

1984:

19. **Lars Olander:**  
Svetsrökspolymer.
20. **Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.**
21. **Staffan Krantz, Gösta Lindstedt, Lenart Lundgren, Ulf Palmqvist, Cherilyn Tillman och Ulf Ulfvarson:**  
Interlaboratoriekontroll av yrkeshygieniska luftanalyser.  
Provframställning, metodbrister, reproducerbarhet i analysen.
22. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson och Ulf Landström**  
Lågfrekvent buller och rena toner i hytter.  
I. Bakgrund samt bedömningsförfarande avseende lågfrekvent buller och rena toner i hytter.  
II. Lågfrekvent buller och rena toner i hytter inom sågverk, cellulosaindustri och järn/stålverk.
23. **Carl-Göran Ohlson och Christer Hogstedt:**  
Dödsorsaker och cancerincidens bland asbestcementarbetare i mellansverige — Kohortstudie.
24. **Mari Antti-Poika:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 49. Furfurylalkohol.
25. **Gudrun Hedberg och Kjell Niemi:**  
Tankbilförarens arbetsmiljö. En ergonomisk och arbetsfysiologisk studie.
26. **Bengt Sjögren, Vitauts Lidums, Marianne Håkansson och Lars Hedström:**  
Aluminium i luft och urin vid svetsning i aluminium.
27. **Carl-Göran Ohlson, Christer Hogstedt, Jaak Kiviloog och Gunnar Thiringer:**  
Validering av frågeformulär för luftvägs-symtom.
28. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 50. Benomyl.**
29. **ICOST. International Conference on Organic Solvent Toxicity. Stockholm October 15—17, 1984. Abstract book.**
30. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson, Ulf Landström**  
Lågfrekvent buller och rena toner i hytter.  
III. Lågfrekvent buller och rena toner i trä-, plåt- och murade hytter.
31. **Göran Blomquist och Gunnar Ström:**  
Fördelning av mögelsvampskonidier i polymera tvåfasssystem.
32. **Ingvar Skare, Lars Arnarp, Torgil Bergström, Rolf Johansson och Thomas Johnson**  
Analysteknik för kontroll av höga gashalter på tryckflaskor
33. **Eva Kristiansen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 51. Fenol.
34. **Jan Rudling:**  
Utvärdering och bedömning av expositions-mätningar vid olika tolkningar av nivågränsvärdet.
35. **Gunnar Ahlberg jr, Bernt Bergström, Pirkko Einistö, Christer Hogstedt och Marja Sorsa**  
Mutagen exponering i kemisk industri — screening med urinprov
36. **Kai Savolainen**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 52. Klormequatklorid
37. **Elvy Lagerstedt, Hans Sylwan:**  
Nyckelordsförteckning till Arbete och Hälsa för tiden 1972—juli 1984.
38. **Per Malmberg, Gullevi Ahling, Torsten Altrén, Sverker Höglund och Urban Palmgren**  
Sjukdomar orsakade av inandad mikrobiellt damm i lantbruksmiljö.  
Medicinsk, mikrobiologisk och jordbruks-teknisk inventering.  
Förslag till motåtgärder.
39. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Birgitta Kolmodin-Hedman och Gunnar Rosén.**  
Lungfunktion och subjektiva besvär vid yrkesmässig exponering för formaldehyd.
40. **Rolf Alexandersson, Per Gustavsson, Göran Hedenstierna, Gunnar Rosén och Ester Randma.**  
Diisocyanater-NDI  
Lungfysiologiska undersökningar på personal i gummiindustri.
41. **Steinar Øvrebo**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.  
53. Metanol
42. **Lars Eklund, Steve Kihlberg and David E O'Connor:**  
Vibration levels along the support handle of a portable angle grinder.
43. **Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 5.**
44. **Scientific basis for Swedish Occupational Standards. V.**
45. **Åsa Kilbom, Margareta Liew, Elisabeth Lagerlöf och Elisabet Broberg:**  
Ergonomisk studie av muskuloskeletala sjukdomar anmälda som arbets-skador.
46. **Timo Kauppinen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 54. Klorfenoler.
47. **Bengt-Olov Hallberg, Jan Rudling, Annika Hultman och May Hultgren:**  
En metod för aktiv och passiv provtagning av svaveldioxid i luft med impregnerade filter
48. **Mikael Goldstein och Anders Kjellberg:**  
Ljudstyrkan hos olika typer av buller. En utvärdering av olika frekvensvägningsmetoder.

Arbete och Hälsa 1985:23

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

60.

PROPYLENOXID

av

Lisbeth Ehlert Knudsen

København, maj 1985

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-266-9  
ISSN 0346-7821

Nordisk Ministerråd har siden 1977 ydet bidrag til et projekt med det formål at skabe et dokumentationsgrundlag for fastsættelse af hygiejniske grænseværdier. Til styring af dette arbejde er der nedsat en ekspertgruppe med følgende sammensætning:

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet, København
Bjørn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt, Oslo
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen, Islands universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Anna Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet, København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna
Hans Tjörn	Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna

Målsætningen er med støtte i en gennemgang og vurdering af den foreliggende litteratur om muligt at opstille dosis-effekt og dosis-respons relationer, som kan lægges til grund for diskussionen om hygiejniske grænseværdier. Ekspertgruppen skal derimod ikke give direkte forslag til hygiejniske grænseværdier.

Litteratursøgning og indsamling af materiale foretages af et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er placeret ved arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen af det indsamlede materiale og udarbejdelse af præliminære dokumentudkast, som udgør grundlaget for ekspertgruppens stillingtagen, udføres i de enkelte lande af personer, der er udpeget af de respektive landes deltagere i ekspertgruppen.

I dokumentet er der kun medtaget litteratur, som er bedømt til at være pålideligt og af betydning for grænseværdidiskussionen.

Biologiske koncentrationer er angivet i mol/l eller mg/kg; luftkoncentrationer i mg/m<sup>3</sup>. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument, er udført af cand. scient. Lisbeth Ehlert Knudsen, Direktoratet for Arbejdstilsynet, København.

Referent: Børge Fallentin, Arbejdsmiljøinstituttet, København.

Dokumentforslaget blev diskuteret og accepteret på ekspertgruppens møde den 26. april 1984.

	Side
<b>INDHOLDSFORTEGNELSE</b>	
<b>BAGGRUND</b>	7
<b>FYSISK-KEMISKE EGENSKABER</b>	7
<b>TOKSIKOLOGI</b>	
1. <b>METABOLISK MODEL</b>	
1.1 Optagelse	8
1.1.1 Lunger	8
1.1.2 Hud og slimhinder	8
1.1.3 Mave-tarmkanal	8
1.2 Distribution	8
1.3 Biotransformation	9
1.4 Eliminering	9
1.4.1 Åndedrætsorganer	9
1.4.2 Nyrer	10
1.4.3 Mave-tarmkanal	10
1.4.4 Andre udskillelsesveje	10
2. <b>TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER</b>	10
3. <b>ORGANEFFEKTER</b>	
3.1 Hud og slimhinder	11
3.2 Åndedrætsorganer	12
3.3 Mave-tarmkanal	13
3.4 Lever	13
3.5 Nyrer	13
3.6 Blod og bloddannende organer	13
3.7 Centrale nervesystem	14
3.8 Perifere nervesystem	14
3.10 Hjerte og blodkar	14
4. <b>ALLERGI</b>	
4.1 Hud	14
4.2 Åndedrætsorganer	15

5.	<b>GENOTOKSISKE EFFEKTER</b>	
5.1	Mutationer i modelsystemer	15
5.2	Chromosomskader	16
6.	<b>REPRODUKTIONSTOKSISKE EFFEKTER</b>	19
7.	<b>CANCEROGENE EFFEKTER</b>	21
8.	<b>EKSPONERINGSINDIKATORER</b>	
8.1	Luftkoncentrationer	22
8.2	Biologiske indikatorer	22
9.	<b>SAMMENHÆNG MELLEML EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS</b>	
9.1	Effekter af engangseksponering	23
9.1.1	Inhalation	23
9.1.2	Hud	23
9.1.3	Peroral tilførsel	23
9.2	Effekter af langvarig eksponering	24
9.2.1	Inhalation	24
10.	<b>FORSKNINGSBEHOV</b>	27
11.	<b>DISKUSSION OG VURDERING</b>	27
12.	<b>SAMMENFATNING</b>	28
13.	<b>SUMMARY</b>	29
14.	<b>LITTERATURFORTEGNELSE</b>	30
Appendix I.	Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier af propylenoxid i luft.	37
Appendix II.	Prøvetagning og analyse.	40
Appendix III.	Dokumenter publiceret af den nordiske ekspertgruppe.	42

## BAGGRUND

Propylenoxid anvendes som udgangsstof i produktionen af polyether polyoler til bl.a. polyurethanresiner og i produktionen af propylenglycoler, smøremidler, overfladeaktive stoffer og aminer. Stoffet har insekticide og fungicide egenskaber. Det anvendes tillige som desinfektions- og steriliseringsmiddel for fødevarer og jord. Propylenoxid anvendes som opløsningsmiddel, herunder ved fremstilling af præparater til elektronmikroskopi.

## FYSISKE OG KEMISKE EGENSKABER

Kemisk navn:	Propylenoxid
Systematisk navn:	Methyloxiran, 1,2-epoxypropan
Synonymer:	Propenoxid
CAS-nr:	75-56-9
Bruttoformel:	$C_3H_6O$
Strukturformel:	$CH_3 - \overset{\text{O}}{\text{C}} - CH_2$
Molekylvægt:	58,08
Tilstandsform v. 20°C:	Farveløs væske med karakteristisk sødlig lugt.
Kogepunkt:	34,2°C (ved 101,3 kPa)
Smeltepunkt:	-112°C
Flammepunkt:	-37°C
Densitet:	0,8304 (v. 20°C)
Relativ dampdensitet (luft=1)	2,0
Damptryk v. 20°C:	442 mm Hg = 58,9 kPa
Mætningskoncentration v. 20°C:	1398 g/m <sup>3</sup>
Opløselighed:	Meget opløselig i vand, blandbar med acetone, benzen, carbontetrachlorid, ether og methanol
Omregningsfaktor ved 25°C	1 ppm = 2,376 mg/m <sup>3</sup>
og 101,3 kPa:	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,421 ppm
Anmærkning:	Propylenoxid er yderst let antændeligt. Eksplosionsgrænserne i luft er 2,1% og 37%.

