

- 1979: 1. **Hans E Persson, Bengt Knave, J Michael Goldberg, Bo Johansson och Ivar Holmqvist:**  
Långvarig exposition för bly. III. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Rönnskärsverken, Bolliden AB
2. **Rolf Alexandersson:**  
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. Reaktionen i andningsorganen vid olika grad av exposition i hårdmetallindustri.
3. **Maria Steby och Mats Levin:**  
Billackerares exposition för organiska lösningsmedel, damm och metaller. En studie med avseende på tidigare arbetsmiljöförhållanden.
4. **Bo Holmberg, Stig Elofsson, Lars Holmlund, Rein Maasing, Gustavo Molina o Peter Westerholm:**  
Dödlighet och cancersjuklighet hos arbetare i svensk PVC-bearbetande industri.
5. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 2. Toluén.
6. **Åke Swensson:**  
Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av slipdamm från kolfiberarmerad plast.
7. **Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna:**  
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. III. Ventilationsförmåga, distribution av inandningsgas och luftvägsavstängning under pågående arbete och efter expositionsuppehåll.
8. **Rolf Alexandersson och Vitauts Lidums:**  
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som expositionsindikator.
9. **Per Gustavsson, Vitauts Lidums och Åke Swensson:**  
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. V. Upptag, distribution och elimination efter intratracheal engångstillförsel av koboltsuspension på råttor.
10. **Rolf Alexandersson:**  
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VI. Exposition, upptag och lungpåverkan av kobolt i hårdmetallindustri.
11. **Åke Swensson:**  
Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av aluminiumsilikatfibrer.
12. **Åsa Kilbom:**  
Fysisk arbetsförmåga hos brandmän med speciell hänsyn till kraven vid rökdykning.
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 3. Trikloretalen.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 4. Styren
15. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 5. Metylenklorid
16. **Birgitta Anshelm-Olson, Francesco Gamberale, Bertil Grönqvist och Karin Andersson:**  
Lösningsmedels effekt på reaktionsförmåga hos järnverksarbetare.
17. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Kurt Erne, Marianne Håkansson och Anita Engqvist:**  
Kontroll av yrkesmässig exponering för fenoxisyror (2,4-D och 2,4,5-T)
18. **Anders Kjellberg, Ewa Wigaeus, Jörgen Engström, Irma Åstrand och Elisabeth Ljungquist:**  
Långtidseffekter av styrenexposition vid en plastbåtsindustri.
19. **Martin Friberg:**  
Ergonomisk jämförelse av två biblioteksvagnar.
20. **Ingvar Holmér, Sture Elnäs, Björn Sköldström och Gustaf Kihlström:**  
Fysiologisk belastning vid dykning i varmt vatten.
21. **Ingvar Lundberg, Bengt Sjögren, Ulf Hallne, Lars Hedström och Margareta Holgersson:**  
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 8. Arbetsmiljöfaktorer och kadmiumpptag vid hårdlödning med silverlod.
22. **Åke Swensson:**  
Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av amorft kiseloxid, biprodukt vid framställning av aluminiumfluorid.

## NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION:

15.

ISOPROPANOL

Helsingfors, oktober 1980

ISBN 91-7464-087-9

ISSN 0346-7821

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp från år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf.	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Solna
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarson *	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetskyddsstyrelsen, Solna.

-----  
\* Under U. Ulfvarsons tjänstledighet ingår Gösta Lindstedt i hans ställe.

