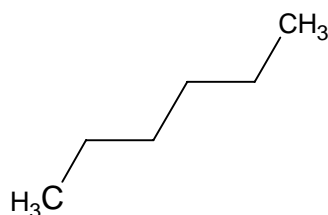
2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/ Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning/ kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (April 2005)	8 timersverdi: 25 ppm, 90 mg/m ³	
Sverige	AFS 2005:17	8 timersverdi: 25 ppm, 90 mg/m ³ Korttidsverdi: 50 ppm, 180 mg/m ³	år 1989
Finland	HTP-värden 2005	8 timersverdi: 20 ppm, 72 mg/m ³ ,	år 2005 H
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits	8 timersverdi: 20 ppm, 72 mg/m ³ ,	
Nederland	MAC-waarden 2007	8 timersverdi: 72 mg/m ³ Korttidsverdi: 144 mg/m ³	DFG, Y
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Mars 2007)	8 timersverdi: 50 ppm, 180 mg/m ³	
MAK	MAK (DFG; 2006)	8 timersverdi: 50 ppm, 180 mg/m ³ ,	skin, C, Peak: II (8)

NIOSH	NIOSH Recommended Exposure Limits, RELs NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards	8 timersverdi: 50 ppm, 180 mg/m ³	
OSHA	OSHA Permissible Exposure Limits, PELs Title 29, Code of Federal Regulations, TABLE Z-1, Z-2 and Z-3	8 timersverdi: 500 ppm, 1800 mg/m ³	
ACGIH	2007 TLVs® and BEIs® ACGIHs® Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances	8 timersverdi: 50 ppm, 176 mg/m ³ ,	skin, BEI. EPAII

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt: 86,1
 Kjemisk formel: C₆H₁₄
 Molekylstruktur:



Fysisk tilstand: fargeløs veske romtemperatur og 1 atm trykk.
 Kokepunkt: 68,7 °C
 Smeltepunkt: -95 °C
 Tetthet:
 Damptrykk: 20 kPa ved 25 °C
 Log K_{ow} :
 Løselighet i vann:
 Luktterskel:
 Omregningsfaktor: 3,58 mg/m³ = 1ppm (20 °C, 101 kPa):

4. Toksikologiske data og helseeffekter

I dyreforsøk absorberes *n*-heksan raskt gjennom lungene og blir fordelt i kroppen. Det er funnet spesielt høye nivåer i perifere nerver. Hudopptaket er funnet å være begrenset, men kan økes av andre løsemidler.

Hos mennesker taes *n*-heksan langsomt opp gjennom lunge og svært langsomt gjennom hud. Hovedmetabolitten er 2,5-heksandion som er påvist både i blod og urin fra arbeidere som er yrkeseksponert for *n*-heksan. 2,5-Heksandion er antatt å være metabolitten som er ansvarlig for de toksiske effektene som en finner i testis og i nervesystemet.

n-Heksan har lav akutt toksisitet, LC50 (1 time) er 77.000 ppm (276.000 mg/m³). SCOEL anfører kritisk effekt for *n*-heksan til å være effekter på testikler og nerver. Etter eksponering av rotter for 5.000 ppm ble det funnet testikkel effekter som var reversible etter en enkel eksponering, men irreversible etter 2 ukers eksponering.

Nevrotoksisiteten er karakterisert klinisk med svekket kraft i bakben (dyreforsøk), senere effekt er lammelse. Rotter eksponert for 500 ppm *n*-heksan fikk aksonsvelving i tibia nerven etter 2 måneder som videre førte til uttalt degenerasjon og tap av aksoner i underekstremitetene. Ingen effekter ble sett ved 125 ppm. Nyere data viser sentralnervesystemeffekter i dyreforsøk og effekten av metabolitten 2,5-heksandion er lik for CNS og PNS effekter.

SCOEL anfører at det karsinogene potensial til *n*-heksan ikke er tilfredsstillende undersøkt og har ikke presentert data som klart viser kreftfremkallende effekt. Det ble ikke funnet statistisk signifikante resultater som viser embryotoksisitet eller teratogenisitet i rotter eksponert for 1000 ppm. Humane undersøkelser viser at *n*-heksan er en svak irritant. Det er ikke beskrevet undersøkelser med funn av hud sensibilisering.

