



Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Grunnlagsdokument for akrylaldehyd
(C₃H₄O)

Kommisjonsdirektiv 2017/164/EU

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi.
Grunnlagsdokument for akrylaldehyd (C₃H₄O).

Utgitt av:

Arbeidstilsynet

Statens hus, 7468 Trondheim

Tlf: 73 19 97 00

Utgitt dato: 15. april 2018

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 grenseverdi for akrylaldehyd (C₃H₄O).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Fysikalske og kjemiske data	5
2.1 Forekomst og bruk	6
3. Grenseverdier	6
3.1 Nåværende grenseverdi	6
3.2. Grenseverdi fra EU	6
3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	7
3.4. Stoffets klassifisering	7
3.5. Biologisk overvåking	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	8
4.1. Kommentarer fra TEAN	8
5. Bruk og eksponering	9
5.1. Opplysning fra Produktregistret	9
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	10
5.2.1. EXPO- data	10
5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode	10
6. Vurdering	11
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi	11
8. Ny grenseverdi	12
9. Referanser	13
Vedlegg: SCOEL/SUM/32	14



Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av grenseverdier utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og partene i arbeidslivet (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge) i henhold til *Strategi for utarbeidelse og fastsettelse av grenseverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren*. Dette dokumentet er utarbeidet ved implementering av kommisjonsdirektiv 2017/164/EU fastsatt 31. januar 2017.

EU-rådets direktiv 98/24/EC (Vern av helse og sikkerhet til arbeidstakere mot risiko i forbindelse med kjemiske agenser på arbeidsplassen) av 7. april 1998 stiller krav om at EU- kommisjonen skal legge frem forslag til indikative grenseverdier for eksponering av visse kjemikalier som medlemslandene må innføre på nasjonalt nivå. De nasjonale grenseverdiene kan være høyere enn de som står oppført i direktivet, dersom et medlemsland mener at det er nødvendig av tekniske og/eller økonomiske hensyn, men landene bør nærme seg den indikative grenseverdien. Direktivet stiller krav om at indikative grenseverdier vedtas gjennom kommisjonsdirektiv.

I Norge ble de indikative grenseverdiene innført som veiledende administrative normer. Da nye Arbeidsmiljøforskrifter trådte i kraft 1.1.2013 ble de veiledende administrative normene forskriftsfestet i forskrift om tiltaks- og grenseverdier og fikk betegnelsen tiltaksverdier. I 2015 ble begrepet «grenseverdi» for kjemikalier presisert og begrepet «tiltaksverdi» for kjemikalier ble opphevet i forskrift om tiltaks- og grenseverdier. I vedlegg 1 til forskriften ble det innført en tydeliggjøring av anmerkningene.

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Det toksikologiske grunnlaget for stoffene i denne revisjonen baserer seg 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, og disse legges fram for kommisjonen.

Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) bidrar med faglige vurderinger i dette arbeidet. TEAN vurderer og evaluerer de aktuelle SCOEL dokumentene, presiserer kritiske effekter og vurderer behov for korttidsverdier ut i fra den foreliggende dokumentasjonen. Videre søker og evaluerer TEAN nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet. TEAN bruker kriteriene gitt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 7, June 2013)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i det norske regelverket for grenseverdier etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for denne revisjonen.

Informasjon om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer. Beslutningsprosessen skjer gjennom drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge deltar, samt orienteringsmøter og offentlig høring. Konklusjonene fra høringen med forskriftsendringer og nye grenseverdier forelegges Arbeids- og sosialdepartementet som tar den endelige beslutningen.



Innledning

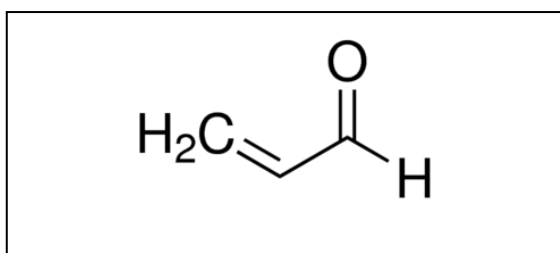
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for akrylaldehyd. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for akrylaldehyd (vedlegg 1), samt vurderinger og kommentarer fra Toksikologisk Ekspertgruppe for Administrative Normer (TEAN).

1. Stoffets identitet

Akrylaldehyd og dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS-nr. og/eller EC-nr.) og Indeks-nr. der disse er kjent er, gitt i tabell 1. Strukturformel av akrylaldehyd er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	Akrylaldehyd
Molekylformel	C ₃ H ₄ O
Synonymer	Akrolein, propenal
CAS-nr.	107-02-8
EC-nr.	203-453-4
Indeks-nr.	605-008-00-3



Figur 1. Strukturformel av akrylaldehyd.

