



Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

Metylmetakrylat ($\text{CH}_2=\text{CCH}_3\text{COOCH}_3$)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for metylmetakrylat ($\text{CH}_2=\text{CCH}_3\text{COOCH}_3$).

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 metylmetakrylat ($\text{CH}_2=\text{CCH}_3\text{COOCH}_3$).



Innhold

Innhold	3
Forord	5
Innledning	6
1. Stoffets identitet	6
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	8
3. Fysikalske og kjemiske data	9
4. Toksikologiske data og helseeffekter	10
4.1. Toksikokinetikk	10
4.1.1. Opptak og distribusjon	10
4.1.2. Transport og metabolisme	10
4.1.3. Utskillelse	11
4.2. Toksikodynamikk	11
4.2.1. Akutt toksisitet	11
4.2.2. Irritativ effekt på hud, øye slimhinner og luftveier generelt	11
4.2.4. Effekt i luftveier av langvarig påvirkning	12
4.2.5. Genotoksisk effekt	13
4.2.8. Kreftfremkallende effekt	13
4.2.9. Reproduksjonsskadelig effekt	14
4.3. Anbefalinger fra SCOEL	14
4.4. Kommentarer fra TEAN	15
5. Bruk og eksponering	16
5.1. Opplysning fra Produktregistret	16
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	18
5.3. Prøvetakings- og analysemetode	19
6. Vurdering	20
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	22



8. Ny administrativ norm	23
9. Referanser	24



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

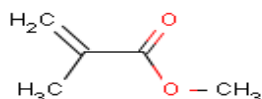
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for metylmetakrylat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet.

1. Stoffets identitet

Metylmetakrylat, strukturformel, synonymer av stoffets navn, Iupac navn (nomenklatur), stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), og i European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.), samt indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS, er gitt i tabell 1 nedenfor. Strukturformel for metylmetakrylat vises i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet

Navn	METYLMETAKRYLAT
Synonymer	Metakrylsyre metylester, Metyl 2-metyl- 2-propenoat, 2-metyl- 2-propensyre metylester
Iupac - navn	2-metyl- 2-propensyre, metylester
CAS-nr.	80-62-6
EC-nr.	201-297-1
Indeks-nr.	607-035-00-6



Figur 1. Strukturformel for metylmetakrylat.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for metylmetakrylat (fra 1990) er: 25 ppm, 100 mg/m³ med anmerkning H (Hudopptak) og A (Allergi).

2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 50 ppm, 200 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 100 ppm, mg/m³ som korttidsverdi.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

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

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

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	AFS 2005:17 ¹	8 timers verdi: 50 ppm, 200 mg/m ³ Korttidsverdi: 150 ppm, 600 mg/m ³	8-timers TWA 15-min STEL Anmerkning: H (hud) og S (sensibiliserende)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 ²	8 timers verdi: 25 ppm, 102 mg/m ³	Anmerkning: H (hud)
Finland	HTP-värden 2007 ³	8 timers verdi: 10 ppm, 42 mg/m ³ Korttidsverdi: 50 ppm, 210 mg/m ³	8-timer TWA 15-min STEL R-setninger: 11-37/38- 43.
Storbritannia	EH40 ⁴	8 timers verdi: 50 ppm, 208 mg/m ³ Korttidsverdi: 100 ppm, 416 mg/m ³	8-timer TWA R-setninger: R11, 37/38, 43
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	40 mg/m ³	-

ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010 ⁶	8 timers verdi: 50 ppm, 205 mg/m ³ Korttidsverdi 100 ppm, 410 mg/m ³	8-timer TWA Anmerkning: SEN
NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010 ⁶	8 timers verdi: 100 ppm, 410 mg/m ³	8-timer TWA
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010 ⁷	8 timers verdi: 50 ppm, 210 mg/m ³	Anmerkning: Sh, Fare for hudsensibilisering Graviditet risikogruppe: C
Tyskland, Myndighetene	German Federal Institute for Occupational Safety and Health (bauA), 05/2010 ⁸	8 timers verdi: 50 ppm, 210 mg/m ³	EU, Overskridelsesfaktor 2(I)

¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og h lsov rdsministeriet, HTP-v rden, Koncentrationer som befunnits skadlige, 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

Metylmetakrylat har f lgende fareklassifisering F; R11, Meget brannfarlig; Xi; R37/38, Irriterende, irriterer luftveiene og huden, R43kan gi allergi ved hudkontakt.



3. Fysikalske og kjemiske data

Det vises til tabell 3 nedenfor for fysikalske og kjemiske data for metylmetakrylat.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for metylmetakrylat

Parameter	Verdi	Kommentarer
Kjemisk formel	$\text{CH}_2=\text{CCH}_3\text{COOCH}_3$	
Molekylvekt	100,13	
Fysisk tilstand ved normaltemperatur og trykk	En fargeløs væske med en karakteristisk fruktaktig lukt.	Noe løselig i vann og blandbar med de fleste organiske løsemidlene.
Smeltepunkt (°C)	-48	
Kokepunkt (°C ved 760 mmHg)	100	Polymerisering er også sannsynlig
Tetthet (kg/m^3 , 20 °C)	0,9836	
Damptrykk mmHg*	40	
Damptetthet	1,09 (luft=1)	
Løselighet i vann(g/L,20 °C)	Ca 16	
Fordelingskoeffisient (Octanol: water) g/L, 20 °C	1,38	
Flammepunkt (°C)	10 (lukket beholder)	
Selvantennelsepunkt (°C)	430	
Brennbarhet	Svært brennbar	
Eksplosivitetsgrense (i luft)	Ikke eksplosiv	
Oksiderende egenskaper	Ingen oksiderende egenskaper	
Omregningsfaktor	1 ppm = 4,10 mg/m^3 ved 25 °C	

*ved 25.5 °C



4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

Det finnes mange studier som omhandler toksikokinetikk av MMA både i forsøksdyr og mennesker. Toksikokinetisk profil av metylmetakrylat (MMA) er kvalitativt sett svært lik mellom artene.