## TOKSIKOLOGI

### 1. METABOLISK MODEL

#### 1.1 Optagelse

##### 1.1.1 Lunger

Der findes ingen kvantitative studier, som belyser absorptionen fra lungerne af propylenoxid.

Ethylenoxid optages næsten fuldstændigt fra lungerne hos mus (31). Analogisluttes til ethylenoxid kan det forventes, at der for propylenoxid sker en næsten fuldstændig optagelse af den inhalerede mængde (18).

##### 1.1.2 Hud og slimhinder

Der findes ikke kvantitative oplysninger om optagelse gennem huden, men  $LD_{50}$  ved dermal applikation på kanin, 1,50 ml/kg, er af samme størrelsesorden som  $LD_{50}$  efter oral indgift hos rotter, 1,14 ml/kg (61), hvilket tyder på betydelig optagelse gennem hud.

Da neddykning af 2/3 af halelængden på mus i propylenoxid medførte død af halvdelen af musene efter 2,7-4,9 minut (50), må en væsentlig hudoptagelse antages at finde sted.

##### 1.1.3 Mave-tarmkanal

Der findes ikke kvantitative bestemmelser af optagelsen fra mave-tarmkanal, hverken hos dyr eller mennesker.

Efter intragastral administration af 104 mg/kg og 26 mg/kg til rotter over en 45-dages periode blev målt propylenoxidkoncentrationer i blod på 0,63 mg/g væv og 0,13 mg/g væv (2).

#### 1.2 Distribution

Der mangler kvantitative oplysninger om distributionen af propylenoxid hos menneske og forsøgsdyr.

Manson (41) angiver, at epoxider som følge af deres lipofile natur må formodes let at kunne passere gennem celled membraner og distribueres i organismen.

### 1.3 Biotransformation

Der er ikke fundet kvantitative oplysninger om biotransformationen af propylenoxid hos forsøgsdyr eller hos mennesker.

Metabolisering af propylenoxid kan ske ved hydrolyse til propylen glycol, enten ikke-enzymatisk eller katalyseret af enzymet epoxid-hydratase. Endvidere kan propylenoxid konjugeres med glutathion, katalyseret af det cytosolære enzym glutathion-S-transferase, med dannelse af 2-hydroxypropyl-mercaptursyre som metaboliseringsprodukt (4).

Den ikke-enzymatisk katalyserede hydrolyse af propylenoxid til propylen glycol er målt til 16,3% omdannelse af en propylenoxidopløsning med 0,1 mol/l inkuberet 24 timer ved 37°C i vand. Tilstedeværelse af hydroxylioner (0,1 mol NaOH/l) i et tilsvarende eksperiment viste hydrolyse af 92,5% (56).

Propylenoxid antages at være et dårligt substrat for den epoxid-hydratase katalyserede hydrolyse af epoxider, idet propylenoxid først ved meget høje koncentrationer inhiberer den mikrosomale epoxid-hydratase (12).

Det er foreslået, at konjugeringen med glutathion, katalyseret af glutathion-S-transferase er en mere betydelig metaboliseringsvej for lavmolekylære alkenoxider som propylenoxid (12), hvilket er i overensstemmelse med at de oxider, som er gode substrater for transferaserne generelt er dårlige substrater for epoxid-hydratase og vice versa (27). Konjugering af propylenoxid med glutathion, efterfulgt af fraspaltning af glutaminsyre og glycin samt acetylering fører til dannelse af 2-hydroxypropyl-mercaptursyre, som er påvist i urin hos rotter injiceret subkutant med 1 ml af en 2% opløsning af propylenoxid i jordnøddolie (4).

Den specifikke aktivitet af enzymet glutathion-S-transferase er størst i lever, men også andre væv har betydelig aktivitet (27), hvorfor metabolisering ad denne metaboliseringsvej også kan ske uden for leveren.

Efter intragastral dosering af rotter over en periode på 45 dage med 104 mg/kg og 26 mg/kg er metaboliseringsproduktet formaldehyd målt i blod i koncentrationerne 0,137 mg/100 ml og 0,240 mg/100 ml mod 0,067 mg/100 ml hos kontroldyr (2). Dannelse af formaldehyd ud fra propylenoxid vil kunne finde sted såfremt et eller flere karbonatomer i propylenoxid omsættes ad monokarbonomsætningsvejen, via tetrahydrofolat.

#### 1.4 Eliminering

##### 1.4.1 Andedrætsorganer

Der findes ingen oplysninger om elimineringen fra lunger.

#### 1.4.2 Nyrer

Der findes ikke kvantitative oplysninger om udskillelsen gennem nyrerne af propylenoxid selv. Metaboliseringsproduktet, 2-hydroxypropyl-mercaptursyre, er målt i urin efter subkutan injektion af propylenoxid i rotter, men der er ikke foretaget kvantitativ betømmelse af udskillelsen af denne forbindelse (4).

Omdannelsesproduktet propylen glykol kan ligeledes udskilles gennem nyrer. Således kunne 25-30% af den optagne mængde hos rotter langtidsdoserede med propylen glykol genfindes uomdannet i urin (63).

#### 1.4.3 Mave-tarmkanal

Der findes ingen oplysninger om elimineringen fra mave-tarmkanal.

#### 1.4.4 Andre udskillellesveje

Der findes ingen oplysninger om elimineringen via andre udskillellesveje.

### 2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Propylenoxid er en stærkt elektrofil forbindelse, som følge af molekylets epoxidstruktur. Propylenoxid virker alkylende og reagerer med nucleofile centre i cellulære komponenter som proteiner, DNA og RNA. Ved neutralt pH reagerer propylenoxid med DNA under dannelse af primært: N-7-(2-hydroxypropyl)-guanin og N-3-(2-hydroxypropyl)adenin (37).

In vitro reaktionsprodukter med propylenoxid er rapporteret med deoxyadenosin og deoxyguanosin (26), deoxycytidin (13) og thymidin (14).

Propylenoxid reagerer med histidin i proteiner under dannelse af N-3'-(2-hydroxypropyl) histidin (20, 45).

Randerath et al (52) har i  $^{32}\text{P}$ -post labelling test for DNA-skader fundet 15 propylenoxid-deoxynucleosidaddukter i 25 mg DNA inkuberet i 200 mM propylenoxid- opløsning. Dette angives at svare til en DNA-modificering på 1,5%. Metoden omfatter inkubering af DNA fra kalvethymus med teststoffet, efterfulgt af spaltning af DNA til enkeltnucleosider,  $^{32}\text{P}$  behandling af nucleosiderne og separation ved tyndtlagskromatografi af de alkylerede nucleosider fra de ikke-alkylerede nucleosider.

Lawley og Jarman (37) finder det overvejende sandsynligt, at propylenoxid reagerer med de nucleophile centre i nucleinsyrer ved en bimolekylær  $\text{S}_{\text{N}}2$ - reaktion, idet få alkyleringer af oxygen-atomer observeres og idet 2-hydroxypropyl men ikke hydroxyisopropyl derivater identificeres. Tilsvarende observationer er fundet ved undersøgelser på bakteriofag K 17 (59).

Det elektrostatiske potentiale omkring oxygenatomet i propylenoxid er stærkt negativ, hvilket fremmer protontilførsel til oxygenatomet, hvorved epoxidringens åbning lettes. Ringåbning vil kunne fremme dannelsen af bl.a. DNA-addukter og herved bl.a. initiere kræftudvikling (10).

### 3. ORGANEFFEKTER

#### 3.1 Hud og slimhinder

Ved et ulykkestilfælde, hvor en person var eksponeret for meget høj propylenoxidkoncentration i 10-15 minutter, er rapporteret om øjenirritation (5).

Ætsning af øjets hornhinde hos mennesker er rapporteret (42).

Applikation af 0,02 ml propylenoxid i øje hos kaniner gav anledning til necrose af hornhindens overflade, observeret ved farvning med fluorescein 24 timer efter applikation (8).

Propylenoxid appliceret på barberet marsvinehud mere end 6 minutter gav kraftig irritation i form af rødme og ødem. Længerevarende applikation, op til 60 minutter, førte til ardannelse, hvilket må være en følge af ætsning af huden (57). Vandige opløsninger (10% og 20%) angives at være mere irriterende end ufortyndet propylenoxid. Dette forklares ved, at ufortyndet propylenoxid fordamper fra ikke-tildækkede hudpartier (30).

Øjenirritation, tåreflåd og næseflåd er rapporteret hos hanaber (*Cynomolgus*) eksponeret for  $713 \text{ mg/m}^3$  (300 ppm) af propylenoxid i 2 år, 7 timer om dagen 5 dage/uge (38).

Øjenirritation og irritation af næsen er rapporteret hos rotter og marsvin eksponeret for propylenoxid i koncentrationsområdet  $4.700 \text{ mg/m}^3$ - $38.000 \text{ mg/m}^3$  (2.000-16.000 ppm) i 7 timer for de laveste koncentrationer og  $\frac{1}{2}$  time for de højeste koncentrationer (57).

Rødt næseflåd er rapporteret hos rotter udsat for  $7.057 \text{ mg/m}^3$ ,  $9.015 \text{ mg/m}^3$ ,  $9.266 \text{ mg/m}^3$ , (2.970 ppm, 3.794 ppm, 3.900 ppm) i 4 timer. Tåreflåd hos mus udsat for  $7.057 \text{ mg/m}^3$  (2.970 ppm) i 4 timer er rapporteret (6).

I et langtidsdyreforsøg hvor F344/N rotter og B6C3F<sub>1</sub> mus blev eksponeret for  $475 \text{ mg/m}^3$ ,  $950 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm og 400 ppm) 6 timer om dagen, 5 dage om ugen i 2 år fandtes irritation af næseslimhinden samt betændelse af næseslimhinden i begge dosisgrupper. Incidensen af papillære adenomer hos hunrotter i den højeste dosisgruppe var statistisk signifikant forøget. Hæmangiomer og hæmangiosarcomer i næsehulen var statistisk signifikant forøget hos mus i den højeste dosisgruppe (6).

Hos F344/N rotter eksponeret for 238 og 714 mg/m<sup>3</sup> (100 og 300 ppm) 7 timer om dagen, 5 dage om ugen i 2 år observeredes ligeledes irritation af næseslimhinden. Endvidere var der to tilfælde af nasale adenomer i den højeste dosisgruppe (39).