2. Fysikalske og kjemiske data

Akrylaldehyd er en fargeløs væske med en irriterende lukt.



Tabell 2. Fysikalske og kjemiske data for akrylaldehyd (C₃H₄O).

Molekylvekt (g/mol)	56,06
Fysisk tilstand	Fargeløs væske
Smeltepunkt (°C)	-87
Kokepunkt (°C)	52
Flammepunkt (°C):	-26 (lukket skål)
Selvantennelsestemperatur (°C):	234
Tetthet (20 °C):	0,8389
Damptrykk ved 20 °C (kPa)	28,7
Damptetthet (air = 1) (g/cm³)	1,9
Løselighet i vann (20 °C) (g/l)	211
Løselighet i andre løsemidler (20 °C)	Løselig i etanol, eter, aceton
Eksplisjonsgrenser (%)	Nedre (UEL): 2,8 Øvre (LEL): 31
Luktterskel (ppm):	0,2 – 0,4
Omregningsfaktor (20 °C, 101 kPa)	1 ppm = 2,3 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,43 ppm

2.1 Forekomst og bruk

Akrylaldehyd er brukt i produksjon av kjemikalier blant annet til derivater av akrylsyre, glyserol, glutraldehyd og en rekke kjemikalier som brukes i overflatebehandling av tekstiler og papir.

Akrylaldehyd dannes ved forbrenning av organiske materialer som plast, forbindelser som inneholder glyserol, fett og matoljer, tre, bensin og diesel. Stoffet finnes i betydelige mengder i branngasser, eksos fra motorer, stekeos og tobakksrøyk.

Den årlige produksjon av akrylaldehyd i EU er i overkant av 20 000 tonn.

3. Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Nåværende grenseverdi (8 timer) i Norge for akrylaldehyd er: 0,1 ppm, 0,25 mg/m³ fastsatt i 1978.

3.2 Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår for akrylaldehyd i sitt kriteriedokument fra 2007:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value) (8 timer): 0,02 ppm, 0,05 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 0,05 ppm, 0,12 mg/m³ som korttidsverdi



3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Grenseverdier for akrylaldehyd fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3. Grenseverdier for akrylaldehyd fra andre land og organisasjoner. Land og organisasjoner som ikke har grenseverdier eller korttidsverdier for akrylaldehyd er markert med -.

Land Organisasjon	Grenseverdi (8 timer)	Korttidsverdi (15 min)	Anmerkning Kommentar
Sverige ¹	0,1 ppm, 0,2 mg/m ³	0,3 ppm, 0,7 mg/m ³	1974 V - Vägledande korttidsgränsvärde
Danmark ²	0,05 ppm, 0,12 mg/m ³	-	2000
Finland ³	-	0,1 ppm, 0,23 mg/m ³	1993 Takverdi
Storbritannia ⁴	0,1 ppm, 0,23 mg/m ³	0,3 ppm, 0,7 mg/m ³	-
Nederland ⁵	0,05 mg/m ³	0,12 mg/m ³	2001
ACGIH, USA ⁶	.-	C 0,1 ppm, C 0,23 mg/m ³	C - takverdi Skin - hudopptak
NIOSH, USA ⁶	0,1 ppm, 0,25 mg/m ³	0,3 ppm, 0,8 mg/m ³	-
Tyskland, MAK ⁶	-	-	-
Tyskland, Myndighetene ⁷	0,09 ppm, 0,2 mg/m ³		04/2007 2(I) – Overskridelsesfaktor H - hudopptak

¹ Arbetsmiljöverkets Hygieniska gränsvärden AFS 2015:7,

<https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarden-afs-2015-7.pdf>.

² At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007, <https://arbejdstilsynet.dk/da/regler/at-vejledninger/g/c-0-1-graensevaerdi-for-stoffer-og-mat>.

³ Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Helsingfors, 2016, http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/79110/STM_9_2016_HTP-varden_2016_Ruotsi_22122016_NETTI.pdf.

⁴ EH40 andre utgave, 2013, <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx;

<http://www.ser.nl/en/grenswaarden/2%20butyne%201%204%20diol.aspx>

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2017.

⁷ Baua, TRGS 900, oppdatert 2016, https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=439FFF321DF2323E60F868CD08E9CD3A.s1t2?_blob=publicationFile&v=2

3.4. Stoffets klassifisering

Akrylaldehyd er klassifisert i henhold til CLP (Forordning (EC) Nr. 1272/2008) Annex VI, tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier), klassifisert og merket i ulike fareklasser, med faresetninger og koder, som gitt i tabell 4 nedenfor.



