



Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Grunnlagsdokument for metylmetanat
(C₂H₄O₂)

Kommisjonsdirektiv 2017/164/EU

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi.
Grunnlagsdokument for metylmetanat (C₂H₄O₂).

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 metylmetanat (C₂H₄O₂).



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	9
5.2.1. EXPO- data	9
5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode	9
6. Vurdering	10
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi	10
8. Ny grenseverdi	10
9. Referanser	11
Vedlegg: SCOEL/SUM/059	12



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

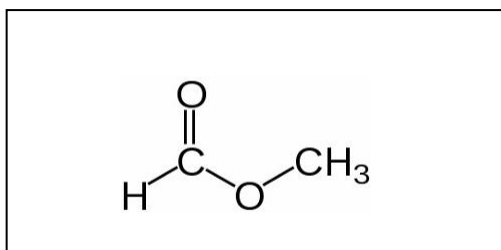
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for metylmetanat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for metylmetanat (vedlegg 1), samt vurderinger og kommentarer fra Toksikologisk Ekspertgruppe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

1. Stoffets identitet

Metylmetanat 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 metylmetanat er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	Metylmetanat
Molekylformel	C₂H₄O₂
Synonymer	Metylformat
CAS-nr.	107-31-3
EC-nr.	203-481-7
Indeks-nr.	607-014-00-1



Figur 1. Strukturformel av metylmetanat

2. Fysikalske og kjemiske data

Methylmetanat er en ekstremt brannfarlig, fargeløs væske med en behagelig eterisk lukt.

Det vises til tabell 2 for fysikalske og kjemiske data for metylmetanat.



Tabell 2. Fysikalske og kjemiske data for metylmetanat (C₂H₄O₂).

Molekylvekt (g/mol)	60,05
Fysisk tilstand	Fargeløs væske med behagelig lukt
Smeltepunkt (°C)	- 99,8
Kokepunkt (°C)	31,5
Flammepunkt (°C):	- 19
Selvantennelsestemperatur (°C):	449
Tetthet (g/cm ³) (20 °C):	0,987
Damptrykk ved 20 °C (kPa)	64
Damptetthet (luft = 1) (g/cm ³)	2,1
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log K _{ow}):	0,03
Løselighet i vann (25 °C) (g/l)	230
Løselighet i andre løsemidler (20 °C)	Løselig i eter og kloroform, blandbar med etanol
Metningskonsentrasjon (g/m ³) (20 °C):	1540
Eksplisjonsgrenser: (%)	Nedre (UEL): 5 Øvre (LEL): 23
Luktterskel (ppm):	600
Omregningsfaktor (20 °C, 101 kPa)	1 ppm = 2,5 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,40 ppm

2.1 Forekomst og bruk

Metylmetanat brukes som løsemiddel og som mellomprodukt i kjemiske prosesser, som insektmiddel og larvicid. En larvicid er et insektmiddel som er spesielt rettet mot larvestadiet til et insekt. I EU produseres metylmetanat over 10.000 tonn per år.

3. Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Nåværende grenseverdi (8 timer) i Norge for metylmetanat er: 50 ppm, 125 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak) fastsatt i 1989.

3.2 Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår for metylmetanat i sitt kriteriedokument fra 2004:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value) (8 timer): 50 ppm, 125 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 100 ppm, 250 mg/m³ som korttidsverdi

Anmerkning: «skin» for hudopptak.