Värdering av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av doc. Heikki Savolainen, MKD, Institutet för arbetshygien i Helsingfors.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte 22 april 1980 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte 26 - 27 august 1980 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING		Sida
BAKGRUND		7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER		7
TOXIKOLOGI		8
1	METABOLISK MODELL	8
1.1	Upptag	8
1.1.1	Lungor	8
1.1.2	Matsmältningskanal	8
1.1.3	Hud och slemhinnor	3
1.2	Distribution	8
1.3	Biotransformation	9
1.4	Eliminering	9
1.4.1	Lungor	9
1.4.2	Njurar	9
1.4.3	Mag-tarmkanal	9
1.5	Halveringstid	9
1.6	Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	10
2	TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	11
3	ORGANEFFEKTER	11
3.1	Hud och slemhinnor	11
3.2	Andningsorgan	12
3.3	Lever	12
3.4	Njurar	12
3.5	Blod och blodbildande organ	12
3.6	Mag-tarmkanal	12
3.7	Hjärta och blodkärl	12
3.8	Centrala nervsystemet	13
3.9	Perifera nervsystemet	14
3.10	Reproduktionsorgan	14
3.11	Foster	14
4	ALLERGI	14
4.1	Hud	14
4.2	Andningsorgan	14
5	GENOTOXISKA EFFEKTER	15
5.1	Mutationer i modellsystem	15

5.2	Kromosomskador	15
6	CANCEROGENA EFFEKTER	15
7	EXPONERINGSINDIKATORER	15
7.1	Lufthalter	15
7.2	Biologiska indikatorer	15
8	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	16
8.1	Effekter av engångsexponering	16
8.1.1	Akuta övergående effekter	16
8.1.2	Bestående skador	16
8.2	Effekter av långvarig exponering	16
8.2.1	Övergående effekter	16
8.2.2	Bestående skador	17
9	FORSKNINGSBEHOV	17
10	DISKUSSION OCH VÄRDERING	18
11	SAMMANDRAG	18
12	SUMMARY	19
13	LITTERATURFÖRTECKNING	19
APPENDIX I	Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft	25
APPENDIX II	Analysmetoder	27

## BAKGRUND

Isopropanol används allmänt som lösningsmedel i flere på lösningsmedel baserade målarfärger, i endel teknisk-kemiska produkter för hushållsbruk (desinfektionsmedel, hårpomada, hudkosmetik) samt i vissa medicinska preparat. Små mängder isopropanol förekommer även i koncentrat av fiskprotein ty vid framställningen av detta används isopropanol som extraktionsmedel för vatten och fett. Inom industrin hör isopropanol till de sex vanligaste lösningsmedlen och förekommer vanligtvis som komponent i blandningar t.ex. med xilen eller etylacetat (44). Isopropanols viktigaste användning är som utgångsämne vid acetonframställning.

## FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	isopropylalkohol
CAS-nummer	67-63-0
Synonymer	2-propanol propan-2-ol dimetylkarbinol petrohol
Molekylformel	$C_3H_8O$
Strukturformel	$  \begin{array}{c}  CH_3 - CH - CH_3 \\    \\  OH  \end{array}  $
Allmänna egenskaper	färglös vätska med typisk stickande doft, azeotrop blandning med vatten (87,7 % vikt/vikt)
Molekylvikt	60,09
Vätskans täthet ( $d_4^{20}$ )	0,785
Kokpunkt	82,3°C
Ångtryck	5,86 kPa (25°C)
Ångans relativa täthet gentemot luft	2,05 (0m luft = 1)
Ångans mätnads-koncentration	101 g/m <sup>3</sup> (25°C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 2,46 mg/m <sup>3</sup> 1 g/m <sup>3</sup> = 407 ppm

TOXIKOLOGI

## 1 METABOLISK MODELL

1.1 Upptag

1.1.1 Lungor. En betydande del av den inhalerade lösning-medelsången retineras i blodomloppet. En exakt retentionsfaktor är okänd. Isopropanols stora vatten- och fettlöslighet samt en kort molekylradie (0,471 nm) inverkar på den betydande retentionen (31). Fördelningskoefficienten olivolja/vatten är 0,226.

1.1.2 Matsmältningskanal. Av administrerad isopropanol resorberas 67 - 91 % i olika delar av tarmkanalen. Absorptionen sker lika i de olika delarna av tarmkanalen förutom i magsäcken, i vilken absorptionen uppges vara ca. 10 % av dosen (39).