Tabell 4. Fareklasser, farekategori med forkortelse, merkekoder og faresetninger for akrylaldehyd¹

Fareklasse Farekategori Forkortelse	Merkekode	Faresetning
Brannfarlige væsker Kategori 2 <i>Flam. Liq. 2</i>	H225	Meget brannfarlig væske og damp
Akutt giftighet Kategori 2 <i>Acute Tox. 2</i>	H300	Dødelig ved svelging
Akutt giftighet Kategori 3 <i>Acute Tox. 3</i>	H311	Giftig ved hudkontakt
Etsende/irriterende for huden Kategori 1B <i>Skin Corr. 1B</i>	H314	Gir alvorlige etseskader på hud og øyne
Akutt giftighet Kategori 1 <i>Acute Tox. 1</i>	H330	Meget giftig for liv i vann
Farlig for vannmiljøet Akutt kategori 1 <i>Aquatic Acute 1</i>	H400	Meget giftig for liv i vann
Farlig for vannmiljøet Kronisk kategori 1 <i>Aquatic Chronic 1</i>	H410	Meget giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann

¹ CLP (Forordning (EC) Nr. 1272/2008), <http://www.miljodirektoratet.no/Documents/publikasjoner/M259/M259.pdf>,
<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/el-inventory-database>

3.5. Biologisk overvåking

For å vurdere grad av eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

SCOEL fremmer ikke et forslag til biologisk grenseverdi (BLV) for akrylaldehyd.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Kommentarer fra TEAN

Kriteriedokumentet fra SCOEL er datert september 2007. TEAN har søkt etter nyere publikasjoner om akrylaldehyd i PubMed og Toxline. Stoffet kan finnes i betydelige mengder i branngasser, eksos fra motorer, stekeos og tobakksrøyk, i tillegg til at det produseres endogent knyttet til inflammasjonsprosesser (1). De toksiske egenskapene til akrylaldehyd har derfor fått stor



oppmerksomhet de siste årene, særlig betydningen av Akrylaldehyd når det gjelder helseeffekter av tobakksrøyk og luftforurensning. Relevante studier vil bli omtalt nedenfor.

Akrylaldehyd metaboliseres til akrylsyre, men kan også omdannes til glycidaldehyd og videre til glyceraldehyd. Akrylaldehyd er et meget reaktivt aldehyd som gjerne binder seg til sulfhydryl-grupper i proteiner eller småmolekyler (f. eks glutation). Det kan også reagere med umettede fettsyrer i membraner og gi skader som fører til funksjonsdefekter i mitokondrier og andre celleorganeller. Akrylaldehyd er derfor mistenkt å være involvert i utvikling av en rekke vanlige sykdommer (2,3). Det er indikasjoner på at vaskulært vev er særlig sensitivt for toksiske effekter av akrylaldehyd (4), men det er ikke funnet gode dose-respons data på dette. Flere studier har brukt eksponeringer som tilsvarer akrylaldehydinnholdet i tobakksrøyk. Akrylaldehyd-konsentrasjonen i tobakksrøyk varierer, men er gjerne 5-50 ppm (1). Som nevnt ovenfor er det også andre kilder til eksponering som kan komplisere vurderingen av dose-respons sammenhenger basert på epidemiologiske data.

Akrylaldehyd har følgende GHS klassifisering: Skin Corr 1B, Acute Tox 1 (inhalation), Acute Tox 2 (oral intake)

Den kritiske effekten av miljøeksponering er irritasjon i øyne og luftveier. Eksponering av øyne for væske eller damp kan gi irreversible skader (5). Histologiske endringer, inflammasjon og økt celledeling i luftveiseepitel er påvist hos rotter ved langvarig eksponering for doser > 1.8 ppm. Lungeødem er vanlig hos mennesker ved høye toksiske eksponeringer.

Det er publisert 2 nyere studier med fokus på terskel for irritasjonseffekt hos mennesker ved korttidseksponering for akrylaldehyd. Begge studiene støtter de dataene som SCOEL bruker for å sette STEL (6,7). De baserer seg på registrering av øyeirritasjon som trolig er mer sensitivt for akrylaldehyd enn irritasjon i nese. Dessuten kan slik irritasjon registreres med objektive og validerte metoder (6,7).

Det er relativt godt dokumentert at sansning av irritasjon på grunn av eksponering for akrylaldehyd (og andre irritanter) formidles via TRPA1 reseptorer i trigeminusnervegrener (8,9). Dyremodeller har vist at dette systemet er knyttet til utløsning av migrene (10). Det er også knyttet til hyperreaktive responser i luftveiene (11) og til utløsning av hjertearytmier (12). Når det gjelder dose-respons data for dette reseptorsystemet er disse ganske mangelfulle.

SCOELs forslag til 8t-grenseverdi er satt på grunnlag av skader i bronkiale slimhinner hos rotte, mens korttidsverdien baserer seg på sensorisk irritasjon hos forsøkspersoner. Ny kunnskap om mulige andre helseeffekter av langtidseksponering for akrylaldehyd tilsier at en viss usikkerhet bør knyttes til grenseverdier basert på nevnte effekter.