3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

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

Land Organisasjon	Grenseverdi (8 timer)	Korttidsverdi (15 min)	Anmerkning Kommentar
Sverige ¹	100 ppm, 250 mg/m ³	150 ppm, 350 mg/m ³	1993 V – Vägledande korttidsgränsvärde Vägledande korttidsgränsvärde ska användas som ett rekommenderat högsta värde som inte bör överskridas.
Danmark ²	50 ppm, 123 mg/m ³	-	1996 H – stoffet kan tas opp gjennom huden
Finland ³	50 ppm, 125 mg/m ³	150 ppm, 370 mg/m ³	2009
Storbritannia ⁴	-	-	-
Nederland ⁵	-	-	Grenseverdien gjeldende ikke fra 1.1.2007
ACGIH, USA ⁶	50 ppm, 123 mg/m ³	100 ppm, 245 mg/m ³	Skin - hudopptak
NIOSH, USA ⁶	100 ppm, 250 mg/m ³	150 ppm, 375 mg/m ³	-
Tyskland, MAK ⁶	50 ppm, 120 mg/m ³	II(4)	Gjelder korttidsverdi: II(4) – Overskridelsesfaktor Skin – hudopptak C - toppeksposering/takverdi
Tyskland, Myndighetene ⁷	50 ppm, 120 mg/m ³	-	01/2006 4 (II) – overskridelsesfaktor H - hudopptak Y- ikke fare for skade på foster dersom grenseverdi overholdes

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.valtioneuvoisto.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

Metylmetanat er 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, merkekode og faresetninger for metylmetanat¹

Fareklasse Farekategori Forkortelse	Merkekode	Faresetning
Brannfarlige væsker Kategori 1 <i>Flam. Liq. 1</i>	H224	Ekstremt brannfarlig væske og damp
Akutt giftighet Kategori 4 <i>Acute Tox. 4</i>	H302	Farlig ved svelging
Alvorlig øyeskade/øyeirritasjon Kategori 2 <i>Eye Irrit. 2</i>	H319	Gir alvorlig øyeirritasjon
Akutt giftighet Kategori 4 <i>Acute Tox. 4</i>	H332	Farlig ved innånding
Spesifikk målorgantoksisitet – enkeltexponering Kategori <i>STOT SE 3</i>	H335	Kan forårsake irritasjon av luftveiene

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

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Kommentarer fra TEAN

SCOEL-dokumentet er datert mars 2004 og siste referanse er fra 2003. TEAN har brukt kriteriedokument fra ACGIH datert 2015¹ og informasjon om stoffet i ECHA-databasen (først publisert mars 2011 og sist modifisert juni 2017) for å vurdere eventuelle behov for oppdateringer eller endringer i SCOELs oppsummering av metylmetanat.

Metylmetanat hydrolyseres relativt raskt til metanol og maursyre (format) i kroppen. Metanol kan videre oksideres til format via formaldehyd. Maursyre regnes som ansvarlig for de toksiske effektene knyttet til eksponering for metylmetanat.



De kritiske effektene av metylmetanat er irritasjon i øyne og luftveier samt effekter på sentralnervesystemet. I dyreforsøk har man påvist histopatologiske endringer i nesepitel ved høye eksponeringer, som er knyttet til dannelse av maursyre.

GHS (CLP) klassifisering: Eye irrit 2 (H319); STOT SE 3 (H335); Acut Tox 4 (H302, H332)

I tillegg til toksikologiske studier av metylmetanat har SCOEL brukt data om maursyre og metanol når de foreslår en grenseverdi (OEL) for kronisk eksponering.

På grunn av de irritative effektene av metylmetanat bør det være en grenseverdi for korttidseksponering (STEL).

TEAN finner ingen grunn til å endre de vurderingene som er gjort av SCOEL.

5. Bruk og eksponering

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret er innhentet oktober 2016.

Det er ikke registrert produkter som er registreringspliktige i Produktregisteret (2016) som inneholder metylmetanat. 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

5.2.1. EXPO- data

I STAMIs eksponeringsdatabase EXPO er det ikke registrert eksponeringsmålinger for stoffet metylmetanat.

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

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

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

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Rør m/Anasorb 747	Desorpsjon m/MEOH/1% DMF, GC-FID ¹	OSHA-metode PV 2041 ²

¹ GC-FID: Gaschromatography-Flame Ionisation Detector (Gasskromatografi-Flammeionisasjonsdetektor)

² <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/partial/pv2041/2041.html>



6. Vurdering

Toksikologiske data for metylmetanat er beskrevet i SCOEL-dokumentet i vedlegg 1, og kommentert av STAMI (TEAN) i kapittel 4.

Metylmetanat absorberes gjennom lungene og via huden. I kroppen hydrolyseres metylmetanat til metanol og maursyre. Metanol konverteres også til format via formaldehyd.