### 3.2 Andedrætsorganer

Efter akut udsættelse for meget høje koncentrationer af propylenoxid i 10-15 min. ved en ulykke, rapporteredes om brændende fornemmelse bag brystbenet (5).

Hos hunde eksponeret for 4.810 mg/m<sup>3</sup> (2.030 ppm) og 5.880 mg/m<sup>3</sup> (2.481 ppm) propylenoxid mindre end henholdsvis 1 dag og 1 time, idet doserne var dødelige, viste post-mortem-undersøgelser kongestion af trachealmucosa og lungevæv. Endvidere sås alveolært, perivaskulært, peribronchialt ødem samt necrobiose af det bronchiolære epitel (34).

Mus udsat for enkelteksponeringer i 4 timer i området 920-7.056 mg/m<sup>3</sup> (387-2970 ppm) fik åndenød (6).

Rotter udsat for 3.400 mg/m<sup>3</sup> (1433 ppm) 5 timer om dagen, 5 dage om ugen i 2 uger fik åndenød (6). I et 13 ugers studie hvor rotter i grupper af 10 eksponeredes for 74, 147, 295, 594, 1188 mg/m<sup>3</sup> (31, 63, 125, 250, 500 ppm) 6 timer om dagen, 5 dage om ugen fandtes kronisk lungebetændelse hos dyr i alle doseringsgrupper (6).

Mus eksponeret for 465 og 1.157 mg/m<sup>3</sup> (200 og 500 ppm) 6 timer om dagen, 5 dage om ugen i 2 uger fik åndenød (6).

I et langtidsstudie hvor F344/N rotter og B6C3F<sub>1</sub> mus blev eksponeret for 475 mg/m<sup>3</sup> og 950 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm og 400 ppm) af propylenoxid 6 timer om dagen, 5 dage om ugen i 2 år, fandtes hos begge dyrearter irritation af respirationsvejenes epitel (6).

I et andet langtidsstudie hvor F344/N rotter blev eksponeret for 238 mg/m<sup>3</sup> og 713 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm og 300 ppm) af propylenoxid 7 timer om dagen, 5 dage om ugen i 104 uger fandtes forøget antal inflammationer i luftrør og lunger (39).

Efter eksponering af rotter og marsvin for 1.080 mg/m<sup>3</sup> (457 ppm) af propylenoxid 7 timer om dagen 5 dage om ugen i ca. 5 uger påvistes moderate alveolære blødninger og ødemer samt kongestion af lunger. Disse forandringer fandtes ligeledes efter tilsvarende eksponering af hanrotter og hunrotter i ca. 20 uger, tillige med irritation af luftveje. Hos marsvin eksponeret 30 uger sås irritation af luftvejene. Hos marsvin eksponeret for 460 mg/m<sup>3</sup> (195 ppm) i 26 uger var lungevægten øget. Hos rotterne øgedes mortaliteten som følge af pneumoni (57).

### 3.3 Mave-tarmkanal

Ingen humandata er rapporteret.

Postmortem-undersøgelse af rotter og mus eksponeret 4 timer for propylenoxid koncentrationer i området 2.240-12.450 mg/m<sup>3</sup> (945-5.254 ppm) viste udspilning af maven (34).

Hos rotter udsat for 3400 mg/m<sup>3</sup> (1433 ppm) 5 timer om dagen, 5 dage om ugen i 2 uger er rapporteret diarre (6).

### 3.4 Lever

Ingen humandata er rapporteret.

Efter peroral dosering ved intubation af 10% opløsning af propylenoxid i olivenolie, til 5 hunrotter, 18 gange á 0,3 g/kg over 24 dage fandtes let leverskade. (57).

Efter inhalation af 1.080 mg/m<sup>3</sup> (457 ppm) 7 timer om dagen i 154 eksponeringer over en periode på 218 dage fandt Rowe (57) let fedtdegeneration af leveren hos hanmarsvin.

En reduktion i leverens indhold af ikke-proteinbundne thiolgrupper 2 timer efter intraperitoneal injektion af 2,93 mmol/kg til fastede hanrotter er rapporteret (1).

### 3.5 Nyrer

Ingen humandata er rapporteret.

Eksponering af rotter for 1.188 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) af propylenoxid fra 3 uger før drægtighed og derefter til dag 16 i drægtighedsperioden, fra dag 1-16 i drægtighedsperioden og fra dag 7-16 i drægtighedsperioden førte til signifikant stigning i vægten af nyterne hos moderdyrene i de tre doseringsgrupper (22, 24).

6 måneders peroral dosering af han- og hunrotter med 0,92 mg/kg af propylenoxid medførte ændret nyrefunktion med fordoblet urinudskillelse (polyuri) (2).

### 3.6 Blod og bloddannende organer

Hos 9 propylenoxideksponerede arbejdere eksponeret for ca. 10 ppm, er fundet tydeligt forhøjede niveauer af hydroxypropyleret histidin-N i hæmoglobin, sammenlignet med kontrolgrupper af henholdsvis ethylenoxideksponerede og beboere i et nærliggende område. (45). Det har ikke været muligt at bestemme pålidelige individuelle eksponeringer, men de tidsvægtede gennemsnitskoncentrationer i arbejdsprocesser, som indebar propylenoxideksponering (25-75% af arbejdstiden) var ca. 24 mg/m<sup>3</sup> (ca. 10 ppm).

Ved bestemmelse af akut toxicitet parenteralt på rotter, mus og marsvin ( $LD_{50}$  henholdsvis 520 mg/kg, 630 mg/kg og 660 mg/kg) fordobledes histaminindholdet i perifert blod (2). Endvidere observeredes der færre modne lymfocytter i milten. Lymfocytternes kerner disintegrerede og fagocyteredes af reticulære celler. Denne effekt af propylenoxid angives som cytostatisk, dvs. stoffet er specifikt toksisk over for celler i vækst.

### 3.7 Centrale nervesystem

Lugtgrænsen for propylenoxid opgives til 236-473  $mg/m^3$  (100-200 ppm) (34). Propylenoxid angives at have en udmatningseffekt på lugteorganer (3).

Enkelteksponeringer af rotter og marsvin for mellem 4.700  $mg/m^3$  (2.000 ppm) og 38.000  $mg/m^3$  (16.000 ppm) medførte dødsghed, svaghed og lejlighedsvis inkoordination (57). Hine og Rowe (30) beskriver propylenoxid som en mild CNS-depressant.

De neuropatologiske effekter efter eksponering af 4 hanaber (*Macaca fascicularis*) for 238  $mg/m^3$  og 713  $mg/m^3$  (100 og 300 ppm) af propylenoxid 6 timer om dagen, 5 dage om ugen i 24 måneder, er undersøgt (62). Hjerne, rygmarv, synsnerve og ulnarnerve er histologisk undersøgt. Axonal dystrophi fandtes i de terminale axoner på Nucleus gracili i medulla oblongata i markeret grad hos en abe eksponeret for 238  $mg/m^3$  (100 ppm), i let grad, hos en abe eksponeret for 238  $mg/m^3$  (100 ppm) og en abe eksponeret for 713  $mg/m^3$  (300 ppm) og i spor hos en abe eksponeret for 713  $mg/m^3$  (300 ppm). Der er altså ikke dosisrelation.

### 3.8 Perifere nervesystem

Ingen oplysninger om effekter på det perifere nervesystem efter udsættelse for propylenoxid er fundet.

### 3.9 Hjerte og blodkar

Akut parenteral dosering af rotter, hunmus og hunmarsvin for propylenoxid ved  $LD_{50}$ -bestemmelser angives at nedsætte blodcirkulationen og nedsætte permeabiliteten af blodkar (2).

## 4. ALLERGI

### 4.1 Hud

Et tilfælde af kontaktdermatitis på hånden efter arbejde med propylenoxid med 1% opløsning i 70% ethanol er rapporteret (68).

Jensen (35) meddelte om 2 tilfælde af allergisk kontaktdermatitis over for propylenoxid, testet ved Patch-test. Begge tilfælde formodes fremprovokeret af kontakt med stoffet på beskadede hudpartier af desinfektionsserviet med 1% propylenoxid i 70% isopropylalkohol.

Fregert og Gruvberger (21) har rapporteret krydssensibiliseringsreaktion over for propylenoxid, 0,2% opløsning i ethanol, efter Patch-test sensibilisering af 1 person over for epiklorhydrin.

### 4.2 Andedrætsorganer

Der er ikke fundet oplysninger om allergiske reaktioner i andedrætsorganer.

## 5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

### 5.1 Mutationer i modelsystem

Propylenoxid inducerer base-par-mutationer i isoleret DNA, idet DNA isoleret fra *B. subtilis* efter propylenoxid inkubation og transformation til *Bacillus subtilis* reverterer en mutation i recipientcellen (48).

Brud på DNA-enkeltstreng fra rottehepatocytter, inkuberet med propylenoxid i 0,03, 0,3 og 3 m mol/l opløsning er fundet mere end 7 gange oftere end i kontrol DNA (60).

Øget transformation af simian adenovirus SA 7 i Syrian Hamster celler, efter tilsætning af propylenoxid er rapporteret. Dosis er ikke specificeret (9).

Propylenoxid inducerede ikke mutationer i *E. coli* bakteriofag  $T_2$  (10).

Mutagen aktivitet af propylenoxid i doser fra 5 ug pr. plade over for *Salmonella typhimurium* TA 100 og TA 1535 uden metabolisk aktivering er demonstreret i en række undersøgelser (7, 25 (kun TA 100), 43, 47, 66, 71). Metabolisk aktivering ændrer ikke den mutagene aktivitet i disse stammer (7). Der er ikke fundet mutagen aktivitet over for *S. typhimurium* TA 98, TA 1536 og TA 1537 (7).

Disse data tolkes således, at propylenoxid er et base-par-mutagen og ikke et frame-shift mutagen. Mutagen aktivitet over for *E. coli* WP2, og WP2 uvrA, som detekterer base-par-mutationer er ligeledes positiv (43).

Mutagen aktivitet af propylenoxid i fluktuationstest med *Klebsiella pneumonia* er fundet i koncentrationerne 0,5 og 1 m mol/liter (70).