Luktterskel for akrylaldehyd ligger på ca 20 ppb (13).

Irritative effekter tilsier at stoffet bør ha grenseverdi for korttidseksponering (STEL).

5. Bruk og eksponering

5.1. Opplysning fra Produktregistret

Data fra Produktregisteret er innhentet oktober 2016.



Akrylaldehyd inngår ikke i produkter som er registreringspliktige i Produktregisteret. Det foreligger derfor ingen opplysninger om mengde eller i hvilke typer produkter stoffet inngår i og ingen opplysninger om bransjeanvendelse fra registeret.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

Eksponering for blandinger av aldehyder skjer i arbeidsmiljøet. I tillegg til akrylaldehyd, finner man blant annet formaldehyd, acetaldehyd og/eller (E)-2-butenal.

5.2.1. EXPO- data

Rapporterte målinger av akrylaldehyd er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

I STAMIs eksponeringsdatabase EXPO er det i alt registrert 32 prøver for stoffet akrylaldehyd i perioden 1994 til 2014, hvorav 13 er personbårne målinger, 5 er stasjonære målinger og for 15 målinger er det ikke oppgitt opplysninger om hvordan målingen er foretatt.

Det er foretatt 3 personbårne målinger av akrylaldehyd under smelting av stearin i produksjon av kjemiske produkter. Resultatene viser målinger på 0,032 og 0,033 ppm målt over henholdsvis 130 og 170 minutter. Den tredje prøven er målt til 0,3 ppm målt over 240 minutter som er godt over grenseverdien.

3 personbårne prøver foretatt under stripping og rengjøring av plastbelagte rør i forbindelse med overflatebehandling av metaller viste måleverdiene 0,13 ppm, 0,08 ppm og 0,01 ppm. 5 stasjonære prøver ble foretatt under skraping av rør i samme bransje og resultatene var alle under den gjeldende grenseverdien på 0,1 ppm og kun en var høyere enn den foreslåtte grenseverdi på 0,02 ppm.

De resterende målingene er av eldre dato og ansees derfor ikke for å være representative for dagens eksponeringsnivå.

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 5 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av akrylaldehyd presentert.

Tabell 5. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av akrylaldehyd.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
XAD-2 rør impregnert m/2-HMP	Desorpsjon m/toluen, GC-NPD ¹	NIOSH-metode 2501 ² , OSHA-metode 52 ³

¹ GC-NPD Gas Chromatography, Nitrogen Phosphorous Detector

² <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2501.pdf>

³ <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org052/org052.html>



6. Vurdering

Akrylaldehyd absorberes lett ved innånding. I dyrestudier er det rapportert om både perkutan absorpsjon og hudirritasjon ved eksponering for akrylaldehyd, men denne effekten er ikke undersøkt i mennesker.

Kritisk effekt ved eksponering for akrylaldehyd er irritasjon i øynene og luftveiene. Hos friske frivillige fører eksponeringer for 0,09 ppm i 5 min til svak irritasjon i øynene, mens en høyere eksponering på 0,15 ppm gir irritasjon i nesene. Eksponering for akrylaldehyd i væske- eller damp form kan føre til irreversible skader. Ved høye eksponeringer hos mennesker er lungeødem vanlig.

SCOEL har basert sitt forslag til en 8 timers grenseverdi på studier av rotter hvor en LOAEL på 0,2 ppm er vurdert for skader i bronkiale slimhinner (Roemer et al (1993)). En usikkerhetsfaktor på 10 ble brukt for langtidseksponering med bakgrunn i mangel på en NOAEL og data på mennesker. På dette grunnlaget anbefaler SCOEL en 8 timers grenseverdi på 0,02 ppm (0,05 mg/m³). TEAN kommenterer at ny kunnskap om mulige andre helseeffekter av langtidseksponering for akrylaldehyd tilsier at en viss usikkerhet bør knyttes til grenseverdier basert på effekter i bronkiale slimhinner.

En korttidsverdi på 0,05 ppm (0,12 mg/m³) foreslås for å redusere eksponeringstoppene som kan føre til irritasjonseffekter. Verdien støttes av 2 nyere studier der terskel for irritasjonseffekt hos mennesker ved korttidseksponering for akrylaldehyd er vurdert (Dwivedi AM et al. (2015) og Claeson AS and Lind N (2016)).

Det er ikke funnet klare indikasjoner på at akrylaldehyd har en sensibiliserende effekt verken i dyr eller mennesker.

SCOEL har ikke funnet data på kreftfremkallende effekt hos mennesker og rapporterer at IARC (IARC, 1995) konkluderte med at det er utilstrekkelig bevis for at akrylaldehyd har kreftfremkallende effekt i forsøksdyr og mennesker.