1.1.3 Hud och slemhinnor. Isopropanol upptas av organismen genom huden. Isopropanols perkutana LD<sub>50</sub> (kanin) är 16,4 ml/kg (34). Å andra sidan framkallades vid upprepad applicering av isopropanol (0,5 ml/kg) på frisk hud inga skador på inre organ hos kaniner eller marsvin (28).

1.2 Distribution

Då man administrerar åt hundar 1 g isopropanol/kg i 10 % lösning uppmättes i olika organ isopropanolhalter som varierade mellan 20 och 150 mg/100 g vävnad. De lägsta halterna påträffades i musklerna och de högsta i ryggmärgsvätskan. Isopropanol absorberas i hjärnan ur blodomloppet dubbelt så effektivt som etanol (31). Undersökningar av den mängd lösningsmedel som tas upp i foster har inte gjorts. Då råttor inhalerade luft som innehöll 792 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) isopropanolgas uppnåddes halter i blod vilka varierade mellan 9,4 - 3,4 µg/g beroende på den totala

exponeringstiden vilket kan bero på metaboliska effekter av långvarig exponering (Tabell 1; 33).

1.3 Biotransformation

Upptagen isopropanol oxideras till aceton i en reaktion som katalyseras av ett alkoholdehydrogenasenzym (29). En liten del torde konjugeras direkt till glukuronsyra (10 %) (17). Levern är det kvantitativt viktigaste organet (10). Alkoholdehydrogenasaktivitet förekommer även i andra organsystem bl.a. i hjärnan (8).

1.4 Eliminering

1.4.1 Lungor. En betydande del av den bildade acetonen exhaleras. Med utandningsluften elimineras även isopropanol. I ett djurförsök var förhållandet en timme efter peroral tillförsel mellan aceton och isopropanol i utandningsluften 88 : 12 (44).

1.4.2 Njurar. Då den upptagna isopropanolmängden är liten kan man endast finna aceton i urin (24).

1.4.3 Mag-tarmkanal. En del av glukuronidkonjugaten kan utsöndras via gallan till tarmkanalen men som utsöndringsväg torde detta inte ha större betydelse, ty av den upptagna isopropanoldosen beräknar man att endast 10 % glukuroneras (16).

1.5 Halveringstid

Den intravenöst administrerade isopropanolens elimineringshastighet ur blodomloppet har man funnit vara beroende av dosens storlek (hos hund, katt, kanin och duva) (20). Då man administrerade en intraperitoneal isopropanoldos åt råttor (1 g/kg kroppsvikt) fann man att elimineringshastigheten ur blodet under de första sex timmarna var

17 mg/100 ml x timme varvid den första halveringstiden i detta fall är ungefär 4 timmar. Då man administrerade en sexfaldig dos ökade den motsvarande halveringstiden till ungefär 6,5 timmar räknat från koncentrationstoppen (29). Motsvarande halveringstidsundersökningar har ej utförts med människor.

#### 1.6 Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

En upprepad eller långvarig exponering ökar eliminationen av isopropanol och aceton hos råttor (Tabell 1; 33). Detta är helt jämförbart med resultat, som observerats med tert.-butanol (23) och torde bero på en ökning av såväl aldehyd- som alkoholdehydrogenasenzymets aktivitet, vilket även för etanol är en typisk effekt (8; 27). Isopropanol ändrar också bl.a. metabolismen av klorerade kolväten (21).

#### TABELL 1

##### ISOPROPANOL- OCH ACETONHALT I BLOD

Hanråttor exponerades med isopropanolånga 792 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) 6 timmar i dygnet, 5 dagar i veckan, 5 - 21 veckor. En del av råttorna erhöll istället för vatten som enda dryck 5 % etanollösning. Halterna är angivna µg/g ( $\pm$  S.D., N = 5).