4.1.1. Opptak og distribusjon

Forsøksdyrstudier har vist at MMA absorberes raskt og nesten fullstendig (~97%) over i blodstrømmen etter oralt inntak (Bratt og Hathway, 1977; Bereznowsky, 1995). En studie med rotter har vist at 10-20 % av inhalerte MMA-damp blir deponert i øvre luftveier. Tilgjengelige forsøksdata og estimater indikerer at ved inhalasjon vil en stor del av MMA dosen passere raskt over til epitellaget langs luftveiene (Morris, 1992; Raje et al, 1985). I en in vitro absorpsjon studie utført med hudpreparat (epidermis) fra menneske, er det vist at det er forholdsvis lav absorpsjon av MMA gjennom huden, selv om omfanget av absorpsjon økte klart under forlengede perioder med okklusjon (Ward & Heylings, 1993).

4.1.2. Transport og metabolisme

I studier med gnagere er det vist at nasalepitelet (spesielt luktregionen) er et viktig målorgan for toksisitet ved eksponering for MMA i luft (se nedenfor). Det har blitt vist at toksisiteten i dette området henger sammen med lokal metabolisme av MMA ved karboksylestaser, hvor det blir dannet metakrylsyre (Mainwaring et al, 2001).

In vitro undersøkelser av morfologisk sett normale prøver av menneskelig nasalepitel, tatt fra 5 forskjellige individer under kraniefacial kirurgi, har vist at karboksylesterase-aktiviteten (V_{max}), er mye lavere enn for tilsvarende vev fra rotte. I luktområdet var karboksylesterase-aktiviteten 13 ganger lavere i prøver fra mennesker enn i prøver fra rotter, og i luftveisregionen var den 6 ganger lavere i prøvene fra mennesker enn i prøvene fra rotter. En annen forskjell finnes i fordelingen av karboksylestaser, som i menneskelig nasalepitel i stor grad er spredt, mens hos rotter er aktiviteten konsentrert i olfaktorisk submukosa og i Bowman's kjertler (Mainwaring et. al, 2001). Dette er en meget viktig observasjon for å forstå den toksiske profilen av MMA (se nedenfor).

Andersen og medarbeidere (2002) brukte data fra Mainwaring et. al. (2001) for å utvikle en fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK) modell for dosimetri av metakrylsyre i nasalt vev etter eksponering for MMA. Det ble estimert at, for en gitt eksponering for luftbåren MMA, kan konsentrasjonen av metakrylsyre i nasale luktepitel være 3 ganger lavere hos mennesker sammenlignet med rotter, dersom fordelingen av esterasen hos mennesker er lik fordelingen av esterasen hos rotter, mens konsentrasjonen vil være 8 ganger lavere i menneskelige vev hvis det blir tatt hensyn til at, i motsetning til rotter, er de menneskelige esterasene jevnt fordelt i hele epitellaget. Tidligere modellforsøk for MMA konsentrasjoner i området 1-400 ppm, estimerte en "dosimetric adjustment factor" mellom 2.4 og 4.76, med en lavere metakrylsyre konsentrasjon i humant nasalepitel enn i rotter, (Andersen & Sarapagani, 1999, 2001; Bogdanffy et. al., 1998).

Videre metabolisme av absorbert MMA fører metabolittene inn i kroppens normale biokjemiske reaksjonsveier (trikarboksylsyre syklusen).



4.1.3. Utskillelse

I studier med radiomerking, ble det funnet at 65 % av oralt inntatt MMA ble utåndet som CO₂ innen 2 timer, og 76-88 % innen 10 dager. Resterende radioaktivitet ble utskilt i urinen, med en liten andel i ekskrementene (Bratt & Hathway, 1977). På grunn av den raske metabolismen og utskillelsen er det usannsynlig at MMA vil akkumuleres i vev.

4.2. Toksikodynamikk

4.2.1. Akutt toksisitet

Det finnes ingen relevante humane data. Eksperimentelle studier i dyr har vist at MMA har lav dødelighet som følge av akutt eksponering gjennom alle tre eksponeringsveier med oral og dermal LD₅₀ høyere enn 5000 mg/ kg og LC₅₀ cirka 5000-16 000 ppm etter 2-4 timers inhalasjon (Spealman et. al., 1945; Deichman, 1941; Laurentius et. al., 1974; Schwach & Hofer, 1978; Röhm & Haas, 1982; NTP 1986; Tansy et. al., 1980).

Det er allikevel viktig å ha fokus på den toksiske effekten av luftbåren MMA på nasalepotelet, og i denne forbindelse ble nasale lesjoner (karakterisert ved degenerasjon eller atrofi spesifikt i olfaktorisk område av nasalepotelet) observert i rotter ved akutt eksponering for 200 ppm i 6 timer (Mainwaring et. al., 2001).

4.2.2. Irritativ effekt på hud, øye slimhinner og luftveier generelt

Basert på data både fra forsøksdyr og mennesker, er det kjent at flytende metylmetakrylat kan forårsake en viss irritasjon i både hud og øyene ved direkte kontakt (ESR, 2002). Noen tilfeller av øyeirritasjon har blitt rapportert hos mennesker i forbindelse med eksponering for MMA-damp.

En klar doserespons kurve for denne effekten har ikke blitt funnet, selv om terskel konsentrasjonen ser ut til å ligge over 100 ppm. Også symptomer på sensorisk irritasjon i øvre luftveier har blitt meldt av arbeidere utsatt for luftbåren MMA. Som for øyeirritasjon, er terskelen for sensorisk irritasjon av luftveien ikke blitt pålitelig fastsatt, men synes å være over 100 ppm (Pausch et al, 1994; ESR, 2002).

Sensibilisering:

MMA er klart en hudsensibilisator. Det er tallrike rapporteringer om hudsensibilisering av MMA i visse arbeidssituasjoner, hvor vanlig praksis var hyppig og langvarig ubeskyttet hudkontakt med monomerholdig preparater. Enkelte tilfeller av hud sensibilisering er også rapportert i noen medisinske og kosmetiske anvendelser ESR, 2002. Tilgjengelige data på forsøksdyr indikerer også at MMA er hud sensibilisator, med positive resultater funnet i godt utførte marsvin maximerings-tester (ESR, 2002).

Det har vært et fåtall rapporterte tilfeller av astmatiske reaksjoner forbundet med arbeidsrelatert eksponering for MMA (eg Andrews et al 1979; Lozewicz et al, 1985; Pickering et al, 1986; Reynaud-Gaubert et al, 1986; Savonius et al, 1993; Pickering et al, 1993). Imidlertid, er MMA en klar sensorisk irritant i luftveiene og i de fleste av disse tilfellene har "astmatiske" respiratoriske responser blitt knyttet til høye, forbigående konsentrasjoner av MMA, som kan ha resultert i respiratorisk irritasjon hos individer med normal luftveis responsivitet, eller muligens i noen tilfeller med pre-eksisterende hyperreaktive luftveier. Det er også andre forhold som kan forstyrre tolkningen av de rapporterte erfaringene for noen av disse tilfellene. Sett under ett, finnes det ingen overbevisende holdepunkter for at metylmetakrylat i betydelig grad induserer astma hos mennesker (ESR, 2002; HSE, 1997; Pickering et al, 1993; Pausch et al, 1994).