SCOEL har vurdert at det ikke er behov for en anmerkning om hudopptak. Arbeidstilsynet foreslår allikevel en anmerkning H for hudopptak basert på at det finnes vitenskapelige holdepunkter for at akrylaldehyd kan ha denne effekten og i tråd med ACHIH og tyske myndigheters vurderinger.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon og en avveining mellom de toksikologiske dataene og eksponeringsdata, forslås at dagens grenseverdi reduseres i tråd med SCOELs forslag, og at en korttidsverdi innføres. I tillegg foreslås at anmerkningene H (hudopptak), S (korttidsverdi) og E (EU har fastsatt grenseverdi for stoffet) innføres.

Forslag til ny grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning:

Grenseverdi (8-timers TWA): 0,02 ppm, 0,05 mg/m³

Korttidsverdi (15 min): 0,05 ppm, 0,12 mg/m³

Anmerkning: H (hudopptak), S (korttidsverdi) og E (EU har fastsatt grenseverdi for stoffet)



8. Ny grenseverdi

Dette kapitlet utarbeides etter at ASD har fastsatt den nye grenseverdien.



9. Referanser

- 1) Stevens JF and Maier CS. (2008) Acrolein: Sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.*; 52 (1), 7-25.
- 2) Shi R et al. (2011) Acrolein-mediated injury in nervous system trauma and diseases. *Mol. Nutr. Food Res.*; 55 (9), 1320-1331.
- 3) Moghe A et al. (2015) Molecular mechanisms of acrolein toxicity: Relevance to human disease. *Society of Toxicology*, 143 (2), 242-255.
- 4) Henning RJ et al. (2017) Acrolein can cause cardiovascular disease: A review. *Cardiovasc Toxicol*, 17, 227-236.
- 5) Dachir S et al. (2015) Acute and long-term ocular effects of acrolein vapor on the eyes and potential therapies. *Cutan Ocul Toxicol*, 34 (4), 286-293.
- 6) Dwivedi AM et al. (2015) Acute effects of acrolein in human volunteers during controlled exposure. *Inhalation Toxicology*, 27 (14), 810-821.
- 7) Claeson AS and Lind N (2016) Human exposure to acrolein: Time-dependence and individual variation in eye irritation. *Environ Toxicol and Pharmacol*, 45, 20-27.
- 8) Achanta S and Jordt SE (2017) TRPA1: Acrolein meets its target. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 324, 45-50.
- 9) Kunkler PE et al (2015) Sensitization of the trigeminovascular system following environmental irritant exposure. *Cephalalgia*, 35 (13), 1192-1201.
- 10) Demartini C et al. (2017) The role of transient receptor potential Ankyrin type-1 (TRPA1) channel in migraine pain: evaluation in an animal model. *The Journal of Headache and Pain*. 18 (1), 94-102.
- 11) Jha A et al. (2015) A role for transient receptor potential Ankyrin 1 cation channel (TRPA1) in airway hyper-responsiveness. *Can J Physiol Pharmacol*. 93 (3), 171-176.
- 12) Kurhanewicz N et al. (2017) TRPA1 Mediates changes in heart rate variability and cardiac mechanical function in mice exposed to acrolein. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 324, 51 – 60.
- 13) Ernstgård L et al. (2017) Measures of odor and lateralization thresholds of acrolein, crotonaldehyde, and hexanal using a novel vapor delivery technique. *PLoS One*, 12 (9), e0185479. doi: 10.1371.

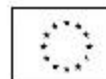


Vedlegg: SCOEL/SUM/32





**Recommendation from the Scientific
Committee on Occupational Exposure Limits
for acrolein**
SCOEL/SUM/32
September 2007



European Commission



Table of Contents

1	Occurrence/use	4
2	Health Significance	4
2.1	Toxicokinetics	4
2.2	Acute toxicity: Irritation	4
2.3	Repeated dose toxicity	5
2.4	Mutagenicity	5
2.5	Carcinogenicity	5
2.6	Reproduction toxicity	5
2.7	Effects of mixed aldehyde exposure	6
3	Recommendation	6
4	References	7





Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acrolein

8 hour TWA:	0.02 ppm (0.05 mg/m ³)
STEL (15 mins):	0.05 ppm (0.12 mg/m ³)
Notation:	-

Substance:

Structural formula $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$
Molecular formula $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$

Synonyms Acrylic aldehyde; allyl aldehyde; acraldehyde; 2-propenal

EINECS N° 203-453-4

EEC N° 605-008-00-3

Classification: F; R 11 T +; R26 T; R25

CAS N° 107-02-8

MWt 56.06

Conversion factor (20°C, 101 kPa) 2.33 mg/m³ = 1 ppm





1 Occurrence/use

Acrolein is a colourless liquid with an acrid odour. It has a MPt of -87.7°C , a BPt of 52.7°C and a vapour pressure of 28.7 kPa at 20°C . It has a vapour density of 1.9 times that of air and is explosive in the range 2.8 - 31 % in air. The odour threshold is about 0.2 to 0.4 ppm (0.47 to 0.93 mg/m³).