Det foreligger mange studier med yrkeseksponering fra 50 – 100 ppm for *n*-heksan som viser en sammenheng mellom eksponering og forekomst av perifere nerveskader (NIOSH, 1981; 1983; Mutti *et al.*, 1982; Lida, 1982; Sanagi *et al.*, 1980). Flere av studiene har ikke tilstrekkelig med data til å sette terskel grenser. Governa *et al.* (1987) fant en statistisk signifikant korrelasjon mellom effekt (elektronevromyografiske endringer) og konsentrasjonen av 2,5-heksandion i urinprøver tatt etter skift.

Governa og medarbeidere konkluderte med at i urinprøver med mer enn 7,5 mg 2,5-heksandion/l fant de signifikante elektronevromyografiske effekter som de beskrev som unormale. SCOEL beskriver også at 7,5 mg 2,5-heksandion/l tilsvarer 8 timers eksponering for omkring 70 ppm (250 mg/m³) (ACGIH (1993)).

Vurdering

SCOEL har benyttet studien til Governa *et al.* (1987) til å sette kritisk effekt og dermed satt perifer nerveskade som kritisk effekt. Konsentrasjoner av 2,5-heksandion høyere enn 7,5 mg/l i urin samlet etter arbeidsskiftet ble benyttet som grense for effekt. Basert på data fra ACGIH (1993) tilsvarer dette omkring 70 ppm (250 mg/m³). Disse dataene er sammenholdt med andre lignende undersøkelser der en finner elektrofysiologiske effekter etter eksponering for 50 – 100 ppm (179 – 358 mg/m³) *n*-heksan (NIOSH, 1981; 1983; Mutti *et al.*, 1982; Lida, 1982; Sanagi *et al.*, 1980). SCOEL betrakter 70 ppm (250 mg/m³) som en LOAEL for effekter på perifere nerver. Det ble benyttet en usikkerhetsfaktor på 2 og SCOELs system for foretrukne verdier ble benyttet for setting av grenseverdien.

Ingen korttidsgrenseverdi (STEL) eller hudnotasjon ble funnet påkrevd av SCOEL.

Kommentarer fra STAMI

STAMI har hatt tilgang den vitenskapelige artikkelen som er benyttet av SCOEL til å sette grenseverdien.

5. Bruk og eksponering

5.1 Data fra produktregisteret

n-heksan brukes i hovedsak som løsnings- og ekstraksjonsmiddel og finnes blant annet i bensin, lim og lakkprodukter.

Data fra Produktregisteret (2005) viser at n-heksan inngår i 54 deklarasjoner, med til sammen 385 974 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter n-heksan inngår ut over det som er gitt i tabellene under.

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer hvor n-heksan benyttes.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		385 974
23	Utvinning av råolje og naturgass	79 920
24	Produksjon av basisplast	1886
25	Produksjon av gummiprodukter ellers	13
73	Forskning og utviklingsarbeid	2