Propylenoxid inducerer forward-mutationer i gær, *Saccharomyces pombe*, i lineær dosis-respons sammenhæng i dosisområdet 3-30 mg/ml. Metabolisk aktivering ved tilstedeværelse af S-9 mix fra muselever ændrer ikke mutageniciteten af propylenoxid (44).

Propylenoxid inducerer reverse-mutationer i *Neurospora Crassa* efter behandling af konidierne med en 0,5 M propylenoxidopløsning i vand i 15 minutter (36).

Propylenoxid inducerer recessive lethale mutationer i *Drosophila melanogaster*. Ved til sætning til næringsmedie, dosis ikke specificeret, er fundet en mutationsrate "syv gange kontrolraten" (53, 54). Ved vaginal douche af de parrede hunner med 100% propylenoxid er fundet en mutabilitet på 1,2% (58). 24 timers eksponering af 200 Oregon-R hanfluer ved 1.530 mg/m<sup>3</sup> (645 ppm) og parring på dag 2-3 og dag 7-8 efter eksposition gav en mutabilitet, målt som kønsbundne recessive lethaler på henholdsvis 4,65% og 3,4%, hvilket er signifikant forøget i forhold til kontrolgruppen (23).

Spermiel-hoved morfologi hos mus eksponeret 7 timer i 5 dage for 720 mg/m<sup>3</sup> (305 ppm) af propylenoxid er undersøgt 1, 3, 5, 7 og 9 uger efter eksposition. Der var ikke signifikante forskelle sammenlignet med kontrolgruppen (23).

Micronucleustest i mus doseret peroralt med mavesonde 2 x 100 mg/kg 2 x 250 mg/kg af propylenoxid 30 og 6 timer før fiksering af benmarv var negativ.

Intraperitoneal injektion af 2 x 300 mg/kg gav imidlertid signifikant stigning i micronuclei i erythrocyter i benmarv. Der sås ikke signifikante stigninger ved 2 x 75 og 2 x 150 mg/kg (7).

## 5.2 Chromosomskader

In vitro inkubation af humane lymfocytter i 72 timer med propylenoxid 1,85 mg/ml og 9,25 mg/ml viste forøget antal chromosomaberrationer. Gaps og brud på chromatid var sammen med chromosombrud det fremherskende (7).

Inkubering af en epithel-type cellelinie fra rottelever med propylenoxid i koncentrationsområdet 25 - 100 mg/ml viste efterfølgende en dosis-afhængig stigning i chromatidgaps og deletioner. Assayet betragtes som en semikvantitativ screeningsprocedure, der ikke kan gøres til genstand for statistisk analyse (11).

I et inhalationsstudie, hvor aber (*Macaca fascicularis*) i grupper á 12 blev eksponeret for 0 mg/m<sup>3</sup>, 238 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) og 713 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) af propylenoxid 7 timer om dagen, 5 dage om ugen i 2 år, fandtes ikke signifikant øget antal chromosomaberrationer eller søster chromatid udvekslinger (SCE) i perifere lymfocytter (40).

I samme studie er fundet statistisk forøget antal chromosomaberrationer og søster chromatid udvekslinger (SCE) i perifere lymfocytter hos aber tilsvarende eksponeret for 92 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) og 183 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) af ethylenoxid. Forfatterne finder at forskellen mellem ethylenoxid og propylenoxid kan skyldes at propylenoxid er mindre potent som clastogen end ethylenoxid.

Hos 23 arbejdere eksponeret for 1,4-28,5 mg/m<sup>3</sup> (0,6-12 ppm) af propylenoxid, med enkelte korte perioder op til 2400 mg/m<sup>3</sup> (1.000 ppm) har Pero (46) fundet signifikant nedsat "Unscheduled DNA-repair synthesis" (UDS) i lymfocytter, sammenlignet med en 12 personer stor kontrolgruppe. Der er i undersøgelsen kontrolleret for alder og rygning. Forfatterne konkluderer, at eksponering for propylenoxid kan medføre nedsat kapacitet til reparation af DNA-læsioner.

Metoden omfatter inkubering af lymfocytter med <sup>3</sup>H-mærket N-acetoxy-2-acetylaminofluoren (NA-AAF), som bindes til DNA og forårsager DNA-læsioner. Derefter måles DNA-repair-syntese (UDS) i cellerne ved inkorporering af <sup>3</sup>H-mærket deoxythymidin i nysyntetiseret DNA. Lymfocytens DNA-repair kapacitet udtrykkes som omfanget af DNA-repair syntese pr. DNA-læsion forårsaget af NA-AAF.

Et studie af 43 personer, der var eksponeret for propylenoxid og/eller ethylenoxid viste signifikant forøget antal chromosomaberrationer i perifere lymfocytter hos de 11 mænd, som havde været eksponeret længst (23 - 40 år). Ekspositionen på undersøgelsestidspunktet var under 236 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) propylenoxid og under 5 ppm ethylenoxid, men med kortvarige, højere eksponeringer. Eksponering for andre stoffer forekom (64, 65).

Mutationsdata er resumeret i tabel 1.

Ehrenberg et al (18, 19) har, på baggrund af sammenlignende studier af ethylenoxid og gamma ioniserende strålings alkylerede og mutagene egenskaber, estimeret risikoen ved eksponering for 2,4 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) propylenoxid pr. time, som svarende til risikoen ved udsættelse for 50-100 mikrogray (5-10 m rad) equivalenter.

Estimatet omfatter beregning af vævsdosis ved eksponering målt i ppm pr. time, multipliceret med forholdet mellem mutationsfrekvensen af stoffet og mutationsfrekvensen af 1 rad gammastråling. I beregningen af vævsdosis tages der hensyn til stoffets retentionstid og alveolar ventilation under let arbejde. Mutationsfrekvensen beregnes ud fra stoffets reaktionsrate med nucleophile grupper i DNA.

Tabel I Mutationsdata for propylenoxid.

Testsystem	Mutation	Reference
<u>Isoleret DNA</u>		
DNA fra rottehepatocytter	Øget skade på enkelt-strengt DNA	(60)
Transformerings DNA fra B. subtilis	Reversion af ilv mutation i B. subtilis	(48)
<u>Virus</u>		
Simian adenovirus SA 7 i Syrian Hamster celler	Øget transformation	(9)
<u>Bakterier</u>		
Salmonella typhimurium	His <sup>-</sup> reversion i TA 100 og TA 1535	(7,25,43,47,66,71)
Eschericia coli	Tryp <sup>-</sup> reversion	(43)
Klebsiella pneumonia		(70)
<u>Svampe</u>		
Saccharomyces pombe	Forward mutation	(44)
Schizosaccharomyces pombe	Arg <sup>-</sup> reversion	(29)
Neurospora crassa	Ade <sup>-</sup> reversion	(36)
<u>Insekter</u>		
Drosophila melanogaster	Kønsbundne recessive lethale mutationer	(23,53,54,58)
<u>Planter</u>		
Hordum vulgare (byg)	"klorofylmutationer"	(28)
<u>Pattedyr</u>		
Rotteleverepithelceller	Chromosomskader	(11)
Human lymfocyt, in vitro	Chromatid og chromosomskader	(7)
Rotte, i.p. injektion	Mikronuclei i benmarv	(7)
Mus, inhalation	Ingen signifikante ændringer i spermie hovedmorfologi	(23)
Aber, inhalation	Ikke signifikant øgede chromosomaberrationer eller søsterchromatid udvekslinger (SCE)	(40)
Erhvervseksponerede	Chromosomskader	(64)
	Nedsat "Unscheduled DNA-repair" syntese i lymfocytter	(46)

## 6. REPRODUKTIONSTOKSISKE EFFEKTER

Nedsat fertilitet hos 10 hanrotter efter enkeltindgift af propylenoxid ved LD<sub>50</sub>-værdien-530 mg/kg er rapporteret (2). Antallet af præimplantationstab og antal døde fostre hos 9 gange 10 hunrotter parret med de doserede hanner 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, eller 10 uger efter forgiftningen er opgjort. Summering af afkom fra alle 9 uger viser samlet signifikant fald i antal hunrotter med afkom 47 mod forventet 90, samlet signifikant stigning i præimplantationstab 1,91 mod 0,32 i kontrolgruppen og samlet signifikant stigning i antal døde fostre efter implantation 1,30 mod 0,58 i kontrolgruppen. 5 uger efter doseringen var fertiliteten signifikant lavere, idet kun 3 ud af 10 rotter fik afkom. Signifikant større præimplantationstab sås 2, 6 og 10 uger efter doseringen og efter 6 uger var ligeledes antallet af døde fostre efter implantation størst. I afkommet fra de doserede hanner observeredes nedsat fertilitet, væksthæmning og visse hæmninger i reaktioner på elektrostimulation.

Daglige doseringer i drikkevand over 6 måneder af hanrotter med 0,52 mg propylenoxid/kg nedsatte sædcellernes bevægelighed med 34%, men førte ikke til nedsat formeringsevne (2).

Dominant lethal test på hannus doseret peroralt ved mavesonde med propylenoxid opløst i en 0,5% gum tragacanth opløsning i 14 dage med 50 mg/kg/dag og 250 mg/kg/dag viste hverken fald i drægtighedsrate eller totale antal implantationer hos hunrotter fra 6 successive ugentlige parring (7).

Dominant lethal test på Sprague-Dawley hanrotter eksponeret 7 timer om dagen i 5 dage for 720 mg/m<sup>3</sup> (305 ppm) propylenoxid og parret 6 gange med en uges mellemrum efter ekspositionen, gav kun den første uge signifikant højere præimplantationstab og færre levende implantationer. Men dette skyldtes ifølge forfatterne et usædvanlig lavt præimplantationstab i kontrolgruppen for første uge. Forfatterne vurderer derfor ikke dominant lethal testen som positiv (23).

Det anføres, at de negative resultater af micronucleustest omtalt i afsnit 5.1 og dominant lethaltest på mus, doseret peroralt, sammenlignet med den positive micronucleustest efter intraperitoneal injektion kan skyldes inaktivering af propylenoxid ved passage gennem mave-tarmkanal, således at propylenoxid ikke når målorganerne benmarv og testes (7).