4.2.4. Effekt i luftveier av langvarig påvirkning

I inhalasjonsstudier i rotter og mus med gjentatte doseringer, er det vist at luftveiene, hovedsakelig luktepitel i nesegangene er det viktigste målorganet.

I en 2-års inhalasjonsstudie med rotter, ble NOAEL funnet ved 25 ppm (Rohm og Haas, 1979; Lomax, 1992). Ved 100 ppm ble "minimale til små" endringer observert i det nasale luktepitelet (epitelcelle degenerering/atrofi og erstatning av skadet celler med cilieceller, basalcelle hyperplasi, og betennelse i olfaktorisk mukosa/submukosa). Ved 400 ppm ble disse endringene mer uttalte i luktregionen samt i den respiratoriske regionen av nasalepitelet.

Andre inhalasjonsstudier med rotter og mus med gjentatte eksponeringer fra 11 dager til 2 år, har vist nasale lukt- epitel-skader som oppstår ved MMA-konsentrasjoner på flere hundre ppm (NTP, 1986; ESR, 2002).

Disse studiene har ikke klart å gi overbevisende holdepunkter for systemisk toksisitet som følge av gjentatt inhalasjon av MMA. Ingen klare toksiske effekter ble sett i hamstere og hunder ved gjentatte eksponeringer for 100 eller 400 ppm (hamster) MMA, selv om grundigheten i undersøkelsen av det nasale epitelet er uklar (Smith et al, 1979).

Når det gjelder effekter av gjentatt eksponeringer ved inhalasjon hos mennesker, har flere studier forsøkt å karakterisere effektene av gjentatt eksponering for MMA på arbeidsplassen. De mest informative studiene blir kort sammenfattet her. Hovedfokuset for disse studiene har vært respiratorisk helse.

I et tverrsnittstudie utført i Storbritannia, ble arbeidere på tre fabrikker som produserer poly-MMA plater undersøkt (Pickering et al, 1993). Basert på stasjonære arbeidsplassmålinger, ble arbeiderne fordelt i tre eksponeringsnivåer: lav (< 1 ppm 8-hr TWA), medium (5 ppm 8-hr TWA) og høy (20 ppm 8-hr TWA). Det ble antatt at fordelingen av personlige eksponeringer ved denne fabrikken ville være tilsvarende et studie av Pausch et al, 1994 (se nedenfor), noe som indikerer at en betydelig andel av arbeiderne ville ha vært eksponert for en gjennomsnittlig konsentrasjon på 50 ppm (8h TWA). I tillegg rapporterte en betydelig andel av arbeiderne om daglige eksponeringer for forbigående høye nivåer av MMA som resultat av "celle utbrudd" eller søl/spill. Slike hendelser har blitt vist å resultere i midlertidige eksponeringstopper på flere hundre ppm (opp til 500 ppm)

Resultatene viste en viss overvekt av respiratoriske symptomer blant arbeidsstyrken uten indikasjoner på en eksponering-respons sammenheng. Resultatene av spirometer tester viste ingen eksponeringsrelaterte endringer og alle avvik fra forventet verdi var for små til å være av funksjonell betydning. Det var altså ingen signifikante respiratoriske helseeffekter i denne arbeidsstokken, hvor en betydelig andel i gjennomsnitt antas å ha blitt eksponert for cirka 50 ppm 8h TWA.

I en annen undersøkelse av arbeidstakere, ble det benyttet spørreskjema sammen med visuell undersøkelse av nesehulen over en 2-års periode på 211 arbeidere ved en poly-MMA plate produksjonsfabrikk i Tyskland (Pausch et al, 1994). Arbeidsplassområder ble klassifisert som følgende 8h TWA eksponerings-områder (geometrisk middel): 3-10 ppm (7 mennesker), 10-20 ppm (128 mennesker), 20-30 ppm (20 mennesker) og 30-40 ppm MMA (56 mennesker). Omtrent en-tredjedel av målingene i den høye eksponeringskategorien overskred 40 ppm (inntil 50 ppm; og var over 50 ppm i 15 % av tilfellene).

Et lite antall av arbeiderne rapporterte om ”milde” til ”moderate” respiratoriske symptomer. Disse inkluderte nedsatt nese-ånding (6/211), tørr nese (6/211), rhinitis (1/211), reduserte luktesans (2/211), øyeirritasjon og lakrimasjon (3/211) og kronisk bronkitt (2/211). De eneste observasjonene som viste noen klare tegn på en sammenheng med MMA-eksponering, var de som indikerte en forbigående øye og nese irritasjon, og som korrelerte med kortvarig topp-eksponeringer (luft konsentrasjoner et sted mellom 100 og 680 ppm for perioder av 5-15 minutters varighet). Det var ingen abnormaliteter i neshulen i denne arbeidsstokken.

Marez et al, 1993 rapporterte eksponeringsdata for arbeidsplasser og helsestatus for arbeidere ved to fabrikker i Frankrike, som begge produserer støpte akryl plater. En skiftrelatert nedgang i forholdet MEF50/MEF, beskrevet som en luftveisobstruksjon, ble rapportert for arbeidere eksponert for en 8h TWA på 18,5-21,6 ppm MMA, med en variasjon på 11,9-38,5 ppm. Det var ingen tydelige endringer i forholdet FEV1/FVC, som er et mer pålitelig mål på luftveisobstruksjon enn MEF50/MEF. I tillegg er robustheten av sammenhengen med de anførte eksponeringsnivåene tvilsom. I en tidligere artikkel som undersøkte kromosom aberrasjon i den samme gruppen av arbeidere, ble eksponeringer for konsentrasjoner på 114-400 ppm MMA i gjennomsnitt over 1 time rapportert, men disse ble ikke nevnt ved vurderinger av de respiratoriske effektene (Marez et al, 1991). Det konkluderes med at denne studien ikke gir overbevisende indikasjoner på effekter av MMA på respiratorisk helse, og spesielt ikke angående det anførte 8h TWA eksponeringsnivået.