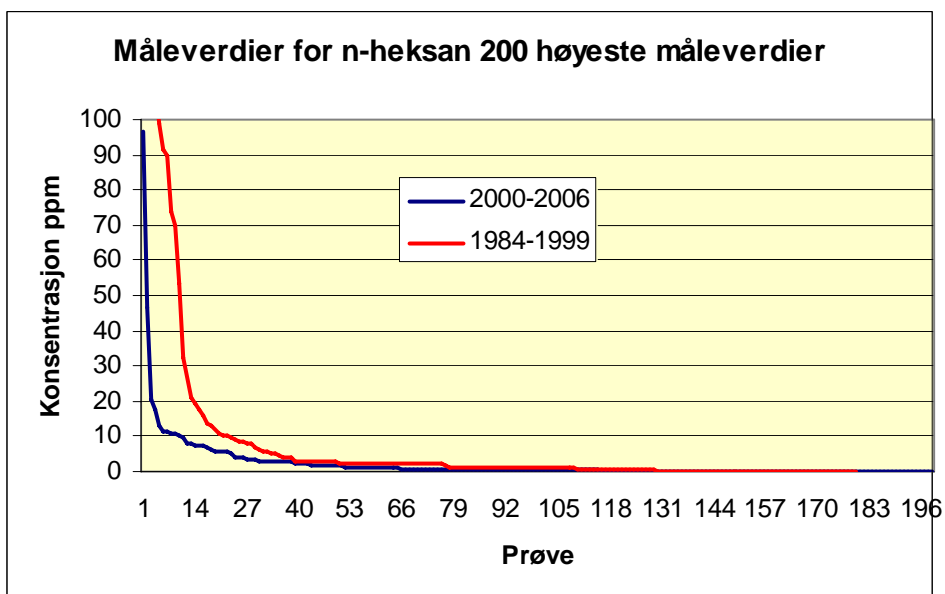
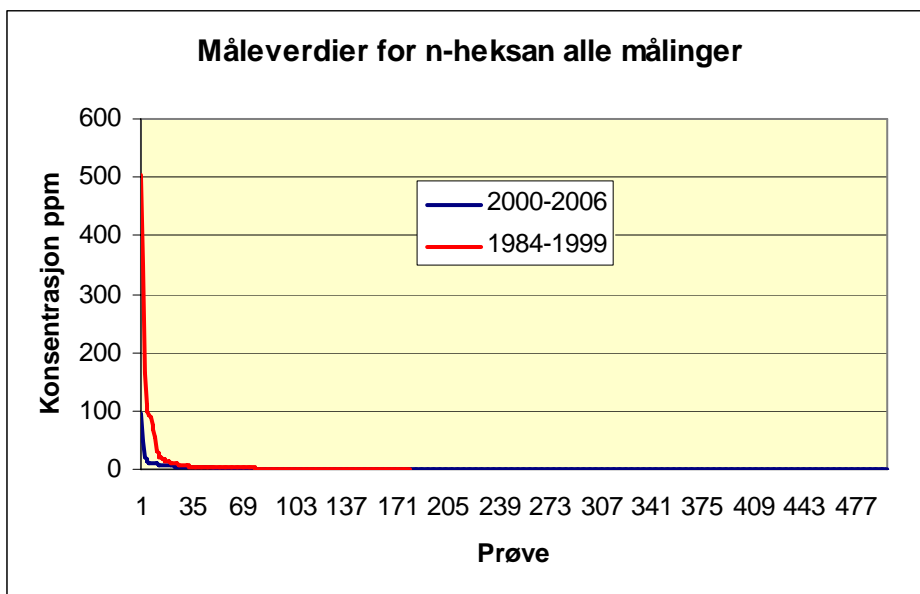
Tabell 5.1.2 Oversikt over produkttyper som inneholder n-heksan.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		1 253 174
O05010	Råolje/gass	335 853
L05100	Reagenser	2

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

Vi har fått tilsendt måledokumentasjon for n-heksan fra STAMIs database EXPO (2007), men vi har ikke fått tilgang til måledokumentasjon fra berørte bedrifter. Til sammen har vi fått i overkant av 600 måleresultater, der hovedmengden skriver seg fra bransjene: utvinning av rå olje og naturgass, produksjon av raffinerte petroleumsprodukter og engroshandel med drivstoff og brensel.

Under vises to kurver, der den øverste viser måleverdiene for alle de rundt 600 målingene, mens den siste viser måleverdiene for de 200 målingene som hadde de høyeste måleverdiene. Vi ser at måletalene er blitt lavere fra 1984 og fram til i dag, og at det kun er 9 av disse som ligger over dagens administrative norm (verdier mellom 20,6 og 99,1).



5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør	Gasskromatografi.	NIOSH metode 1500 eller OSHA metode 07

Det er ikke utarbeidet noen metode for å måle n-heksan med direktevisende utstyr.

6. Vurdering

SCOEL setter kritisk effekt ved eksponering for n-heksan som perifer nerveskade og testikkelskader.

I dyreforsøk absorberes n-heksan raskt gjennom lungene og fordeles i kroppen. Det er funnet spesielt høye nivåer i perifere nerver. Hudopptaket er begrenset, men kan økes ved samtidig eksponering for andre løsemidler.

Hos mennesker tas n-heksan langsomt opp gjennom lunge og svært langsomt gjennom hud. Hovedmetabolitten er 2,5-heksandion kan påvises både i blod og urin fra arbeidere som er yrkeseksponert for n-heksan, og antas å være metabolitten som er ansvarlig for de toksiske effektene en finner i testis og i nervesystemet.