Exponeringstid veckor	Isopropanol		Isopropanol och etanol	
	Isopropanol	Aceton	Isopropanol	Aceton
5	9,4 $\pm$ 5,2	85,7 $\pm$ 5,5	9,0 $\pm$ 4,7	28,9 $\pm$ 9,5
10	7,4 $\pm$ 1,2	58,1 $\pm$ 9,0	3,8 $\pm$ 0,7	27,8 $\pm$ 5,6
16	3,5 $\pm$ 1,2	24,2 $\pm$ 1,0	2,8 $\pm$ 0,3	20,5 $\pm$ 2,1
21	3,4 $\pm$ 0,5	20,0 $\pm$ 3,4	3,5 $\pm$ 0,7	16,4 $\pm$ 2,6

## 2 TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

De flesta lågmolekylära alkoholer är så pass lipidlösliga att de kan förena sig med cellernas lipida membran liksom andra lipofila ämnen (40). I allmänhet leder detta till en ökad fluiditet hos membranen (5). En ökad fluiditet försämrar bl.a. uppkomsten av membranpotential (13, 35), vilket hos mitokondrier ger upphov till störningar i energiproduktionen (14). Vid upprepad exponering strävar dock membranen att anpassa sig till effekterna av de främmande fettlösliga ämnena. I anpassningsreaktionen mot etanol eller isopropanol ökas kolesterolhalten i synaps- och axonmembran (7, 33). Anpassningen behöver inte vara specifik utan man har kunnat påvisa experimentellt en korsanpassning bl.a. mellan isopropanol samt mellan tert.-butanol och etanol (18, 23).

En annan ur toxikologisk synpunkt viktig effekt är ökningen av effekten hos enzymsystemet som oxiderar främmande ämnen (30). Sålunda kunde ett parallellt upptag av isopropanol förstärka effekterna av flere industriella lösningsmedel ifall deras biokemiska giftverkan var förmedlade genom reaktiva mellanprodukter från oxidationsreaktion (21, 36). Lipidperoxidation kunde också antas spela en viss roll vid toxiciteten av en långvarig exponering för isopropanolånga (33).

## 3 ORGANEFFEKTER

### 3.1 Hud och slemhinnor

Irritation av ögon, näsa och hals förekommer allmänt vid exponeringar med isopropanolhalter större än 1056 mg/m<sup>3</sup> (400 ppm) (44). Isopropanol har förorsakat kontakt-dermatitis (25) och sensibilisering (32, 38). Man har även beskrivit korskänslighet mellan isopropanol och 2-butanol (11).

### 3.2 Andningsorgan

Man har inte beskrivit överkänslighet hos andningsvägarna för isopropanol. Det finns ej heller kännedom om effekter på andningsvägarnas morfologi eller biokemi.

### 3.3 Lever

Isopropanol i stora upprepade doser ökar leverns triglyceridhalt i exponerade råttor (2, 9). Histologiska bevis på fetthanlagring i människan saknas dock i litteraturen. Administrering av isopropanol ökar aktiviteten av de enzym som medverkar i leverns xenobiotiska metabolism (30).

### 3.4 Njurar

I litteraturen saknas uppgifter om nefrotoxiska effekter. Ett dagligt drickande av isopropanol (2,6 eller 6,4 mg/kg) under sex veckor förorsakade inga förändringar i sammansättning eller sediment i urin hos frivilliga försökspersoner (43).

### 3.5 Blod och blodbildande organ

Hematologiska effekter orsakade av isopropanol har inte kunnat påvisas (43). Experimentella undersökningar förekommer inte i litteraturen.

### 3.6 Mag- och tarmkanal

Man känner inte till någon speciell inverkan på tarmkanalen.

### 3.7 Hjärta och blodkärl

Vid peroral tillförsel av 20 - 30 ml isopropanol åt

frivilliga försökspersoner kunde man inom 30 min konstatera tyglig sänkning av både det systoliska och det diastoliska trycket (12). Man har beskrivit att en dos av motsvarande storlek även förorsakat perifer vasodilatation och därtill hörande rodnad och värmekänsla i ansiktet (44). Man känner inte till störande effekter på blodomloppsorgan vid låga långtidsexponeringar.