Eksponering for metylmetanat kan føre til irritasjon i øvre luftveier og øyne samt påvirke sentralnervesystemet, og dette anses som de kritiske effektene knyttet til eksponering for metylmetanat.

En studie der frivillige forsøkspersoner ble eksponert for 100 ppm metylmetanat i 8 timer, viste kun mulige effekter på subjektiv følelse av utmattelse, uten målbar effekt på prestasjoner (Sethre et al., 1998 a, 2000 a)^{2og3}. En annen studie viste ingen effekter på arbeidstakere eksponert for 36 ppm metylmetanat og 44 ppm isopropanol (Sethre et al., 2000 b)⁴. I SCOELs forslag til en 8 timers grenseverdi, legges disse to studiene til grunn for en grenseverdi på 50 ppm.

På grunn av de irritative effektene ved eksponering for metylmetanat, og for å begrense toppeksposeringer, forslår SCOEL en grenseverdi for korttidseksponering som TEAN støtter seg til.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon forslås at dagens grenseverdi opprettholdes, og at anmerkningen hudopptak (H) beholdes. I tillegg foreslås en korttidsverdi for metylmetanat og at anmerkningene S (korttidsverdi) og E (EU har fastsatt grenseverdi for stoffet) innføres.

Forslag til ny grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning:

Grenseverdi (8-timers TWA): 50 ppm, 125 mg/m³

Korttidsverdi (15 min): 100 ppm, 250 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. **ACGIH 2015**
2. Sethre, T., Läubli, T., Hangartner, M., Krueger, H. (1998a). Neurobehavioral effects of experimental methyl formate exposure. *Occup. Hyg.* 4, 321-331.
3. Sethre, T., Läubli, T., Berode, M., Hangartner, M., Krueger, H. (2000a). Experimental exposure to methylformate and its neurobehavioral effects. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73(6), 401-409.
4. Sethre, T., Läubli, T., Riediker, M., Hangartner, M., Krueger, H. (1998b). Neurobehavioral effects of low level solvent exposures in a foundry. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 4, 316-327.



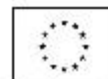
Vedlegg: SCOEL/SUM/059





Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methyl formate

SCOEL/SUM/59
March 2004



European Commission



Table of Contents

1. Occurrence/use	4
2. Health Significance	4
Recommendation	6
Key Bibliography	7





1. Occurrence/use

Methyl formate is a colourless liquid with a pleasant ethereal odour. It has a MPt of -99°C, a BPt of 32°C and a vapour pressure of 644 hPa at 20°C. The vapour density is 2.1 times that of air and it is explosive in the range of 5 - 23% in air. Quoted values for the odour threshold range from 600 to 2000 ppm (1500 to 5000 mg/m³).

Methyl formate is used as a solvent and chemical intermediate and as an insecticide and larvicide. It is a component of cigarette smoke and coffee. Production rates in the EC are in excess of 10,000 tonnes per annum.

2. Health Significance

Methyl formate is absorbed through the lungs (Schrenk *et al.*, 1936). The death of a 19-month-old child after occlusive application of a methyl formate insecticide on the scalp for 20 min indicates a good penetration of methyl formate through the skin (Gettler, 1940). Acute intoxications were also reported in sick children after application of alcohol-soaked (methanol or ethanol) cloth on the abdominal area (Giménez *et al.* 1968).

The metabolism of methyl formate is thought to occur by hydrolysis to methanol and formic acid, either nonenzymatic or by esterases present in plasma, liver and other tissues. Besides hydrolysis, oxidative ester cleavage has been shown to occur and methyl formate is biotransformed to formaldehyde and formic acid by oxidation with cytochrome P450 enzymes (Nihlén and Droz 2000). Methanol is also converted via formaldehyde to formate. The higher sensitivity of man and monkeys to methanol poisoning compared to rats and mice (Johlin *et al.*, 1987) is related to the accumulation of formic acid, leading to acidosis (Sejersted *et al.*, 1983) due to lower ability to metabolize formate to carbon dioxide. The rate of formate oxidation is related to hepatic tetrahydrofolate (T₄folate) content and the activities of folate-dependent enzymes. In human liver, H₄folate levels were only 50 % of those observed for rat liver and similar to those found in monkey liver. Total folate was also lower (60% decreased) in human liver than that found in rat or monkey liver. In addition, 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase activity, the enzyme catalyzing the final step of formate oxidation to carbon dioxide, was markedly reduced in both monkey and human liver (33 and 23 nmol/min/mg protein) compared to rat liver (88.3 nmol/min/mg protein). Thus two mechanisms may be operative in explaining low formate oxidation (detoxification) in species susceptible to methanol toxicity (Johlin *et al.*, 1987).