Ingen tydelige effekter har blitt observert ved gjentatt orale doseringer i studier med rotter og hunder (se ESR, 2002).

Oppsummert virker de tilgjengelige studiene overbevisende om at arbeidere som er eksponerte for MMA-nivåer på inntil 50 ppm ved 8-hr TWA, ikke har blitt påført helseplager som følge av disse langsiktige eksponeringene. Av og til oppleves akutte, forbigående symptomer som indikerer sensorisk irritasjon i luftveien. Dette skyldes sannsynligvis kortvarige topp eksponeringer.

4.2.5. Genotoksisk effekt

Metylmetakrylat var negativ i bakterielle genmutasjons tester (Zeiger et al, 1987; Waegemaekers & Benskin, 1984; Lijinsky & Andrews, 1980; Hachiya et al, 1982; Poss et al, 1979). Basert på studier med mammalske celle kulturer, kan det konkluderes at MMA har et visst klastogent potensiale in vitro, men bare ved høye doser som produserer sterke cytotoxiske virkninger (Anderson et al, 1990; bli Moore et al, 1988; Myhr et al, 1990; Röhm & Haas, 1985). En negativ in vivo mikrokjerne test og en negativ dominant letalitetstest, indikerer at dette potensialet sannsynligvis ikke er uttrykt in vivo (Hachiya et al, 1982; Rohm & Haas, 1989). Oppsummert blir det ansett at MMA ikke er gentoksisk.

4.2.8. Kreftfremkallende effekt

Langtids studier med rotter og mus har vist at MMA ikke er kreftfremkallende, selv under betingelser som produserer kronisk nasalepitel toksisitet (Röhm & Haas, 1979; NTP 1986, Smith et al, 1979). I tre ulike kohortstudier er dødelighet blant arbeidere eksponert for MMA blitt undersøkt, to av disse har vært i USA og en i UK (Collins et al, 1989; Walker et al, 1991; Tomenson et al, 2000). Selv om noen ekstra tilfeller av kolorektal og tykktarmskreft ble avdekket til å begynne med, viste en nærmere undersøkelse av disse funnene ingen klare sammenhenger med eksponeringens varighet, intensitet av eksponering eller kumulative eksponeringsnivåer. Oppsummert, indikerer tilgjengelige data at MMA ikke har kreftfremkallende potensial.



4.2.9. Reproduksjonsskadelig effekt

Det finnes ingen fertilitetsstudier med MMA. Fraværet av systemisk toksisitet indikerer at det ikke skulle være grunn til bekymring i denne sammenhengen. MMAs effekt på fosterutvikling har blitt undersøkt ved inhalasjonsstudier i rotter og mus. Det ble ikke funnet noen effekter på fosterutvikling i rotter ved eksponeringsnivåer på inntil 2028 ppm over 6 timer per dag i løpet av dagene 6-15 av graviditetsperioden. Det ble heller ikke funnet noen klare effekter på fosterutviklingen hos mus etter gjentatte 2-timers eksponeringer for 1330 ppm under graviditetsperioden (se ESR, 2002). Det finnes altså ingen holdepunkter for at MMA har noen effekt på fosterutviklingen

4.3. Anbefalinger fra SCOEL

I relasjon til etableringen av en grenseverdi for yrkeseksponering for luftbåren MMA, er den toksiske profilen for denne substansen ikke komplisert. Den avgjørende observasjonen gjort i forsøksdyrstudier, har vært at gjentatte eksponeringer ved inhalasjon av MMA produserer en fokal lesjon i luktregionen av det nasale epitelet hos både rotter og mus. Mekanistisk oppstår denne lesjonen som følge av lokal metabolisme av MMA til metakrylsyre ved karboksylestaser i de nasale epitelcellene.

En NOAEL på 25 ppm har blitt etablert i et 2-års inhalasjonsstudie i rotter, med svake effekter på det nasale luktepitelet ved den neste dosen på 100 ppm. Utførlig PBPK-modelleringer har anslått at man på kinetisk grunnlag kan anta at menneskers nasale luktepitelet er minst 3 ganger mindre følsomt enn for rotter.

Studier av arbeidstokker har gitt gode holdepunkter for at arbeidstakere eksponert for MMA-nivåer inntil cirka 50 ppm 8-hr TWA ikke har blitt påført respiratoriske helseskader som følge av deres langsiktige eksponering. De tilfeldige respiratoriske symptomene som har blitt rapporterte kan knyttes til kortvarige toppeksponeeringer. Den sensoriske irritasjonen av MMA starter ved konsentrasjoner noe over 100 ppm. De få rapportene i litteraturen på astmatiske reaksjoner som følge av eksponering for MMA, virker også mest sannsynlige å være (i hvert fall i de fleste tilfellene) en konsekvens av denne sensoriske irritasjonen.

Oppsummert anbefaler SCOEL en yrkeseksponeringsgrense på 50 ppm ved 8h TWA som det høyeste nivået av eksponering hvor man med sikkerhet kan unngå helseskader.

På grunn av MMAs sensoriske irritasjon, betraktes det som nødvendig med kontroll av kortsiktige toppeksponeeringer. Det finnes ingen data som klart indikerer en terskelkonsentrasjon for irritasjon hos mennesker. Men, konsentrasjonen ligger tydeligvis over 100 ppm. Derfor anbefales en STEL på 100 ppm.

En "H" notasjon anses ikke å være nødvendig. Absorpsjon gjennom huden er forholdsvis lav og det er ingen fare for systemisk toksisitet som følge av hudopptak. Selv om stoffet er en hud sensibilisator, finnes det ingen overbevisende indikasjoner for at metylmetakrylat induserer astma hos mennesker, og derfor ansees "Sen" notasjonen ikke å være nødvendig. Det finnes ingen grunner til å anbefale en biologisk overvåkningsgrense verdi for metylmetakrylat.

4.4. Kommentarer fra TEAN

Dette dokumentet baseres på en utførlig risikoanalyse utarbeidet i regi av EU (EU RAR 2002). Vurderingene angående kritiske effekter i form av irritasjon i nese og luftveier som foretas i dette SCOEL-dokumentet, sammenfaller med det som står beskrevet i EU's rapport (EU RAR 2002). SCOEL-dokumentet ble ferdigstilt Mars 2005, med nyeste referanse fra 2002. Det er gjort søk etter nyere litteratur ved hjelp av Pubmed og ScienceDirect for perioden 2005 og til i dag. Nyere litteratur som gjelder metylmetakrylat i arbeidsmiljø-sammenheng, har mye fokus på eksponering ved medisinsk og plastisk kirurgi, samt tannhelsetjenester som involverer bruk av metylmetakrylat til polymerisering. Ingen nyere studier ansees å ha vesentlig innflytelse på de vurderingene som er gjort i dette SCOEL-dokumentet, og som bør referes til her. På bakgrunn av effekter (irritasjon) som kan oppstå på grunn av korttids eksponering, foreslår SCOEL at det innføres en korttidsverdi (STEL) for metylmetakrylat.