Acrolein is used in the synthesis of other chemicals, such as acrylic acid derivatives, glycerol, methionine, glutaric aldehyde and a number of chemicals used in the surface treatment of textiles and paper. It occurs after combustion of organic materials such as plastics, glycerol-containing compounds, fats and cooking oils, wood and vegetation, gasoline and diesel. Acrolein is also present in cigarettes smoke. Acrolein is formed by reaction and photodecomposition of airborne pollutants, together with other aldehydes as formaldehyde.

The production rate in the EU is in excess of 20,000 tonnes per annum.

2 Health Significance

2.1 Toxicokinetics

Acrolein is well-absorbed by inhalation (Egle, 1972). Percutaneous absorption and skin irritation was demonstrated in rabbits but has not been investigated in humans. Acrolein reacts quickly at the site of contact with protein and non-protein sulphhydryl groups, especially with glutathione (Cassee et al. 1996). The predominant pathway for the metabolism is conjugation with glutathione and conversion to N-acetylcysteine compounds (IARC 1995). Acrolein is both a product and an initiator of lipid peroxidation (Kehrer et al. 2000) and a metabolite of the chemotherapy drug cyclophosphamide (Hales, 1982).

There are no specific human data on toxicokinetics available.

2.2 Acute toxicity: Irritation

With continuous acrolein exposure (24 h/day), changes in body weight gain, serum biochemistry and

bronchial histopathology have been reported. Similarly, Cassee et al., (1996) reported higher labelling indices and histopathological changes in the nasal respiratory epithelium in rats exposed to 0.25 or 0.67 ppm (0.58 or 1.56 mg/m³) acrolein, 6 h/d for 3 days (LOAEL 0.57 mg/m³). The RD₅₀ for acrolein, causing a 50 % reduction in respiratory rate in mice amounted to 2.4-6.6 mg/m³ (ICPS 1992).

There is no clear indication for a sensitizing effect of acrolein in animals or in humans.

The critical effect of acrolein in humans is irritation of the eye and the respiratory tract. In healthy volunteers, exposure to 0.09 ppm (0.20 mg/m³) for 5 min is reported to cause slight irritation in the eyes, with 0.15 ppm (0.35 mg/m³) irritating the nose (Weber-Tschopp et al. 1977). In volunteers exposed to acrolein during 5 min the eye irritation score amounted to 0.471 (on a 0 to 2 scale) at 0.06 ppm (0.14 mg/m³), 1.2 at 1.3 - 1.6 ppm and 1.5 at 2.0-2.3 ppm (Darley et al. 1960). The odour threshold was defined (Leonardos, 1969) at 0.21 ppm (0.48 mg/m³).





2.3 Repeated dose toxicity

A NOAEL of 0.06 ppm (0.15 mg/m³) was identified for the rat following 61 days continuous inhalation exposure (Gusev et al., 1966). Repeated exposure in rats has shown to result in impaired weight gain from 1.4 ppm (3.3 mg/m³) 6 h/d, 5 d/w for 13 weeks (Feron et al., 1978), with a NOAEL of 0.9 ppm (1.6 mg/m³). In a 6 weeks study in rats, guinea pigs, monkeys and dogs, exposed to 0.7 and 3.7 ppm lung effects were seen and the NOAEL is concluded to be < 1.6 mg/m³ (Lyon et al., 1970). Minor histological changes in the bronchial mucosa were seen in Dahl rats exposed to 0.4 ppm (0.9 mg/m³) acrolein for 6 h/d, 5 d/w for 12 to 13 weeks (Kutzman et al., 1984). Roemer et al (1993) examined the proliferative response in nasal, tracheal epithelial and free lung cells of rats exposed to 0, 0.2 or 0.6 ppm (0, 0.47 or 1.40 mg/m³) acrolein for 6 h/d on one or three successive days. After a single exposure, there was an increase in proliferation in all three cell types (visualised by 5-bromodeoxyuridine labelling) following exposure to 0.6 ppm (1.40 mg/m³) acrolein, and in the trachea and lung at 0.2 ppm (0.47 mg/m³). The response was less marked after three repeated exposures. For long-term oral exposure studies (Parent et al., 1991, 1992) found a NOAEL of 0.05 mg/kg bw for rats and dogs and 2 mg/kg bw in mice.

2.4 Mutagenicity

Acrolein is a highly reactive substance and has been shown to give positive results in a number of *in vitro* genotoxicity assays. *In vivo* tests have given mostly negative results (IARC, 1995).