Acute exposure to methyl formate has been investigated in experimental animals. Schrenk *et al.* (1936) reported the effects of methyl formate vapour on the guinea pig after up to 8h exposure. Nasal irritation occurred after 5 mins at 1500 ppm (3750 mg/m³). Effects such as eye irritation, lachrymation, etching, slow deep respiration, incoordination, narcosis and uncoordinated scratching occurred with increasing concentrations and exposure times. Death occurred after 150-175 mins exposure to 10,000 ppm (25,000 mg/m³) and 25-35 min exposure to 50,000 ppm (125,000 mg/m³). Similar data were reported by Nuckolls (1933).

The oral LD₅₀ value in rats was reported to be 1500 mg/kg body weight, the dermal LD₅₀ for rats to be more than 4000 mg/kg body weight (ECB, 2000).

Five male and female Wistar rats per group were exposed whole-body to methyl formate vapours in concentrations of 0, 100, 500 or 1500 ppm for 2 weeks (6 h/d, 5 d/week). During the whole study period no clinical signs of toxicity were observed in exposed animals. In test group 1 (100 ppm) no treatment-related findings were observed. In test group 2 (500





ppm) multifocal degeneration of the olfactory epithelium of the nasal cavity (minimal to slight) was evident in one male and two females. Animals of test group 3 (1500 ppm) showed reduced body weight changes in males and females, multifocal degeneration of the olfactory epithelium of the nasal cavity in all animals (a mixture of disarrangement and degeneration of olfactory cells, partly necrotic), multifocal squamoid metaplasia of the olfactory epithelium of the nasal cavity in 2 males and 4 females and multifocal inflammatory cell infiltration in 5 males and 4 females. Under the conditions of this study, the NOEL for methyl formate is 100 ppm (BASF AG, 2003). A 13-week study with methyl formate is not available. However, 2- and 13-week studies are available with formic acid, which is suspected to be the metabolite responsible for the toxic effects in the olfactory epithelium after methyl formate exposure. The inhalation studies with formic acid have shown that the NOEL from the 13-week inhalation study is 16 ppm, half of the NOEL from the 2-week study with 31 ppm (NTP, 1992). Accordingly, a NOEL for methyl formate after 13-week inhalation may be about 50 ppm, half of the NOEL from the 2-week study.

Twenty human volunteers (10 males and 10 females) were exposed to 100 ppm methyl formate for 8 h in an exposure chamber. The same number of subjects with the same ages (between 20 and 30 years), gender and educational level (university) were examined by the same procedure as a control group. The subjects did not know if they were exposed or not. Three times (morning, noon, evening) during these 8 h, mood, neurobehavioral performance, vision and postural sway were tested. During an undemanding test and a demanding performance task, pulse electromyography (EMG) of the forehead and of the neck were recorded. In the morning and evening spirometry and the odour perception threshold were measured. In the evening, relative fatigue (measured by the Profile of Mood States) was significantly increased in the exposed group and the EMG at the front muscle of the forehead (not at the left neck muscle) during a demanding task showed a different development during exposure compared to controls (decrease in the morning and evening, increase at noon). The other tests showed no significant solvent effect, but 16 of 43 test parameters showed a significant effect of time. The authors conclude that the results of this study indicate a possible effect of methyl formate exposure on the subjective feeling of fatigue after 8 h exposure at 100 ppm in young and healthy subjects, without measurable impairment of neurobehavioural performance (Sethre *et al.*, 1998 a, 2000 a).