5. Bruk og eksponering

Nedenfor beskrives forekomst og bruk av metylmetakrylat i EU og Norge (se avsnitt 5.1)

Flere hundre tusen tonn MMA-monomer blir produsert årlig i EU (ESR, 2002). Den viktigste bruken av MMA-monomer er produksjon av klar og farget støpt akryl (polyMMA) plater, som har en utstrakt anvendelse i forbruksartikler. Andre større bruksområder inkluderer produksjon av harpikser (resins) og overflatebelegg, og produksjonen av formgitte og ekstruderte produkter, multifunksjonelle metakrylater og limprodukter. Stoffet har også medisinsk anvendelse i produksjon av proteseartikler, kunstige øyer, høreapparater, tannsett og som en sement i artroplastisk kirurgi og forekommer i kosmetiske produkter.

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Produktregisteret inneholder opplysninger om mengde og bruk av metylmetakrylat. Data for 2009 fra produktregisteret viser at metylmetakrylat inngår i 361 deklarasjoner, med til sammen 258,1 tonn.

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og til hvilke produkter metylmetakrylat brukes ut over det som er gitt i tabellene nedenfor. I tabell 3 er vist en oversikt over bransjer hvor metylmetakrylat benyttes i mengder over 0,4 tonn. Total mengde rapportert over denne mengden er 256,86 tonn.

Tabell 4. Oversikt over bransjer hvor metylmetakrylat benyttes.

Bransjekode	Brukerkode	Maksimal mengde (tonn)
Ulike konvertert bransjekoder*	*	25,92
Fiskeri	3.1	51,84
Produksjon, bearbeiding og konservering av kjøtt og kjøttvarer	10.1	37,32
Bearbeiding og konservering av fisk, skalldyr og bløtdyr	10.2	30,66
Bearbeiding og konservering av frukt og grønnsaker	10.3	16,36
Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	20	0,69
Produksjon av basisplast	20.16	3,58
Produksjon av maling og lakk, trykkfarger og tetningsmidler	20.3	5,39
Produksjon av kjemiske produkter ikke nevnt annet sted	20.59	1,26
Produksjon av betong, sement og gipsprodukter	23.6	7,23
Overflatebehandling av metaller	25.61	0,7
Produksjon av motorvogner og tilhengere	29 og 29.1	41,25
Annen industriproduksjon	32	0,68
Anleggsvirksomhet	42	1,27
Spesialisert anleggsvirksomhet	43	28,11
Gulvlegging og tapetsering	43.33	1,77
Vedlikehold og reparasjon av motorvogner, unnt. motorsykler	45.2	2,83
	Totalt	256,86

Tabell 5. Oversikt over produkttyper som inneholder metylmetakrylat.

Produkt typekode	Produkttype	Maksimal mengde (tonn)
G30100	Fugefrie gulv	142,14
U05100	Fugemidler	85,40
F1210	Filmdannende midler generelt	0,46
U05300	Tetningsmidler	3,53
B20100	Bindemidler til maling, lim, etc	7,11
B20300	Andre bindemidler	5,29
K35900	Andre konstruksjonsmaterialer	7,23
M05242	Maling og lakk flyktige organisk løsemiddel dekorativ beskyttelse eksteriør	0,49
M05243	Maling og lakk flyktige organisk løsemiddel dekorativ beskyttelse industrielt bruk	1,50
M05233	Maling og lakk flyktige organisk løsemiddel aktiv korrosjonsbeskyttende effekt industrielt bruk	1,34
M05143	Maling og lakk vannfortynnbar dekorativ beskyttelse industrielt bruk	0,44
M05244	Maling og lakk flyktige organisk løsemiddel dekorativ beskyttelse bunnfarge for båter/skip	1,03
M05249	Maling og lakk flyktige organisk løsemiddel dekorativ beskyttelse andre (inkl vei, møbel-, kunst, transportmidler)	0,57
F05250	Pigmentpasta	0,74
	Totalt	257,27

Tabell 4 viser at største bruk av metylmetakrylat i Norge er innen næringsmiddelindustrien (ca 30 % av den angitte totalmengde), fiskeri, herunder ferskvann, hav og sjøfiske (rundt 20 %), innen produksjon av motorvogner og tilhengere (16 %), for øvrig brukes stoffet innen bygg og anlegg, og i industrien.

Tabell 5 viser at hovedandelen av metylmetakrylat inngår i produkter som fugefrie gulv og fugemidler (over 90 %). Ellers finnes stoffet i bindemidler, tetningsmidler og andre konstruksjonsmaterialer, og i maling og lakkprodukter i industriproduksjon.



5.2. Eksponering og måledokumentasjon

Nedenfor presenteres måleresultater fra analyse av prøver av metylmetakrylat i arbeidsatmosfære fra STAMI's database EXPO. Det foreligger i alt 206 målinger av metylmetakrylat i EXPO, fordelt på 31 måleserier, hvorav 2 er enkeltmålinger, 1 serie med to prøver, 4 serier med 3 prøver, og de øvrige (24) omfatter serier på 4 eller flere prøver. 2 serier med 3 prøver (i alt 6 prøver) er utelatt pga manglende opplysninger om prøvetype, nivåene var også i begge tilfellene ubetydelige. Måleseriene består av prøver tatt ved en eller flere arbeidsoperasjoner, under ulike prosesser eller på forskjellige steder i produksjonen, fra 1985 - 2009.

Prøvene er tatt med aktiv prøvetaking med kullrør, eller ved passiv prøvetaking med dosimeter med kull som adsorbent. Samtlige er analysert med gasskromatografi. I angivelse av resultater skilles ikke de to typer prøvetaking. I prinsippet skal disse kunne sammenlignes uavhengig av om det er forskjell på prøvetakingsmetodene.