### 3.8 Centrala nervsystemet

Flertalet av 14 försökspersoner kunde känna isopropanol-lukt i en koncentration av  $105,6 \text{ mg/m}^3$  (40 ppm) (22). Till en akut isopropanolförgiftning hör en lamslagning av verksamheten hos det centrala nervsystemet, vilket var jämförbart med effekter av etanol, n-propanol och butanol (37). Tydliga centralnervösa symptom ( yrsel, ökning av blodtrycket, förlamning) uppkommer hos individer som inmundigat mängder på 7 - 30 ml (12, 44). Då man lät råttor andas isopropanolånga  $42 \text{ g/m}^3$  (16000 ppm) under 8 timmar dog fyra av sex försöksdjur inom sex timmar efter exponeringen (34).

Upprepade gånger oralt given isopropanol ledde till utvecklingen av att samma tillförda dos gav mindre centralnervös effekt (12, 19, 20). Man kunde påvisa kors-tolerans mellan etanol och isopropanol (18).

Isopropanolens effekt på det centrala nervsystemet skiljer sig dock från effekten av etanol däri, att den inte har den för etanol typiska till en början exalterande verkan, utan endast en direkt förlamande effekt (37). Vid experimentell långvarig exponering ( $792 \text{ mg/m}^3$  6 timmar dagligen) kunde man hos råttor påvisa lindriga effekter på urination och defekation i ett öppet fält-test efter 14 veckors exponering. Kolesterolhalten ökade också i ryggmärgsnervernas axoner (33). Histologiska undersökningar över isopropanols effekt på nervsystemet har inte utförts.

### 3.9 Perifera nervsystemet

Undersökningar över effekter på det perifera nervsystemet saknas i litteraturen.

#### 3.10 Reproduktionsorgan

Då man gav 2,5 % isopropanol-vattenlösning åt 6 honrättor och 3 hanrättor och deras avkomma under två generationer, kunde man inte påvisa störningar i produktionen av avkomma (44 ungar föddes i den första generationen och 66 i den andra) eller i utvecklingen hos djuren i den andra generationen (20). Toxikologiska eller patologiskt-anatomiska undersökningar över honornas eller hanarnas könsorgan har inte utförts.

#### 3.11 Foster

I undersökningar av Lehman et al. (20) har man inte kunnat påvisa skadliga fostereffekter hos råttor. Isopropanol gavs som 2,5 % lösning i dricksvatten under graviditeten. Isopropanolinsprutning i hönsägg med en dos på 400 mg isopropanol/kg ägg gav inte upphov till mera skador än hos kontrollgruppen (26).

## 4 ALLERGI

### 4.1 Hud

Isopropanolsensibilisering förekommer men är sällsynt (11).

### 4.2 Andningsorgan

Allergisk sensibilisering av andningsorgan har inte beskrivits i litteraturen.

## 5 GENOTOXISKA EFFEKTER

### 5.1 Mutationer i modellsystem

Uppgifter om experimentella undersökningar saknas i litteraturen.

### 5.2 Kromosomskador

Kromosomskador förorsakade av isopropanol är okända.

## 6 CANCEROGENA EFFEKTER

Varken i djurförsök eller i epidemiologiska undersökningar har man kunnat påvisa någon carcinogen effekt (3, 42, 44). Tillverkningen av isopropanol innebär carcinogen risk förorsakad av annat ämne än isopropanol (44).

## 7 EXPONERINGSINDIKATORER

### 7.1 Lufthalter

Isopropanol i luftprover absorberas i kolrör vilka analyseras gaskromatografiskt efter extraktionen i kolsvavla (Appendix II).

### 7.2 Biologiska indikatorer

Förekomst av aceton och isopropanol i urinen eller i utandningsluften tyder på isopropanolexponering (24, 44). Vid djurexperiment med konstant ( $792 \text{ mg/m}^3$ ) isopropanolånga förändrades förhållandet mellan halterna av isopropanol och aceton i blodet under exponeringen (33). Å andra sidan förändrade även ett samtidigt upptag av etanol ovan nämnda relation. Relationen mellan lösningsmedelsbelastningen och isopropanolånga hos människan har inte beskrivits i litteraturen.