Neurobehavioural function was assessed in 23 male foundry workers at the end of a working shift (three shifts per day). Personal exposure to methyl formate (median 68 ppm; range 22 to 136 ppm) and isopropanol (median 28 ppm; range 6 to 73 ppm), as well as urinary excretion of methanol was monitored. As controls 15 unskilled workers from the printing industry (exposed to "aliphatics"; not further specified) were used. They did not differ significantly from foundry workers in age, life time exposure, alcohol consumption or the time of examination, but they went significantly longer to school. There were no significant differences in test performance between unskilled printers and foundry workers. With respect to the foundry workers, personal solvent dose correlated significantly with several neurobehavioural functions: lateral sway in monopedal and bipedal standing correlated significantly with the exposure to isopropanol and isopropanol in combination with methyl formate. Higher personal exposures to isopropanol and methyl formate correlated significantly with poorer short-term memory. The three highest exposed workers reached only half of the score in the short-term memory test and showed nearly twice as much sway in monopedal and bipedal standing (Sethre *et al.*, 1998 b).

Neurobehavioural effects of isopropanol and methyl formate were further monitored in 10 foundry workers for 15 days. Workers were employed in a one-shift system. No controls were examined. Personal exposure to methyl formate (36 ± 21 ppm) and isopropanol (44 ± 16 ppm) was assessed. Maximum values of personal exposure to isopropanol reached barely the maximal allowable concentration (MAC) value (400 ppm); the methyl





formate personal exposure of three workers exceeded the MAC value (100 ppm). Urine concentrations of methanol were high (3.1 ± 2.3 mg/l in the morning, 7.8 ± 4.9 mg/l after exposure) compared with the results of other studies; concentrations of isopropanol were rather low (0.88 ± 0.73 mg/l after exposure). Linear correlation was found between personal exposure and biomonitoring. With the neurobehavioural tests used (postural balance, simple reaction time, digit span of the Neurobehavioural Evaluation System (NES2), a combined memory and reaction-time test), no solvent effect in relation to the dose could be determined (Sethre *et al.*, 2000 b).

The use of formate and methanol as biomarkers for monitoring methyl formate exposure is difficult because of high individual baseline levels and very large interindividual variability ranging from <1 to 33.4 mg methanol/l urine and from 4.4 to 39.0 mg formic acid/g creatinine (Berode *et al.*, 2000; Nihlen and Droz, 2000). In addition, the amount of metabolites excreted after exposure to 50 ppm methyl formate is relatively low compared to the respective background levels. Excretion of methanol in the urine of volunteers after exposure to 100 ppm methyl formate for 8 hours (see above Sethre *et al.*, 1998 a, 2000 a) resulted in a very slight increase of about 1.78 mg methanol/l (Berode *et al.*, 2000). The authors concluded that urinary methanol cannot be used for this purpose. Excretion of formic acid was higher in volunteers (8.9 and 19.4 mg/g creatinine). However, the values obtained before exposure were high (21.35 ± 9.87 and 14.69 ± 7.71 mg/g creatinine for women and men, respectively) and showed high variability (Berode *et al.*, 2000). A relevant dietary uptake of formic acid has not been taken into consideration. Data from methyl formate exposed foundry workers have shown, that an increase in formic acid excretion could be detected in workers exposed to more than 100 ppm methyl formate (Berode *et al.*, 2000). Taking into account a TWA of 50 ppm for methyl formate, biological monitoring of methanol and formic acid is not feasible. Information about the possibility to use methyl formate itself as a biomarker is not available.

Methyl formate did not induce mutations in *Salmonella typhimurium* with or without metabolic activation (ECB, 2000; Stahl and Kainer, 1991).