Rotter eksponert for 500 ppm n-heksan fikk aksonsvelving i tibia-nerven etter 2 måneder, noe som videre førte til uttalt degenerasjon og tap av aksoner i underekstremitetene. Ingen effekter ble sett ved 125 ppm. Nyere data viser sentralnervesystemeffekter i dyreforsøk og effekten av metabolitten 2,5-heksandion er lik for CNS- og PNS effekter. Etter eksponering av rotter for 5.000 ppm ble det funnet testikkel effekter som var reversible etter én enkel eksponering, men irreversible etter 2 ukers eksponering.

Det finnes mange studier med yrkeseksponering fra 50–100 ppm for n-heksan som viser en sammenheng mellom eksponering og forekomst av perifere nerveskader (NIOSH, 1981; 1983; Mutti *et al.*, 1982; Lida, 1982; Sanagi *et al.*, 1980). Flere av studiene har ikke tilstrekkelig med data til å sette terskelgrenser.

Governa *et al.* (1987) fant en statistisk signifikant korrelasjon mellom effekt (elektronevromyografiske endringer) og konsentrasjonen av 2,5-heksandion i urinprøver tatt etter skift.

I urinprøver med mer enn 7,5 mg 2,5-heksandion/l fant de signifikante elektronevromyografiske effekter som de beskrev som unormale.

SCOEL har benyttet studien til Governa *et al.* (1987) til å sette kritisk effekt og dermed satt perifer nerveskade som kritisk effekt. Konsentrasjoner av 2,5-heksandion høyere enn 7,5 mg/l i urin samlet etter arbeidsskiftet ble benyttet som grense for effekt. Basert på data fra ACGIH (1993) tilsvarer dette omkring 70 ppm som settes som LOAEL for effekter på perifere nerver. Det ble benyttet en usikkerhetsfaktor på 2 og SCOELs system for foretrukne verdier ble benyttet for setting av grenseverdien.

Forslaget til administrativ norm baserer seg delvis på vurderingen av de toksikologiske dataene der SCOEL foreslår en 8-timersverdi på 20 ppm, 72 mg/m³, men også på de måledataene vi har fått fra STAMI. Vi har data fra rundt 600 målinger, og disse igjen er utført både i ulike bransjer og ved ulike arbeidsoperasjoner. Måleverdiene er så vidt lave at vi har grunn til å tro at det ikke skulle kunne overholdes i industrien. På bakgrunn av at SCOEL anfører skader på testiklene som en av de to kritiske effektene, ønsker vi å beholde R-anmerkningen selv om dette ikke gjøres i forslaget fra SCOEL. Dette er skader som sees ved gjentatte eksponeringer hos rotte, og noe vi ønsker å beholde til det ev. kan tilbakevise at dette er en av effektene hos menneske

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Ut fra den foreliggende dokumentasjon foreslår vi følgende administrative norm for n-heksan:

8 timersverdi: 20 ppm, 72 mg/m³, med anmerkningen R (reproduksjonstoksisk).

8. Ny administrativ norm

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

20 ppm, 72 mg/m³, med anmerkningen R (reproduksjonstoksisk).

9. Referanser

ACGIH (1993), Documentation of BEI.

Governa, M., Calisti, R., Coppa, G., Tagliavento, G., Colombi, A. and Troni, W. (1987), 'Urinary excretion of 2,5-hexanedione and peripheral polyneuropathies in workers exposed to hexane', *J. Toxicol. Environ. Health*, 20, pp. 219-228.

Lida, M. (1982), 'Neurophysiological studies of n-hexane polyneuropathy in the sandal factory', *Electroenceph. Clin. Neuroph.*, 36 (suppl.), pp. 671-681.

Mutti A., Cavatorta, A., Lucertini, S., Arfini, G., Falzoi, M. and Franchini, I. (1982), 'Neurophysiological changes in workers exposed to organic solvent in a shoe factory', *Scand. J. Work Environ. Health*, 8 (suppl. 1), pp. 136-141.

NIOSH (1981), Health hazard evaluation report, Cincinnati, Ohio, National Institute for Occupational Safety and Health (HHE 80-040-860).

NIOSH (1983), Health hazard evaluation report, Cincinnati, Ohio, National Institute for Occupational Safety and Health (HETA 80-256-1386).

Sanagi, S., Seki, Y., Sugimoto, K. and Hirata, M. (1980), 'Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level', *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 47, pp. 69-79.