Når det gjelder type prøver er hovedandelen prøver personlige prøver som angir personlig eksponering, men det er også en del måleserier som kun består av stasjonære prøver, eller en blanding av dette. Stasjonære prøver kan ikke sammenlignes med personlig prøver. Kun i de tilfeller stasjonære prøver hos samme oppdragsgiver ikke skiller seg spesielt ut i forhold til nivå for personlige prøver, er de tatt med i gjennomsnittsberegningen for hele måleserien i virksomheten.

Tabell 6. Oversikt over måledata for metylmetakrylat – personlige prøver (med 2 unntak).

Bransje/virksomhet	Antall måleserier	Antall prøver	Middelverdi(ppm)	Range (ppm)
Produksjon av basisplast	2	18	0,1	0,1 - 0,64
Produksjon av plastprodukter ellers	5	56	0,1	0,02 – 5,43
Bearbeiding av planglass	1	5	1,6	0,67 – 2,12
Smiing, stansing og valsing av metall. Pulvermetallurgi (tatt v/skjæring av akrylplast)	1	1	5,3	-
Prod. av belysningsutstyr & elektriske lamper	1	4 (5)*	28,2*	12,2 – 40,4
Prod. av radio-/fjernsynsmottakere/apparater for opptak/gjeng. av lyd/bilde (liming)	1	1	14,6	-
Somatiske spesialsykehus (protesearbeid)	1	17	0,5	0,11 – 2,85
Prod. av medisinsk og kirurgisk utstyr og ortopediske artikler (Ortopedisk utstyr)	2	13	7,6**	0 – 79,5
Prod. av medisinsk og kirurgisk utstyr og ortopediske artikler (Tannteknikk)	1	5	0,6	0,07 – 1,4
Tannhelsetjenester (tannlege og tekniker)	1	6	0,8	0,1 – 3,3
Bygging og reparasjon av båter (alle typer)***	2	12	15,75	0,1 – 53,8
Oppføring av bygninger, annen spesialisert bygge- og anleggsvirksomhet, og gulvlegging	3	22	133	65,5 – 269,9
Butikkhandel med fritidsutstyr, spill og leker	1	3	4,3	0,17 – 11,6
Forsvaret	1	6	47,4	5,6 - 172
Sum måleserier og prøver	23	170		

*En toppverdi på 441 ppm er utelatt

**Uten to meget høye toppverdier lå gjennomsnittet på 0,38 (for øvrig inngikk her 2 stasjonære prøver)

***Denne måleserie deles i to deler pga stort sprik i nivå mellom stasjonære og personlige prøver



Tabell 7. Oversikt over måledata for metylmetakrylat – stasjonære prøver.

Bransje/virksomhet	Antall måleserier	Antall prøver	Middelverdi(ppm)	Range (ppm)
Bygging og reparasjon av båter (alle typer)	1	5	8,66	0,09 – 23,4
Prod. og reparasjon av luftfartøyer/romfartøyer	1	1	16,8	-
Helsestudio-, massasje- og solstudiovirksomhet	1	4	0,03	0,002 – 0,078
Frisering og annen skjønnhetspleie (negledesign)	1	12	2,3	0,4 – 5,3
Undervisning i tekniske og andre yrkesrettede fag (negledesign)	1	1	0,15	0,1 – 0,2
Undervisning i tekniske og andre yrkesrettede fag (polyestersprøyting)	1*	6	139*	0,3 - 495
Sum måleserier og prøver	5	23		

*I denne måleserien var det stor spredning i data som gir høyt gjennomsnitt, spesielt to høye toppverdier på 314 og 495 ppm.

Tabellene ovenfor viser resultat av prøver tatt i ulike bransjer, angitt med bransje (og eventuelt under hvilke arbeidsoperasjoner de er foretatt). Videre viser de antall måleserier, antall prøver, gjennomsnittlig måleresultat (aritmetisk middel) og spredning i resultat innen hver måleserie (range).

Tabell 6 viser at nivå av eksponering varierer mye med type bransje. Høyeste verdier er målt ved gulvlegging innen bygg og anlegg, og ved bygging og reparasjon av båter. Spesielt skille anleggsbransjen seg ut med høye påviste verdier.

Tabell 7 viser lave verdier av de stasjonære målingene, med unntak av en måling utført under sprøyting av polyester innen undervisningssektoren.

5.3. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 8 angis metoder som anvendes i dag ved prøvetaking og analyse i Norge.

Tabell 8. Metoder for prøvetaking og analyse av metylmetakrylat

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Rør m/ XAD-2 adsorbent	Gasskromatografi m/FID ¹	NIOSH metode 2537 ²
Kullrør m/t-butylkatekol	Gasskromatografi m/FID	OSHA metode 94 ³

¹FID: Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)

²NIOSH metoder: NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

³OSHA metoder: OSHA Sampling and Analytical Methods, www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html

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



6. Vurdering

I følge de toksikologiske data i kapittel 4 ovenfor, finnes ingen relevante humane data for akutt toksisitet av metylmetakrylat (MMA), men eksperimentelle studier i dyr har vist at MMA har lav dødelighet som følge av akutt eksponering gjennom alle tre eksponeringsveier. Det anses imidlertid som viktig å ha fokus på den toksiske effekten av luftbåren MMA på nasalepitelet, som er påvist i dyrestudier. I inhalasjonsstudier i rotter og mus med gjentatte doseringer, er det vist at luftveiene, hovedsakelig luktepitel i nesegangene er det viktigste målorganet.

Metylmetakrylat kan forårsake irritasjon i både hud og øyene ved direkte kontakt (ESR, 2002), og noen tilfeller av øyeirritasjon har blitt rapportert hos mennesker i forbindelse med eksponering for MMA-damp. SCOEL angir at terskelen for sensorisk irritasjon av luftveien er ikke blitt pålitelig fastsatt, men synes å være over 100 ppm. Det anbefales en yrkeseksponeringsgrense på 50 ppm (8h TWA).

Det har vært rapportert tilfeller av astmatiske reaksjoner forbundet med arbeidsrelatert eksponering for MMA men det foreligger ikke overbevisende holdepunkter for at metylmetakrylat i betydelig grad induserer astma hos mennesker.

MMA er en klar hudsensibilisator. Hudsensibilisering av MMA er påvist i flere undersøkelser, i visse arbeidssituasjoner, hvor vanlig praksis var hyppig og langvarig ubeskyttet hudkontakt med monomerholdige preparater. Enkelte tilfeller av hud sensibilisering er også rapportert i noen medisinske og kosmetiske anvendelser (ESR, 2002). Tilgjengelige data på forsøksdyr indikerer også at MMA er hud sensibilisator, med positive resultater funnet i godt utførte marsvin maximerings-tester (ESR, 2002).