NIOSH har gennemført inhalationsstudier på rotter og kaniner med eksponering for 1.188 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm) af propylenoxid 7 timer/dag i forskellige perioder af drægtighed (22, 24). Sprague-Dawley hunrotterne var inddelt i en kontrolgruppe og tre dosisgrupper:

1. Eksponering fra 3 uger før og dag 1-16 i drægtighedsperioden, 2. eksponering fra dag 1-16 i drægtighedsperioden og 3. eksponering fra dag 7-16 i drægtighedsperioden. I undersøgelsesgrupperne var 41-46 dyr som blev slået ihjel dag 21 i drægtighedsperioden.

Hos moderrotterne i de doserede grupper mindskedes vægtøgningen i de tidsrum hvor dyrene var eksponeret, idet fødeindtagelsen var mindre end hos kontrol dyr. I gruppe 1 observeredes ingen ændring i fertilitet men et statistisk signifikant fald i antal corpora lutea (13,8 mod 15,4 i kontrolgruppen), et statistisk signifikant fald i antal implantationer pr. moderdyr (12,3 mod 13,9 i kontrol dyr), og statistisk signifikant fald i antal levende fostre pr. kuld (11,7 mod 13,0 i kontrolgruppen). Hos rotter i gruppe 3 var antallet af resorptioner forøget i forhold til gruppe 2. Der var ikke signifikant forskel i antal levende fostre pr. kuld i gruppe 2 og 3. En stigning i misdannelser af skelet (dysmorphologi af ribben) observeredes i fostre fra alle tre eksponeringsgrupper. Nedsat ossifikation hos fostre i gruppe 2 blev observeret. Fostrenes størrelse (vægt og længde) var mindre i alle tre eksponeringsgrupper, sammenlignet med kontrolgruppen. Forfatterne anfører, at der ikke er fundet grove misdannelser og den gennemgående observation af skeletmisdannelser i de tre doserede grupper kunne være udtryk for en embryotoxisk effekt som følge af toksisk påvirkning af moderdyrene.

Hvide New-Zealand kaniner var inddelt i kontrolgruppe med 17 dyr, eksponeret gruppe dag 7-19 i drægtigheden med 11 dyr og eksponeret gruppe dag 1-19 i drægtigheden med 19 dyr. Dyrene blev slået ihjel dag 30 i drægtighedsperioden. Fødeindtagelsen og vægtforøgelsen hos de doserede moderdyr var nedsat men ingen konsistente embryotoxiske effekter opgives. Forfatterne fremhæver dog at kaninerne, som blev doseret dag 1-19 havde et statistisk signifikant forøget antal resorptioner i de kuld, hvor resorptioner blev observeret (22).

Hunrotter doseret een gang intragastralt med maximalt tolereret dosis, 250 mg/kg ( $\frac{1}{2}$  LD<sub>50</sub>), fik forstyrrelser i ovariefunktionen, målt som forlængelser af østrusperioden. Forstyrrelserne var reversible. Daglige doseringer i drikkevand over 6 måneder af hunrotter med 0,52, 0,052, 0,0052 og 0,00052 mg propylenoxid pr. kg. gav ikke forstyrrelser i østruscyclus. Dosering dagligt af drægtige hunrotter fra dag 1-21 i drægtighedsperioden med 104 mg/kg og 25 mg/kg tillige med enkelt dosering på 260 mg/kg én af dagene 1-11 eller 14 i drægtighedsperioden medførte øget fosterdød (2).

Der er således fundet påvirkning af reproduktionen hos såvel han- som hundyr ved meget høje doseringer med propylenoxid, medens lave doseringer svarende til 1/1000 af LD<sub>50</sub>-værdien (0,52 mg/kg) ikke har påvirket fertiliteten.

## 7. CANCEROGENE EFFEKTER

Subkutane injektioner af propylenoxid, opløst i jordnøddedeolie i totaldosis på 1.500 mg/kg fordelt over 325 dage, førte til udvikling af lokale sarcomer hos 8 ud af 12 rotter efter 507-739 dage. En tilsvarende undersøgelse med 12 rotter injiceret med propylenoxid opløst i vand, førte til udvikling af lokale sarcomer hos i alt 3 rotter ud af 12. Hos 1 rotte efter 158 dage og hos 2 rotter efter 737 dage (67).

Efter subkutane injektioner af propylenoxid opløst i tricapylin i doserne 2,5 mg, 1,0 mg, 0,3 mg og 0,1 mg pr uge i 95 uger til 100 mus pr. dosisgruppe, påvistes statistisk signifikant forøget antal tumorer ved de to højeste doser, primært fibrosarcomer ved injektionsstedet. Antallet af tumorer fjernet fra injektionsstedet var ikke signifikant større i de doserede grupper sammenlignet med kontrolgruppen (15, 16).

Forekomst af lokale tumorer i ventriklen hos 50 Sprague-Dawley hunrotter, doseret med mavesonde med henholdsvis 60 og 15 mg/kg propylenoxid 2 gange ugentligt i ca 3 år er rapporteret af Dunkelberg (17). De fleste tumorer var pladecellecarcinomer i ventriklen. I den højeste dosisgruppe sås et tilfælde af adenocarcinom i pylorus.

I et 2-års carcinogenstudie med eksponering af F344/N-rotter for 0 mg/m<sup>3</sup> (0 ppm), 475 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) og 950 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) 6 timer om dagen 5 dage om ugen i 103 uger med 50 hundyr og 50 handyr i hver dosisgruppe fandtes papillære adenomer i næsehulen hos såvel handyr (2/50) som hundyr (3/50) i den højeste dosisgruppe. Incidensen af papillære adenomer hos hundyrne angives at være statistisk signifikant. Forfatterne anfører, at de observerede irritationseffekter i næsehulens slimhinder hos doserede dyr: inflammation, hyperplasi og metaplasi per se kan være årsag til adenomerne. I den højest doserede gruppe hunrotter fandtes forøget antal C-celle adenomer og C-celle carcinomer i thyreodea, som kun i kombination var statistisk signifikant. Forfatterne anfører, at incidensen af C-cellehyperplasi ikke var forøget i forhold til kontrolgruppen, og at grænsen mellem C-cellehyperplasi og C-cellecarcinom er et graderings spørgsmål, samt at C-cellecarcinomer er relativt hyppige hos F-344/N rotter. C-cellesvulsterne tilskrives derfor ikke propylenoxideksponering (6).

Hos B6C3F<sub>1</sub> mus eksponeret for 0 mg/m<sup>3</sup>, 475 g/m<sup>3</sup> (200 ppm) og 950 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) 6 timer om dagen 5 dage om ugen i 103 uger med 50 dyr af hvert køn pr. dosisgruppe fandtes statistisk signifikant øget hyppighed af hæmangiomer i næsehulen hos begge køn og hæmangiosarcomer i næsehulen hos handyr. Yderligere fandtes et pladeepitelcarcinom og et papillom hos handyr i den højeste dosisgruppe, samt adenocarcinomer i næsehulen hos 2 hundyr i højdosisgruppen (6).

I et 2-års carcinogenstudie af F-344/N rotter eksponeret for 0 mg/m<sup>3</sup>, 237 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) og 711 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) af propylenoxid ca. 7 timer om dagen, 5 dage om ugen i 104 uger fandtes statistisk øget antal phæochromocytomer i binyrer hos doserede dyr, men uden dosissammenhæng. Der blev ikke observeret andre tumorer i statistisk øget hyppighed, men hyppigheden af betændelse i næseslimhinden og hyperplasi var øget og 2 adenomer i næsehulen optrådte. Det bemærkes imidlertid, at en mycoplasmainfektion, som forekom ca. 16 mdr. efter studiets start, kan have påvirket udviklingen af læsioner af næseslimhinderne (39).

Wistar-rotter i grupper af 100 hanrotter og 100 hunrotter blev eksponeret for 0 mg/m<sup>3</sup>, 71 mg/m<sup>3</sup> (30 ppm), 273 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) og 711 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) af propylenoxid 6 timer om dagen, 5 dage om ugen i 124 uger for hanrotterne og 123 uger for hunrotterne. Hos hunrotterne doseret med 71 mg/m<sup>3</sup> (30 ppm) og 273 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) fandtes positiv dosis-respons sammenhæng for 2 eller flere fibroadenomer pr. dyr hos dyr med fibroadenom i brystkirtlerne. Der var ikke statistisk signifikant øget antal dyr med fibroadenomer. For hunddyrene eksponeret for 711 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) fandtes endvidere statistisk signifikant øget antal dyr med brystkirteltumorer. I den højeste dosisgruppe fandtes for begge køn øget hyppighed af tumorer (55).

Der foreligger ikke undersøgelser, der belyser propylenoxids mulige kræftfremkaldende egenskaber hos mennesker.

En arbejdsgruppe under IARC har i sommeren 1984 reevalueret data om propylenoxid fra 1976 (32) og fundet, at der er tilstrækkeligt datagrundlag for carcinogen effekt af propylenoxid hos forsøgsdyr, men utilstrækkeligt datagrundlag for evaluering af carcinogeneffekt af propylenoxid hos mennesker (33).

## 8. EKSPONERINGINDIKATORER

### 8.1 Luftkoncentration

Propylenoxidkoncentrationen i luft kan bestemmes. Om prøveindsamling og analyse se appendix II

### 8.2 Biologiske indikatorer

Kvantitativ metode til bestemmelse af N-3'-(2-hydroxypropyl)histidin i hæmoglobin efter eksposition for propylenoxid er udviklet af Farmer et al, (20). Metoden er endnu på udviklingsstadiet, er kostbar men kan anvendes som indikator (45). Se appendix II.

## 9. SAMMENHÆNG MELLEEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

### 9.1 Effekter af engangseksponering

#### 9.1.1 Inhalation

Et tilfælde af akut forgiftning med propylenoxid efter 10-15 minutters udsættelse for meget høje koncentrationer er rapporteret (5). Få minutter efter udsættelsen optrådte symptomerne: Brændende fornemmelse i brystet, øjenirritation. Efter 90 minutter fulgte hovedpine, generel træthedsfornemmelse og diarre. Patienten besvimede derefter, men angives at have overlevet.

Rotter angives at tåle inhalation af propylenoxid på 9.250 mg/m<sup>3</sup> (4.000 ppm) i 0,5 time, 4.760 mg/m<sup>3</sup> (2.000 ppm) i 2 timer og 2.390 mg/m<sup>3</sup> (1.000 ppm) i 7 timer. LC<sub>50</sub> for rotter eksponeret 4 timer opgives til 9.486 mg/m<sup>3</sup> (4.000 ppm) og tilsvarende for mus til 4.126 mg/m<sup>3</sup> (1.740 ppm) (34). Pugaeva (51) opgiver LC<sub>50</sub> for mus til 4.500 mg/m<sup>3</sup>.