In the later EU-RAR final report (2001) acrolein is considered as a mutagen for bacteria and can induce gene mutations and sister chromatid exchanges, but no chromosomal aberrations in mammalian cells *in vitro*. These effects are restricted to a narrow dose range due to the high toxicity of acrolein in this test systems. Most of the *in vivo* tests are negative.

2.5 Carcinogenicity

Acrolein has been tested for carcinogenicity in rodents by administration in drinking water (Lijinsky and Reuber, 1987), inhalation (Feron and Kruyse, 1977), skin painting (Salaman and Roe, 1956), subcutaneous injection (Steiner et al., 1943) and, most recently, by gavage (Parent et al., 1992a). All studies gave negative results apart from that one using acrolein in drinking water, which gave a marginal increase in the incidence of adrenal cortical tumours in female rats at the highest dose. Shortcomings have been noted (Parent et al., 1992a) on certain experimental aspects of this study which preclude interpretation of the findings.

There are no human data on carcinogenicity.

A recent IARC evaluation (IARC, 1995) concluded that there is inadequate evidence for the carcinogenicity of acrolein in experimental animals or in humans.

2.6 Reproduction toxicity

There was no evidence of teratogenicity in rats exposed to 0.55 ppm (1.3 mg/m³) acrolein (Bouley et al., 1976). A two generation gavage study of acrolein in rats provided no evidence of specific effects on reproduction (Parent et al., 1992b).





2.7 Effects of mixed aldehyde exposure

Exposure to mixtures of aldehydes are frequent both in the occupational situation as in the general environment. Apart from acrolein are involved formaldehyde, acetaldehyde and /or crotonaldehyde.

From studies *in vitro* and short-term inhalation studies on the irritation and nasal cytotoxicity, there seem not to be a greater hazard from the combined exposure to aldehydes in the same target organ and exerting the same type of effect (nasal irritation) than that associated with exposure to the individual chemicals (Casseo et al. 1996a). A competitive effect between the aldehydes for the same receptor was supposed. Other experiments have shown a competitive agonism between formaldehyde, acetaldehyde and acrolein in the decrease in breathing frequency in male rats (Kane et al. 1978)

3 Recommendation

The main health effect of exposure to acrolein is irritation of the eyes, the mucosae and the skin, both in animals and in humans. The study of Roemer et al (1993), establishing a LOAEL of 0.2 ppm (0.47 mg/m³) for damage to the bronchial mucosa of rats was considered to be the best available basis for proposing an 8-hour TWA. An uncertainty factor of 10 was considered appropriate to allow for the absence of a NOAEL and of human data on prolonged exposure. The recommended 8-hour TWA is 0.02 ppm (0.05 mg/m³).

A STEL (15 min) of 0.05 ppm (0.12 mg/m³) is proposed to limit peaks of exposure which could result in irritation. This value is in line with the EU RAR conclusion (2001) and is based upon the human volunteer study of Weber-Tschopp et al (1977), indicating a LOAEL of 0.09 ppm (0.20 mg/m³) and the short-time exposure to acrolein vapours in volunteers of over 5 minutes for eye irritation (NOAEL of 0.06 ppm, 0.14 mg/m³) (Darley et al. 1960).

No "skin" notation was considered to be necessary.

At the levels recommended measurement difficulties are not foreseen with established methods (e.g. NIOSH 2501, UK MDHS 70) although further validation at lower concentrations may be required.





4 References

- Bouley, G., Dubreuil, A., Godin, J., Boisset, M. and Boudene, C.L. (1976).
Phenomena of adaptation in rats continuously exposed to low concentrations of acrolein.
Ann. Occup. Hyg.1.2 27-32.
- Cassee, F. R., Groten, J. P. and Feron, V. J. (1996).
Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of
formaldehyde, acetaldehyde and acrolein. Fund. Appl. Toxicol. 29 (1996)
- Costa D.L., Kutzman R.S., Lehmann J.R., Drew R.T. Altered lung function and structure in
the rat after subchronic exposure to acrolein.(1986)
Am.Rev.Respir. Dis. 133, 1986, 286-91
- Darley E.F., Middleton J.T., Garber M.J. (1960)
Plant damage and eye irritation from ozone-hydrocarbon reactions.
J. Agric. Food Chem. 8, 1960, 483-485
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) 1998
Acrolein. Occupational Toxicants, Critical data Evaluation for MAK Values and
Classification of carcinogens. Volume 16, H. Greim ed. 1998
- Egle, J.L. (1972). Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde and acrolein in the
dog. Arch. Environ. Health ~ 119-124.
- EU-RAR Acrolein. Final Report 2001
- Feron, V. J. and Krusysse, A. (1977).
Effects of exposure to acrolein vapor in hamsters simultaneously treated with
benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. J. Toxicol. Environ. Health 1, 379-394.
- Feron, V.J., Krusysse, A., Til, H.P. and Immel, H.R. (1978).
Repeated exposure to acrolein vapour: Subacute studies in hamsters, rats and rabbits.
Toxicol.2 , 47-57.
- Gusev, M. I., Svechnikova, A. I., Dronov, I. S., Grebenskova, M. D. and Golovina, A. I. (1966).
On substantiation of the daily average maximum permissible concentration of acrolein in
the atmosphere (Russian). Gig. Sanit.31, 9-13.
- Hales B.F. 1982
Comparison of the mutagenicity and teratogenicity of cyclophosphamide and its active
metabolites, 4-hydroxycyclophosphamide, phosphoramidate mustard and acrolein
Cancer Res. 42, 1982, 3016-21
- HSDB Acrolein 2005
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/download.txt>.
Updated 23.08.2005
- IARC (1995).
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 63, Dry
Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals, IARC, Lyon, France