Det er ikke framlagt toksikologiske data som tilsier at eksisterende norm for metylmetakrylat skal endres. Normen vurderes opprettholdt på grunnlag av de helseeffekter som er beskrevet og vurdert i dette dokumentet. MMA er en klar sensorisk irritant i luftveiene, og det er rapportert tilfeller av "astmatiske" respiratoriske responser som kan være knyttet til høye, forbigående konsentrasjoner av MMA hos individer med normale luftveisresponser, eller hos individer med hyperreaktive luftveier.

I en 2-års inhalasjonsstudie med rotter, ble NOAEL funnet ved 25 ppm (Rohm og Haas, 1979; Lomax, 1992). Selv om følsomheten hos mennesker er mindre, anses dette som det nivå normen fortsatt bør ligge på i Norge, også tatt i betraktning faren for hudsensibilisering knyttet til bruken av MMA. Det anses imidlertid ikke å være et behov for en anmerkning om hudopptak. Absorpsjon gjennom huden er forholdsvis lav og det er liten fare for systemisk toksisitet som følge av hudopptak.

Av opplysningene fra Produktregisteret i kapittel 5.1. framgår at bruken av metylmetakrylat i Norge er størst i produkter som fugefrie gulv, fugemidler, bindemidler, tetningsmidler, og andre konstruksjonsmaterialer. De bransjer hvor produktene brukes mest er i næringsmiddelindustrien (mest), fiskeri, produksjon av motorvogner og tilhengere, innen bygg og anlegg og i industrien.

Oversikten over måledata i kapittel 5.2 viser imidlertid at det innen bygg og anleggsvirksomhet (som er en av bransjene hvor produkter med metylmetakrylat brukes), er målt verdier betydelig over normen i Norge på 25 ppm, og som også i stor grad overskrider den anbefalte norm fra EU (SCOEL) på 50 ppm. Det er imidlertid et spørsmål om disse verdiene er representative for det generelle nivå i bransjen under dette arbeid i dag. Det foreligger kun 3 måleserier, fra 1987, 1993 og 2005, men de tre seriene viser reduksjon i eksponering i perioden (1987- 2005), uten at disse direkte kan sammenlignes.

Måledataene er begrenset, og det er usikkert om, og i hvilken grad, andre av de ovenfor nevnte bransjer enn bygg og anlegg, vil være berørt av dagens norm på 25 ppm. Da det ikke har vært foretatt målinger av metylmetakrylat i noen av disse bransjene hvor forbruket er størst, spesielt innen fiskeri og næringsmiddelindustri, er det vanskelig å vurdere konsekvenser av normen for disse bransjene.

Det vektlegges at arbeidstakere skal utsettes for lavest mulig konsentrasjon av farlige stoffer. Dansk norm ligger også på samme nivå. Med mindre høringsprosessen avdekker vesentlige tekniske og økonomiske konsekvenser, ønsker vi å beholde normen for eksponering på 25 ppm over 8 timer.

Ut fra at terskelen for sensorisk irritasjon av luftveien er ikke blitt pålitelig fastsatt, og at det er påvist "astmatiske" respiratoriske responser knyttet til forbigående høye konsentrasjoner av MMA, er det god grunn til å begrense eksponering for MMA. Målinger i Norge har imidlertid vist at det kan forekomme slik høy kortvarig påvirkning under arbeid med metylmetakrylat, og det forslås på dette grunnlag å følge anbefalingene fra SCOEL når det gjelder den anbefalte korttidsnorm på 100 ppm.



7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til ny administrativ norm baserer seg på en vurdering av de eksisterende toksikologiske dataene i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5. Kritisk effekt av eksponering for metylmetakrylat anses å være irritasjon av nese og luftveier. MMA er også en klar hudsensibilisator.

Det foreslås på grunnlag av vurderingene ovenfor, at dagens norm for metylmetakrylat i Norge beholdes uendret, men at nåværende anmerkning H oppheves på grunn av lav risiko for hudopptak. Anmerkningen allergifremkallende opprettholdes på grunn av de hudsensibiliserende effekter, og mulige effekter ved innånding av metylmetakrylat.

Det foreslås å fastsette en korttidsnorm for metylmetakrylat i tråd med anbefalingene fra SCOEL.

Forslag til administrativ norm for metylmetakrylat:

Administrativ norm (8 timer): 25 ppm, 100 mg/m³

Korttids norm (15 minutter): 100 ppm, 400 mg/m³

Anmerkning: A (allergifremkallende)

8. Ny administrativ norm

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

Administrativ norm (8 timer TWA): 25 ppm, 100 mg/m³

Korttids norm (15 minutter): 100 ppm, 400 mg/m³

Anmerkning A (allergifremkallende)

9. Referanser

- Andersen ME, Green T, Frederick CB, Bogdanffy MS (2002) Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for nasal tissue dosimetry of organic esters: assessing the state-of-knowledge and risk assessment applications with methyl methacrylate and vinyl acetate. *Regul Toxicol Pharmacol.* 36, 234-45.
- Andersen ME, Sarangapani R. (2001) Physiologically based clearance/extraction models for compounds metabolized in the nose: an example with methyl methacrylate. *Inhal Toxicol* 13, 397-414.
- Andersen ME, Sarangapani R. (1999) Clearance concepts applied to the metabolism of inhaled vapors in tissues lining the nasal cavity. *Inhal Toxicol* 11, 873-97.
- Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS (1990). Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 16, 55-137.
- Andrews C, Smith J, Johanson W (1979) Pulmonary effects of methylmethacrylate vapour exposure in dental students. *Clin Res* 27 759A
- Bereznowski Z (1995). In vivo assessment of methyl methacrylate, metabolism and toxicity. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 27, 1311-1316.
- Bogdanffy MS, Sarangapani R, Kimbell JS, Frame SR, Plowchalk DR (1998). Analysis of vinyl acetate metabolism in rat and human tissues by an in vitro gas uptake technique. *Toxicol. Sci.* 46, 235-246.
- Bratt H, Hathway DE (1977). Fate of methyl methacrylate in rats. *Brit. J. Cancer* 36, 114-119.
- Collins JJ, Page LC, Caporossi JC, Uitdjian HM, Saipher JN (1989). Mortality patterns among men exposed to methyl methacrylate. *J. Occup. Med.* 31, 41-46.
- Deichmann W (1941). Toxicity of methyl-, ethyl- and n-butyl methacrylate. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23, 343-351.
- ESR (2002) European Union Risk Assessment Report, Methyl methacrylate, CAS No: 80-62-6 EINECS No: 201-297-1, Risk Assessment
- Hachiya N, Taketani A, Takizawa Y (1982). Mutagenicity of environmental substances; *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 29, 236-239.
- HSE (1997) Asthmagen?: Critical assessments of the evidence for agents implicated in occupational asthma. HSE Books, London
- Lawrence WH, Malik M, Autian J (1974). Development of a toxicity evaluation for dental materials and products; 2. Screening for systematic toxicity. *J. Biomed. Mater. Res.* 8, 11-34.
- Lijinsky W, Andrews AW (1980). Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella thyphimurium*. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen* 1: 259-267.