Hunde eksponeret for 5.880 mg/m<sup>3</sup> (2.481 ppm) propylenoxid i 4 timer døde alle. Symptomer som tåreflod (lacrimation), spyt og næseflod, opkastning sås (34).

14 dages mortaliteten var 0 for 3 hunde eksponeret for 3.230 mg/m<sup>3</sup> (1.363 ppm) af propylenoxid. Postmortem fund hos hunde eksponeret for 4.750 og 4.810 mg/m<sup>3</sup> (2.005 og 2.030 ppm) var kongestion af tracheal mucosa og lungevæv, ødemer i bronchier og terminale bronchioler. Dette var de maksimale effekter stoffet fremkaldte i lungevæv (34).

Næseflod hos rotter udsat for 7.057 mg/m<sup>3</sup>, 9.015 mg/m<sup>3</sup> og 9.266 mg/m<sup>3</sup> (2970 ppm, 3794 ppm og 3900 ppm) i 4 timer er rapporteret (6).

Mus udsat for enkeltseksponeringer i området 920-7.056 mg/m<sup>3</sup> (387-2970 ppm) fik åndenød og tåreflod observeredes ved den højeste eksponering (6).

#### 9.1.2 Hud

LD<sub>50</sub> dermalt er rapporteret til 1,3 g/kg hos kaniner (69).

#### 9.1.3 Peroral tilførsel

LD<sub>50</sub> peroralt er rapporteret til 1.140 mg/kg for rotter, 690 mg/kg for kaniner (61) og til 380 mg/kg for rotter, 440 mg/kg for mus (51), samt til 530 mg/kg for rotter, 630 mg/kg for hunmus og 660 mg/kg for hunmarsvin (2).

## 9.2 Effekter af langtidseksponering

### 9.2.1 Inhalation

Eksponering for  $1.080 \text{ mg/m}^3$  (457 ppm) propylenoxid 7 timer om dagen over flere uger af rotter, marsvin, kaniner og een hunabe viste effekter som øget mortalitet, øjen- og respirationsvejsirritation, væksthæmning, lungeødemer hos rotter og marsvin. Rotterne var eksponeret i 79 uger (hunrotter) og 138 uger (hanrotter), mens marsvin var eksponeret over 110 uger. Der er ikke rapporteret om patologiske fund hos kaniner og abe eksponeret 154 uger (57).

I et studie af propylenoxids reproduktionstoxiske effekter hos rotter ved  $1.188 \text{ mg/m}^3$  (500 ppm) fandtes nedsat fødeindtagelse og mindsket vægtforøgelse hos moderdyr eksponeret såvel 3 uger før som under hele drægtighedsperioden eller de sidste 2/3 heraf (22). Endvidere observeredes embryo- og føtotoxiske effekter.

I et 2-års langtidsstudie hvor F344/N rotter og B6C3F<sub>1</sub> mus blev eksponeret for  $475 \text{ mg/m}^3$  og  $950 \text{ mg/m}^3$  (200 ppm og 400 ppm) 6 timer om dagen, 5 dage om ugen fandtes irritation af næseslimhinde og betændelse af næseslimhinden i begge dosisgrupper. Statistisk signifikant forøget forekomst af papillære adenomer fandtes i grupper af højeste doserede hunrotter. I den høje eksponeringsgruppe hos mus fandtes statistisk signifikant forhøjet antal hæmangiomer og hæmangiosarcomer (6).

F344/N rotter eksponeret for  $238 \text{ mg/m}^3$  og  $713 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm og 300 ppm) 7 timer om dagen, 5 dage om ugen i 2 år udviklede irritationssymptomer i næseslimhinden og statistisk signifikant forøget antal phæochromocytomer i binyrer (39).

Eksponering for  $460 \text{ mg/m}^3$  (195 ppm) af rotter i 138 uger, marsvin i 128 uger, kaniner og abe i 128 uger gav som eneste patologiske fund en statistisk forøget lungevægt hos hunmarsvin. (57).

En tilsvarende eksponering på  $240 \text{ mg/m}^3$  (102 ppm) gav ingen patologiske fund (57).

Tabel II Sammenhæng mellem eksponering og effekt hos propylenoxideksponerede forsøgsdyr.

$\text{Mg/m}^3$	ppm	Eksponering	Effekter	Reference
5880	2481	4 timer (hunde)	Dødelig dosis	(34)
1180	500	7 timer/5 dage drægtighed (rotter)	Embryo og føtotoxiske effekter	(22,24)
1080	457	7 timer/ 5 dage/ 138 gange (rotter)	Irritation af øjne og respi- rationsveje. Nedsat vækst, øget mortalitet, lungeskade.	(57)
1080	457	7 timer/ 5 dage/ 110 gange (marsvin)	Irritation af øjne og respi- rationsveje. Nedsat vækst, let grad af leverskade hos handyr	(57)
950	400	6 timer/5 dage/ 103 uger (rotter)	Irritation af næsehulens slimhinder. Papillære adenomer	(6)
950	400	6 timer/5 dage/ 103 uger (mus)	Irritation af næsehulens slimhinder. Hæmangiomer og hæmangiosarcomer	(6)
713	300	7 timer/5dage/uge 2 år (aber)	Ingen øgning i chromosomaberrationer og SCE	(40)
713	300	7 timer/ 5 dage/ uge 2 år (aber)	Nedsat vægt, øjenirritation, tåreflåd, næseflåd.	(38)
713	300	7 timer/5 dage/ 104 uger (rotter)	Irritation af næsehulens slimhinder. Phæochromocytomer i binyrer	(39)
238	100	6 timer/5 dage/uge 2 år (aber)	Mulig neurotoxiske effekt i forlængede rygmarv	(62)

Tabel III Sammenhænge mellem eksponering og effekt, hos propylenoxideksponerede mennesker.

Mg/m <sup>3</sup>	ppm	Eksponering	Effekter	Reference
1,4-10 <sup>6</sup>	ca. 600.000	10-15 minutter	Akut forgiftning	(5)
<240	< 100	arbejde 23-40 år	Chromosomaberrationer	
<24	under 10	arbejde	Hydroxypropylering af histidin i hæmoglobin	(45)
1,4-28,5 toppe på 2400	0,6-12 toppe på 1.000	arbejde	Nedsat unscheduled DNA-repair synthesis	(46)

## 10. FORSKNINGSBEHOV

Kvantitative oplysninger om propylenoxids optagelse ved inhalation og hudkontakt savnes. Der foreligger ikke bestemmelser af den biologiske halveringstid for propylenoxid, indgivet ad ovennævnte administrationsveje, men dette er centralt for vurderingen af stoffets mulighed for at nå målorganer, som f.eks. gonader. Der findes ikke oplysninger om evt. akkumulering af stoffet i særlige organer, hvorfor en autoradiografisk undersøgelse af stoffets fordeling anses for berettiget. Kvantitative oplysninger om propylenoxids metabolisering savnes.

De rapporterede effekter på kredsløb, centrale nervesystem og blodets indhold af en række neuromediatorer og hormoner ved lave eksponeringsværdier bør yderligere undersøges.

Ingen epidemiologiske undersøgelser af rent propylenoxid eksponerede grupper er rapporteret.

## 11. DISKUSSION OG VURDERING

Propylenoxid er et alkylende stof med stor affinitet til cellernes makromolekyler, idet stoffet alkylere de nucleophile centre i proteiner og DNA. Der ses mutagene effekter i en lang række testsystemer, tolket således, at propylenoxid er en base-par mutagen. Der er endvidere observeret tumorer såvel efter inhalation som subkutan og intragastral administration samt påvirkning af reproduktionen hos forsøgsdyr doseret med stoffet.

Cytogenetiske studier af eksponerede dyr og mennesker har påvist signifikante ændringer i kromosomer og nedsat DNA-repair syntese.

Propylenoxid virker irriterende på hud, slimhinder, luftveje og øjne, og har i enkelte tilfælde fremprovokeret sensibiliseringsreaktioner på hud.

Propylenoxid er karakteriseret ved en svag CNS depressiv virkning. Der er en mulig neurotoksik effekt på axoner i den forlængede rygmarv.

Ved diskussionen af grænseværdi bør de observerede genotoksiske og cancerogene egenskaber lægges til grund, idet stoffet har en moderat akut toxicitet.

## 12. SAMMENFATNING

Propylenoxid, Nordisk ekspertgruppe for grænseværdi dokumentation.

Arbete och Hälsa 1985:23

Kritisk gennemgang og vurdering af den litteratur, som er relevant som underlag for fastsættelse af hygiejnisk grænseværdi for propylenoxid.

Propylenoxid er en stærkt elektrophil forbindelse, der reagerer med cellernes makromolekyler: RNA, DNA og proteiner, idet nucleophile centre alkyles.

Propylenoxid er genotoksisk, inducerer lokale tumorer ved inhalation, subkutan og intra-gastral administration og påvirker reproduktionen hos såvel hundyr som handyr. En arbejdsgruppe under IARC har i sommeren 1984 vurderet, at der er tilstrækkeligt data-grundlag for carcinogen effekt hos forsøgsdyr.

Propylenoxid har i enkelte tilfælde fremprovokeret allergiske hudreaktioner.

Det foreslås at de genotoksiske og cancerogene egenskaber er de biologiske effekter, der lægges til grund ved fastsættelsen af grænseværdi for propylenoxid.

71 Referencer

Nøgleord: Propylenoxid, grænseværdi, alkylende forbindelse, mutagen, genotoksisk, reproduktionstoksisk, kræftfremkaldende, slimhindeirritation, hudsensibilisering, radiomimetisk.

## 13. SUMMARY

Propylene oxide. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1985:23

The report comprises a critical survey and evaluation of the relevant literature as the basis for determination of an occupational exposure limit for propylene oxide.

Propylene oxide is a highly reactive, electrophilic substance, which reacts with cellular macromolecules, such as RNA, DNA and proteins, by alkylating nucleophilic centres.

Propylene oxide is a mutagen. It induces local tumors when inhaled or administered by subcutaneous and intragastric routes and has an adverse effect on male and female reproduction in animals (mice and rats). In 1984, a working group in the IARC determined that there was sufficient evidence for the carcinogenicity of propylene oxide in experimental animals.