Recommendation

In a 2-week inhalation study with Wistar rats, a NOAEL of 100 ppm was established (BASF AG, 2003). According to experiences with formic acid, the NOAEL for a 13-week inhalation study would be expected to be around 50 ppm. A study with human volunteers exposed to 100 ppm methyl formate for 8 hours indicated a possible effect of methyl formate exposure on the subjective feeling of fatigue without measurable impairment of neurobehavioural performance (Sethre *et al.*, 1998 a, 2000 a). Due to only minimal subjective effects in volunteers exposed to 100 ppm methyl formate for 8 hours and no effects in workers exposed to 36 ppm methyl formate and 44 ppm isopropanol, the recommended 8-hour TWA is 50 ppm (120 mg/m^3). A STEL (15 mins) of 100 ppm (240 mg/m^3) is proposed to limit peaks of exposure.

The TWA for methanol is 200 ppm. Based on urinary excretion of formic acid as a critical indicator, the data from a toxicokinetic modelling of methyl formate exposure indicated, that a TWA of 200 ppm for methanol would be equivalent to a TWA for methyl formate of no greater than 50 ppm (Nihlén and Droz 2000).

The TWA for formic acid is 5 ppm and was set up to prevent local irritation; this value cannot be used to evaluate systemic effects of formic acid.

A "skin" notation was recommended in view of the reported absorption through the skin.

At the recommended TWA of methylformate difficulties of measurement are not expected.





Key Bibliography

- BASF AG (2003). Methylformate. Subacute 14-day inhalation study in Wistar rats; vapour exposure. BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen, Germany.
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000). IUCLID dataset. Methyl formate. February 18th 2000, European Commission, European Chemicals Bureau, Ispra, Italy.
- Berode, M., Sethre, T., Läubli, T., Savolainen, H. (2000). Urinary methanol and formic acid as indicators of occupational exposure to methyl formate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73(6), 410-414.
- Ciaranfi, E., (1940). Sulla ossidazione bioica del formiato di metile [On the biological oxidation of methyl formate]. *Enzymologica* 9, 187-192.
- Gettler, A.O. (1940). The detection, identification and quantitative determination of methyl formate in the tissues, with report of a fatal case. *Am. J. Clin. Pathol.* 10, 188-190.
- Giménez,R.R., Vallejo, N.E., Roy,E., Lis, M., Izurieta E.M., Rossi, S., Capuccio, M. (1968). Percutaneous alcohol intoxication. *Clin. Toxicol.* 1, 39-48.
- Johlin, F.C., Fortman, C.S., Nghiem, D.D., Tephly, T.R. (1987). Studies on the role of folic acid and folate-dependent enzymes in human methanol poisoning. *Mol. Pharmacol.* 31, 557-561.
- Nihlen, A., and Droz, P.O. (2000). Toxicokinetic modelling of methyl formate exposure and implications for biological monitoring. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73(7), 479-487.
- NTP (National Toxicology Program) (1992). Formic Acid. Administration by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicity report series number 19, NIH Publication 92-3342.
- Nuckolls, A.H. (1933). Methyl formate. In: *Underwriters' laboratories report on the comparative life, fire and explosion hazards of common refrigerants*. Underwriters Laboratories, 207 East Street, Chicago, Illinois, USA.
- Schrenk, H.H., Yant, W.P., Chornyak, J. and Patty, F.A. (1936). Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds XIII Methyl formate. *Public Health Reports* 51, 1329-1337.
- Sethre, T., Läubli, T., Hangartner, M., Krueger, H. (1998a). Neurobehavioral effects of experimental methyl formate exposure. *Occup. Hyg.* 4, 321-331.
- Sethre, T., Läubli, T., Riediker, M., Hangartner, M., Krueger, H. (1998b). Neurobehavioral effects of low level solvent exposures in a foundry. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 4, 316-327.
- Sethre, T., Laubli, T., Berode, M., Hangartner, M., Krueger, H. (2000a). Experimental exposure to methylformate and its neurobehavioral effects. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73(6), 401-409.
- Sethre, T., Laubli, T., Hangartner, M., Berode, M., Krueger, H. (2000b). Isopropanol and methylformate exposure in a foundry: exposure data and neurobehavioural measurements. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73(8), 528-536.





Sejersted, O.M., Jacobsen, D., Øvrebø, S., Jansen, H. (1983). Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med. Scand.* 213, 105-110.

Stahl, and Kainer, (1991). Personal communication. BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen, Germany.