Lomax LG (1992). Histopathological evaluation of nasal cavities from Fisher 244 rats exposed to methyl methacrylate vapour for two years; Rohm and Haas, Spring House, PA.

Lozewicz S, Davison A, Hopkirk A, Burge P, Boldy D, Riordan J, McGivern , Platts B, Davies D, Taylor A (1985) Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 40, 836-839.

Mainwaring G, Foster JR, Lund V, Green T. (2001) Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: studies of the mechanism of action and comparisons between species. *Toxicology* 158, 109-18.

Marez T, Hildebrand HF, Haguenoer JM (1991). Increased frequency of sister chromatid exchange in workers exposed to high doses of methylmethacrylate. *Mutagenesis* 6, 127-129.

Marez T, Edme JL, Boulenguez C, Shirali P and Haguenoer JM (1993). Bronchial symptoms and respiratory function in workers exposed to methyl methacrylate; *Brit. J. Ind. Med.* 50, 894-898.

Moore MM, Amtower A, Doerr CL, Brock KH, Dearfield KL (1988). Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Molec. Mutagen.* 11, 49-63.

Morris JB (1992). Uptake of inspired methyl methacrylate and methacrylic acid vapors in the upper respiratory tract of the F344 rat. Prepared by School of Pharmacy, Univ. Connecticut for US Methacrylate Producers Association (MPA). MPA, Washington, DC.

Myhr B, McGregor D, Bowers L, Riach C, Brown AG, Edwards I, McBride D, Martin R, Caspary WJ (1990). L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.* 16, 138-167.

NTP (US National Toxicology Program) (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of methyl methacrylate in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). NTP TR 314, NIH Publication No. 87-2570, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.

Pausch FE, Jacobi S, Clajus P & Lehr H., (1994), Medical examination of workers in acrylic sheet production exposed to methyl methacrylate. Unpublished report, Rohm GmbH, Darmstadt, Germany.

Pickering C, Bainbridge D, Birtwistle I, Griffiths D (1986) Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. *Brit Med J* 292, 1362-1363.

Pickering C, Niven R, Simpson J (1993), Study of the prevalence of occupational asthma at the ICI acrylics site at Darwen, Lancashire. Unpublished report, North West Lung Centre, Manchester, UK

Poss R, Thilly WG, Kaden DA (1979). Methyl methacrylate is a mutagen for *Salmonella typhimurium*. *J. Bone Joint Surg.* 61A, 1203-1207.

Raje RR, Ahmad S, Weisbroth SH (1985). Methyl methacrylate: tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 50, 151-154.



Reynaud-Gaubert M, Philip-Joet F, Arnaud A (1991) Occupational asthma due to methyl methacrylate. *Presse Med* 20, 386.

Rohm and Haas (1979). Two-year vapour inhalation safety evaluation study of methyl methacrylate in rats, histopathology of the nasal turbinates. Prepared by Research Pathology Services. Rohm and Haas, Spring House, PA.

Rohm and Haas (1982). Acute oral LD50 range finding rat, acute dermal LD50 range finding rabbit, acute skin irritation range finding rabbit 4-hr contact, acute eye irritation range finding rabbit. Test substance methyl methacrylate - 10 ppm Topanol A. Rep. 82R 0133. Rohm and Haas, Philadelphia, PA.

Rohm and Haas (1985). Mutagenicity evaluation of TD-80-254 in the mouse lymphoma forward mutation assay. Litton Bionetics Report 81RC-136.

Rohm and Haas (1989). Methyl methacrylate monomer : dominant lethal study in mouse. Pub Rohm and Haas (US EPA Doc No. 86-890001507)

Savonius B, Keskinen H, Tuppurainen M, Kanerva L (1993) Occupational respiratory disease caused by acrylates. *Clin Exp Allergy* 230, 416-424.

Schwach GW, Hofer H (1978). Determination of the oral acute toxicity of methacrylates and vinylpyrrolidone in mouse. *Ber. Österr. Studienges. Atomenerg, SGAE Ber.* 3004, Forschungszentrum Seibersdorf.

Spealman CR, Main RJ, Haag HB, Larson PS (1945). Monomeric methyl methacrylate studies on toxicity. *Ind. Med.* 14, 292-298.

Smith J, Cruzan G, Drees J, Tansy M, Coate W and Reno F (1979). Methyl methacrylate: subchronic, chronic and oncogenic inhalation safety evaluation studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 48, A30.

Tansy MF, Landin WE and Kendall FM (1980). LC50 value for rats acutely exposed to methylmethacrylate monomer vapour. *J Dent Res* 59, 1074.

Tomenson JA, Bonner SM, Edwards JC, Pemberton MA, Cummings TF, Paddle GM., (2000) Study of two cohorts of workers exposed to methyl methacrylate in acrylic sheet production. *Occupational & Environmental Medicine* 57, 810-817.

Waegemaekers T & Benskin M, (1984)., Non-mutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the *Salmonella typhimurium* microsome test. *Mutation Research* 137, 95-102

Walker AM, Cohen AJ, Loughlin JE, Rothman KJ, DeFonso LR (1991). Mortality from cancer of the colon or rectum among workers exposed to ethylacrylate and methyl methacrylate. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 7-19.

Ward, R & Heylings J, (1993), Methyl methacrylate: In vitro absorption through human epidermis. Pub Zeneca central Toxicology Laboratory, Report No CTL/P/4025



Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987). Salmonella Mutagenicity Tests III: Results from the testing of 255 chemicals. Environ. Mutagenesis 9, 1-110.