Propylene oxide is an allergic sensitizer.

We recommend that the genotoxic and carcinogenic effects serve as the biological effects to be used as a basis for an evaluation in setting an occupational exposure limit for propylene oxide.

In Danish, 71 References.

Key words: Propylene oxide, TLV, alkylating agent, mutagenicity, genotoxicity, adverse effects on reproduction, carcinogen, irritation of mucous membranes, skin sensitizer, radiomimetic.

## 14. LITTERATUR REFERENCER

1. Andersen M E, Thomas O E, Gargas M L, Jones R A, Jenkins L J Jr.: Significance of multiple detoxification pathways for reactive metabolites in the toxicity of 1,1-dichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 52:3 (1980) 422-432.
2. Antonova V I, Zommer E A, Kuznetsova A D, Petrova N A: Toxicology of propylene oxide and regulation of its level in water (original på russisk, engelsk oversættelse). *Gig Sanit* 7 (1981) 76-9.
3. Arbetarskyddstyrelsen: Etylenoxid och propylenoxid. AFS 12 (1980) 1-19.
4. Barnsley E A: The formation of 2-hydroxypropylmercapturic acid from 1-halogenopropanes in the rat. *Biochem J* 100 (1966) 362-372.
5. Beljaev V A, Politykin A Ja, Chernysheva L A: Acute poisoning by propylene oxide (original på russisk, engelsk oversættelse). *Gig Tr Prof Zabol* 15:2 (1971) 48-49.
6. Boorman G: NTP Technical Report on the toxicity and carcinogenicity of propylene oxide (Cas No 75-56-9) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation study). NTP TR No 267. NIOSH Board Draft 5/9/83.
7. Bootman J, Lodge D C, Whalley H E: Mutagenic activity of propylene oxide in bacterial and mammalian systems. *Mutat Res* 67:2 (1979) 101-112.
8. Carpenter C P, Smyth H F: Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 29 (1946) 1363-1372.
9. Casto B C, Meyers J, Dipaolo J A: Assay of industrial chemicals in Syrian hamster cells for enhancement of viral transformation. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 18 (1977) 155.
10. Cookson M J, Sims P, Grover P L: Mutagenicity of epoxides of polycyclic hydrocarbons correlates with carcinogenicity of the parent hydrocarbons. *Nature New Biol* 234 (1971) 186-187.

11. Dean B J, Hodson-Walker G: An in vitro chromosome assay using cultured rat liver cells. *Mutat Res* 64:5 (1979) 329-337.
12. Dent J G, Schnell S R: Inhibition of microsomal-membrane-bound and purified epoxide hydrolase by C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 1,2-alkene oxides. *Biochem Pharmacol* 30:12 (1981) 1712-1714.
13. Djuric Z, Sinsheimer J E: Reactivity of propylene oxides towards deoxycytidine and identification of reaction products. *Chem Biol Interactions* 50 (1984) 219-231.
14. Djuric Z, Sinsheimer J E: Characterization and quantification of 3-alkyl-thymidines from reactions of mutagenic propylene oxides with thymidine. *Chem Biol Interactions* 52 (1984) 243-
15. Dunkelberg, H: On the oncogenic activity of ethylene oxide and propylene oxide in mice. *Br J Cancer* 39:5 (1979) 588-589.
16. Dunkelberg H: Kanzerogene Aktivität von Ethylenoxid und seinen Reaktionsprodukten 2-Chlorethanol, 2-Bromethanol, Ethylenglycol und Diethylenglycol. I. Kanzerogenität von Ethylenoxid im Vergleich zu 1,2 Propyleneoxid bei subkutaner Applikation an Mäusen. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg, I ABT B* 174:5 (1981) 383-404.
17. Dunkelberg H: Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. *Brit J Cancer* 46:6 (1982) 924-933.
18. Ehrenberg L, Hussain S: Genetic toxicity of some important epoxides. *Mutat Res* 86:1 (1981) 1-113.
19. Ehrenberg L, Hallström T, Osterman-Golkar S: Kriteriedokument för gränsvärden: Ethylenoxid. *Arbete och Hälsa* 6 (1981).
20. Farmer P B, Gorf S M, Bailey E: Determination of (hydroxypropyl)histidine in hemoglobin as a measure of exposure to propylene oxide using high resolution gas chromatography mass spectrometry. *Biomedical Mass Spectrometry* 9:2 (1982) 69-71.



21. Fregert S, Gruvberger B: Sensization to epichlorohydrin and cross sensitization to propene oxide. *Contact dermatitis Newsletter*, 8 (1970) 172.
22. Hackett P L, Brown M G, Buschbom R L, Clark M L, Miller R A, Music R L, Rowe S E, Schirner R E, Sikov M R: Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate. (NIOSH contract No. 210-80-0013), 1982. National Institute for Occupational Safety and Health.
23. Hardin B D, Schuler R I, McGinnis P M, Niemeier R W., Smith R J: Evaluation of propylene oxide from mutagenic activity in 3 in vivo test systems. *Mut Res* 117:3-4 (1983) 337-344.
24. Hardin B D, Niemeier R W, Sikov M R, Hackett P L: Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, and styrene oxide. *Scand J Work Environ Health* 9 (1983)94-102.
25. Hemminki K, Falck K: Correlation of mutagenicity and 4-(p-nitrobenzyl)- pyridine alkylation by epoxides. *Toxicology Letters* 4 (1979) 103-106.
26. Hemminki K, Paasivirta J, Kurkirinne T, Virkki L: Alkylation products of DNA bases by simple epoxides. *Chem-Biol Interact* 30:3 (1980) 259-270.
27. Hernandez O, Bend J R: Metabolism of epoxides. In Jacoby W B, Bend J R, Caldwell J. (Eds): *Metab Basis Detoxication: Metab Funct Groups* 207-28 (1982) Academic NY.
28. Heslot H: Induction de mutations chez les plantes cultivees. *Recherches effectuees par quelques agronomes francais. Genet Agrar* 13 (1960) 79-112.
29. Heslot H: Etude quantitative de reversion biochimiques induites chez la levure *Schizosaccharomyces pombe* par des radiations et des substances radiomimetiques. *Abh Dtsch Akad Wiss Berling KI Med I* (1962) 193-228.
30. Hine C H, Rowe V K: Epoxy Compounds. In: Patty R A (ed): *Industrial Hygiene and Toxicology*. 2nd ed Vol 2 Interscience Pubs New York 1963.
31. Hogstedt C: Etylenoxid. Nordiske ekspertgruppe for grænseværdidokumentation. *Arbete och Hälsa* 7:1982.

32. IARC Monographs: Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics. (1976) Volume 11.
33. IARC working group 1984 No. 14. Final Draft. Propylene oxide.
34. Jacobson K H, Hackley E B, Feinsilver L: The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors. *AMA Arch Ind Health* 13 (1956) 237-44.
35. Jensen O: Contact allergy to propylene oxide and isopropyl alcohol in a skin disinfectant swab. *Contact dermatitis*: 7:3 (1981) 148-150.
36. Kølmark G, Giles N H: Comparative studies of monoepoxides as inducers of reverse mutations in *neurospora*. *Genetics* 40 (1955) 890-902.
37. Lawley P D, Jarman M: Alkylation by propylene oxide of deoxyribonucleic acid, adenine, guanosine and deoxyguanylic acid. *Biochem J* 126 (1972) 893-900.
38. Lynch D W, Lewis J R, Moorman W J: Chronic inhalation toxicity of ethylene oxide and propylene oxide in rats and monkeys - A preliminary report. Presented at the 21st Annual Society of Toxicology meeting in Boston Mass Feb 22-26 1982 (Abstract).
39. Lynch D W, Lewis T R, Moorman W J, Burg J R, Groth D H, Khan A, Ackerman L J, Cockrell B Y: Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Tox Appl Pharmacol* 76 (1984) 69-84.
40. Lynch D W, Lewis T R, Moorman W J, Burg J R, Gulati D K, Kaur P, Sabharwal P S: Sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes from monkeys exposed to ethylene oxide and propylene oxide by inhalation. *Tox Appl Pharmacol* 76 (1984) 85-95.
41. Manson M M: Epoxides - is there a human health problem. *Br J Ind Med* 37:4 (1980) 317-336.
42. McLaughlin R S: Chemical burns of the human cornea. *Amer J Ophthalmology* 29:11 (1946) 1355-1362.

43. McMahon R E, Cline J C, Thompson C Z: Assay of 835 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res* 39:3 (1979) 682-693.
44. Migliore L, Rossi A M, Loprieno N: Mutagenic action of structurally related alkene oxides on *Schizosaccharomyces pombe*: The influence, in vitro, of mouse-liver metabolizing systems. *Mutat Res* 102:4 (1982) 425-437.
45. Osterman-Golkar S, Bailey E, Farmer P B, Gorf S M, Lamb J H: Monitoring of exposure to propylene oxide by determination of haemoglobin alkylation. *Scand J Work Environ Health* 10 (1984) 99-102.
46. Pero R W, Bryngelsson T, Widegren B, Högstedt B, Welinder H: A reduced capacity for unscheduled DNA synthesis in lymphocytes from individuals exposed to propylene oxide and ethylene oxide. *Mutat Res* 104:1-3 (1982) 193-200.
47. Pfeiffer E H, Dunkelberg H: Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. *Food Cosmet Toxicol* 18:2 (1980) 115-118.
48. Phillips R A, Zahler S A, Garro A J: Detection of mutagen-induced lesions in isolated DNA using a new *Bacillus subtilis* transformation-based assay. *Mutat Res* 74:4 (1980) 267-281.
49. Politzer P, Laurence P R: Relationships between the electrostatic potential epoxide hydrase inhibition and carcinogenicity for some hydrocarbon and halogenated hydrocarbon epoxides. *Carcinogenesis* 5:6 (1984) 845-848.
50. Pugaeva V P, Klochkova S I, Mashbits F D, Eisengart R S: Animal experiments concerned with the establishment of occupational standards applicable to propylene oxide. (original på russisk, engelsk översättning) *Gig Tr Prof Zabol* 14:11 (1970) 55-57.
51. Pugaeva V P: Pathogenesis of propylene oxide intoxication. In: Shitskova A P (ed) *Mater Nauch-Prakt Konf Molodykh Gig Sanit Vrachei* 11th (1967) 207-208.
52. Randerath K, Reddy M V, Gupta R C: <sup>32</sup>P-labelling test for DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA*: 78:10 (1981) 6126-6129.