International Program on chemical Safety (ICPS) World health organization 1992
International chemical safety card on acrolein

Kane, L.E.; Alarie. Evaluation of sensory irritation from acrolein-formaldehyde mixtures.
Am.Ind.Hyg.Assoc.J. 1978, 39, 270-04

Kehrer J.P., Biswal S.S.(2000)
The molecular effects of acrolein
Toxicological Sciences 57, 2000, 6-15

Kutzman, R.S., Wehner, R.W. and Harber, S.B. (1984).
Selected responses to hypertension- sensitive and resistant rats to inhaled acrolein.
*Toxicol.*31, 1984 53-65.

Leonardos G. Kendall D., Barnard N. (1969)
Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals.
J.Air Pollution.Control Association 19, 1969, 91-95

Lijinsky, W. L. and Reuber, M. D. (1987).
Chronic carcinogenesis studies of acrolein and related compounds.
Toxicol. Ind. Health;., 337-345.

Linhart I., Frantik E., Vodickova L., Smejkal J., Mitera J.(1996)
Biotransformation of acrolein in rat: excretion of mercapturic acids after inhalation and intraperitoneal injection.
*Toxicolog.Appl. Pharmacol.*136, 1996, 155-60

Lyon, J.P., Jenkins, L.J., Jones, R.A., Coon, R.A. and Siegel, J. (1970).
Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*11, 726-732.

National Toxicology Program (NTP) (1995)
13-week gavage toxicity studies of allyl acetate, allyl alcohol and acrolein in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice.

Nielsen, G.D. and Petersen, S.H. (1991). Nordic Expert Group document no 100:
Acrolein, *Arbete & Halsa*, 1991 :45.
National Institute of Occupational Health, Stockholm, 1991.

Nielsen G.D., Bakbo J.C., Holst E. Sensory Irritation and Pulmonary Irritation by airborne Allyl Acetate, Allyl Alcohol, Allyl Ether compared to Acrolein
Acta pharmacol. Et toxicol. 1984, 54, 292-298

Parent R.A., Caravello H.E., Harbell J.W. (1991)
Gene mutation assay of acrolein in the CHO/HGPRT test system.
J.Appl.Toxicol 11, 1991, 131-9

Parent, R. A., Caravello, H. E. and Long, J. E. (1992a). Two-year toxicity and carcinogenicity study of acrolein in rats. *J. Appl. Toxicol.*11, 131-139.

Parent, R. A., Caravello, H. E. and Hoberman, A. M. (1992b).
Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fund. Appl. Toxicol.*12, 228-237.





Roemer, E. Anton, H. J. and Kindt, R. (1993).
Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolein.
J. Appl. Toxicol.11, 103-107.

Salaman, M. H. and Roe, F. J. C. (1956).
Further tests for tumor-initiating activity. N,N-di-(2-chloroethyl)- p-aminophenyl butyric acid (CB 1348) as an initiator of skin tumor formation in the mouse.
Br. J. Cancer 10. 363-378.

Steiner, P. E., Steele, R. and Koch, F. C. (1943).
The possible carcinogenicity of overcooked meats, heated cholesterol, acrolein and heated sesame oil. Cancer Res. J., 100-107.

US EPA (2003)
Toxicological review of acrolein in support of summary information over Integrated Risk Information system (IRIS). National Center for Environmental Assessment, Washington DC
<http://www.epa.gov/iris>

Weber-Tschopp, A., Fischer, T., Gierer, R. and Grandjean, E. (1977).
Experimentelle Reizwirkungen von Akrolein auf den Menschen.
Int. Arch. Occup. Envir. Health.4.Q, 117-130.

World Health Organisation Geneva 1992
Environmental Health Criteria 127: Acrolein

WHO. Acrolein; Concise International Chemical Assessment Document 43
WHO, Geneva, 2002