53. Rapoport I A: Alkylation of gene molecule. *Dokl Akad Nauk SSR* 59 (1948) 1183-1186.
54. Rapoport I A: Action of ethylene oxide, glycidol and glycols on gene mutations. *Dokl Akad Nauk SSR* 60 (1948) 469-472.
55. Reuzel P G J, Kuper C F: Chronic (28-month) inhalation toxicity/carcinogenicity study of 1,2-propylene oxide in rats. *Civo institutes tno Report No V 82.215/280853*. 1983.
56. Ross W C J: The reactions of certain epoxides in aqueous solutions. *J Chem Soc* (1950) 2257-2272.
57. Rowe V K, Hollingsworth R L, Oyen F, McCollister D D, Spencer H C: Toxicity of propylene oxide determined on experimental animals. *A M A Arch Ind Health* 13 (1956) 228-236.
58. Schalet A: Mutagenic action of 1,2-propylene oxide and ethyl sulfate on mature sperm. *Dros Info Serv* 28 (1954) 155.
59. Shooter K V: Assays for phosphotriester formation in the reaction of bacteriophage R17 with a group of alkylating agents. *Chem-Biol Interact* 11:6 (1975) 575-588.
60. Sina J F, Bean C L, Dysart G R, Taylor V I, Bradley M O: Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 113 (1983) 357-91.
61. Smyth H F Jr, Carpenter C P, Weil C S, Pozzani U C, Striegel J A, Nycum J S: Range finding toxicity data: List VII. *Amer Ind Hyg Ass J* 30:5 (1969) 470-476.
62. Sprinz H, Matzke H, Carter J: Neuropathological evaluation of monkeys exposed to ethylene and propylene oxide. Final report NIOSH Contract no 210-81-6004. MRI Project no 7222-B 1982.
63. Swensson Å: Propylenglykol. Nordiske ekspertgruppe for grænseværdidokumentation. *Arbete och Hälsa* 27:1983.

64. Thiess A M, Frentzel-Beyrne R, Link R, Stocker W G: Mortality study on employees exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and their derivatives. *Occup Safety Health Ser* 46 (1982) 249-59.
65. Thiess A M, Schwegler H, Fleig I, Stocker W G: Mutagenicity study of workers exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and derivatives. *J Occup Med* 23:5 (1981) 343-347.
66. Wade D R, Airy S C, Sinsheimer J E: Mutagenicity of aliphatic epoxides. *Mutat Res* 58:2-3 (1978) 217-224.
67. Walpole A L: Carcinogenic action of alkylating agents. *Ann N Y Acad Sci* 68 (1958) 750-761.
68. Van Ketel W G: Contact dermatitis from propylene oxide. *Contact Dermatitis* 5:3 (1979) 191-192.
69. Weil C S, Condra N, Haun C, Striegel J A: Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. *Amer Ind Hyg Ass J* 24 (1963) 305-325.
70. Voogd C E, van der Stel J J, Jacobs J J A A: The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat Res* 89:4 (1981) 269-82.
71. Yamaguchi T: Mutagenicity of trioses and methyl glyoxal on *Salmonella typhimurium*. *Agric Biol Chem* 46:3 (1982) 849-51.

## Appendix I.

## LISTE OVER TILLADTE ELLER ANBEFALEDE HØJESTE VÆRDIER AF PROPYLENOXID I LUFT.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Australien	240	100	1978		8
Belgien	240	100	1978		12
BRD	-	-	1984	K	5
Danmark	12	5	1985		2
Finland	240	100	1981	H	11
Island	240	100	1978		9
Italien	240	100	1978		8
Jugoslavien	240	100	1971		8
Nederländerna	240	100	1981		7
Norge	12	5	1984		1
Rumänien	100		1975		8
	200			T	
Schweiz	120	50	1980		13
Sovjetunionen	1		1978		6
Storbritannien	50	20	1980		4
Sverige	12	5	1984		3
	25	10		KTV	
USA (ACGIH)	50	20	1984-85		10
(OSHA)	240	100	1977		8
Østrig	120	50	1982	K	14

H = optages gennem huden

K = cancerfremkaldende

KTV = korttidsværdi

T = loftværdi

## REFERENCER TIL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1984).
2. Arbejdstilsynets liste over grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri, 1985. ISBN 87-7534-241-3.
3. Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling. AFS 1984:5. Liber tryck Stockholm 1984. ISSN 0348-2138.
4. Health and Safety Executive: Guidance note EH 15/80: Threshold limit values 1980. HMSO 1981.
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1984. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1982). ISBN 3-527-27331-X
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62.
7. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
8. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
9. Skrá um mærgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eitrefni og haettuleg efni i andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit risikins. Reykjavík 1978.
10. Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85. American conference of governmental industrial hygienists. Cincinnati 1984. ISBN 0-936712-54-6.

11. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
12. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.
13. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 1980.
14. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe MAK-WERTE 1982. Verlag des OGB Ges m b H, Wien.

## Appendix II

### PRØVETAGNING OG ANALYSE

#### Propylenoxid i luft

Indholdet af propylenoxid i luft kan bestemmes ved opsamling på kulrør efterfulgt af eluering (desorption) med dimethylformamid (DMF) (1) eller carbondisulfid  $CS_2$  (2) og gaskromatografisk analyse.

Metodens detektionsgrænse er ca.  $0,4 \text{ mg/m}^3$  ved en 5 l prøve og brug af DMF; som elueringsmiddel. Ved anvendelse af  $CS_2$  som desorptionsmiddel er metoden valideret i området 121 -  $482 \text{ mg/m}^3$ , men det antages at den nedre grænse er betydeligt lavere (2).

#### Alkylering af histidin i hæmoglobin.

En metode, der kvantitativt bestemmer propyleret N-histidin i blod isoleret fra eksponerede dyr og mennesker er udviklet af Farmer et al (3) og let modificeret ved målinger på propylenoxideksponerede arbejdere (4).

Metoden bygger på isolering af hæmoglobin fra helblod, tilsætning af intern standard af ( $^2H_5$ )-N-3'-(2-hydroxypropyl)histidin, hydrolyse af hæmoglobin til enkeltaminosyrer, kromatografisk isolering af hydroxypropylhistidin og esterificering med methanol og acylering med heptafluorobutylanhydrid. Herefter følger gaskromatografisk/massespektrometisk bestemmelse af histidinderivatet.

Metodens følsomhed i den af Osterman - Golkar (4) modificerede udformning angives at være 2 mg hydroxypropylhistidin/g hæmoglobin.

Baggrundsværdier af hydroxypropyleret histidin hos ikke-propylenoxid eksponerede er så lave, at metoden vil kunne detektere propylenoxid eksponeringer mindre end  $2,4 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm).

1. Gorczak J, Palmquist U, Propylenoxid i luft Gaskromatografisk bestämning, Undersökningsrapport 1982:18 Arbetarskyddsstyrelsen.
2. NIOSH Manual of Analytical methods, 2:a suppl. Method S75-1, Cincinnati, Ohio, U.S.A., 1977.
3. Farmer P B, Gorf S M, Bailey E: Determination of (hydroxypropyl)histidine in hemoglobin as a measure of exposure to propylene oxide using high resolution gas chromatography mass spectrometry. Biomedical Mass Spectrometry 9:2 (1982) 69-71.
4. Osterman-Golkar S, Bailey E, Farmer P B, Gorf S M, Lamb J H: Monitoring of exposure to propylene oxide by determination of hemoglobin alkylation. Scand J. Work Environ Health 10 (1984) 99-102.

## Appendix III.

Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1. Formaldehyd (ersätts av dokument nr. 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluen	"-	1979:5
3. Trikloretülen	"-	1979:13
4. Styren	"-	1979:14
5. Metylenklorid	"-	1979:15
6. Organiskt bly	"-	1919:24
7. Tetrakloretylen	"-	1979:25
8. Krom	"-	1979:33
9. Diisocyanater	"-	1979:34
10. Xylen	"-	1979:35
11. Klor och kloridoxid	"-	1980:6
12. Kolmonoxid	"-	1980:8
13. Borsyra och borax	"-	1980:13
14. Etylenglykol	"-	1980:14
15. Isopropanol	"-	1980:18
16. Hexan	"-	1980:19
17. 1-Butanol	"-	1980:20
18. Koppar	"-	1980:21
19. Epiklorhydrin	"-	1981:10
20. Bensen	"-	1981:11
21. Metylkloroform (1,1,1-triklorometan)	"-	1981:12
22. Zink	"-	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxiättiksyra)	"-	1981:14
24. Organisk arsenik utom arseikväte	"-	1981:22
25. Mineralull	"-	1981:26
26. Nickel	"-	1981:28
27. Kadmium	"-	1981:29
28. Dioxan	"-	1982:6
29. Etylenoxid	"-	1982:7
30. Mangan och metylcyklopentadienyl- mangantrikarbonyl, MMT	"-	1982:10
31. Ftalater	"-	1982:12
32. Kobolt	"-	1982:16
33. Vanadin	"-	1982:18

34. Lustgas	Arbete och Hälsa	1982:20
35. Industribensin	"-	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"-	1982:22
37. Formaldehyd (ersätter dokument nr. 1)	"-	1982:27
38. Dimetylformamid	"-	1982:28
39. Asbest	"-	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"-	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"-	1983:7
42. Akrylater och metakrylater	"-	1983:21
43. Metyletylketon	"-	1983:25
44. Propylenglykol	"-	1983:27
45. Nitroösa gaser	"-	1983:28
46. Motorbensin	"-	1984:7
47. Halotan	"-	1984:17
48. Svaveldioxid	"-	1984:18
49. Furfurylalkohol	"-	1984:24
50. Benomyl	"-	1984:28
51. Fenol	"-	1984:33
52. Klormequatklorid	"-	1984:36
53. Metanol	"-	1984:41
54. Klorfenoler	"-	1984:46
55. Akrylnitril	"-	1985:4
56. Hydrazin och hydrazinsalter	"-	1985:6
57. Oljedimma	"-	1985:13
58. Diisocyanater	"-	1985:19
59. Organisk kvicksilver	"-	1985:20

Indsendt til publicering 1985-04-15.