För bestämning av belastningen är mätning av halten i utandningsluft eller i blod lämplig. Härvid kommer bestämning såväl av isopropanol som av aceton ifråga. Tolkningen av biologiska mätresultat torde dock försvåras vid långvarig exponering av den induktion av sin egen metabolism som isopropanol åstadskommer.

## 8 SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

### 8.1 Effekten av engångsexponering

8.1.1 Akuta övergående effekter. Sänkt blodtryck och perifer vasodilatation förekommer inom 30 minuter efter det man inmundigat isopropanoldoser större än 20 ml. Till ett akut förgiftningstillstånd hör även yrsel och känsla av illamående. Den narkotiska halten är 16 - 27 g/m<sup>3</sup> för råttor och vid en halt på 42 g/m<sup>3</sup> (16000 ppm) under 8 timmar avled fyra av sex försöksdjur (Tabell 2).

8.1.2 Bestående skador. Vid obduktion av människor som avlidit på grund av inmundigandet av isopropanol, har man konstaterat lungödem, hemoglobinurisk nefropati och hemorragisk gastrit, som hos alla ansågs vara en följd av chockverkan, ej specifika isopropanoleffekter (1).

### 8.2 Effekter av långvarig exponering

8.2.1 Övergående effekter. En upprepad exponering av försöksdjur med narkotisk dos av isopropanol har lett till ackumulation av fett i levern (41). Det finns inga litteraturuppgifter om effekter av långvarig ång- eller peroral isopropanolexponering hos människan.

Isopropanolens aktiverande effekt på den xenobiotiska metabolismen torde vara övergående inom 3 - 6 veckor efter avslutad exponering. Det centrala nervsystemets isopropanoltolerans synes också vara en övergående effekt.

8.2.2 Bestående skador. Sensibilisering för isopropanol, även om sällsynt, är en kronisk skada. Egentliga yrkes-sjukdomar förorsakade av isopropanolexponering har inte beskrivits i litteraturen. Till de fall vid vilka bestående nerv- eller leverskador har konstaterats, har alltid hört ett rikligt bruk av etanol (1, 4, 15, 17).

TABELL 2

SAMBAND MELLAN EXPONERING OCH EFFEKT FÖR ISOPROPANOL

Halt mg/m <sup>3</sup>	ppm	Exponering	Effekt eller respons	Referens
42 000	17 000	8 timmar	4 råttor av 6 dog	34
29 000- 17 200	11 800- 7 000	3 - 5 tim- mar	Narkos (råttor)	41
1 056	400	Några tim- mar	Irritation av ögon och hals (människa)	44
792	300	5 - 21 veckor	Ökning av iso- propanol- och acetonmetabo- lismen  Neurokemiska förändringar på råttor	33
132	50		Tydligt lukt	22
106	40		Luktgräns	22

## 9 FORSKNINGSBEHOV

Det är befogat att utveckla en biologisk exponeringsindikator och att undersöka den biologiska halveringstiden med hjälp av isopropanol- och acetonbestämningar i blod. En klinisk uppföljande undersökning av de exponerade torde kunna klarlägga den praktiska betydelsen av ett eventuellt toleranstillstånd.

## 10 DISKUSSION OCH VÄRDERING

Slemhinneirritation är ett allmänt symptom vid exponering för 1056 mg isopropanolånga/m<sup>3</sup>. Till en långvarig låggradig exponering av råttor (792 mg/m<sup>3</sup>, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) synes dock höra en betydande aktivering av den xenobiotiska metabolismen samt fysiologiska och biokemiska anpassningsförändringar i nervsystemet (33). Eftersom isopropanol sällan är den enda exponeringskällan i industriarbete, bör man anse dessa effekter vara viktiga ty de förstärker eventuella toxiska effekter hos andra industrikemikalier (21, 36). Å andra sidan finns det få litteraturuppgifter om toxiska effekter av de isopropanolhalter som förekommer i praktiken och det är sålunda synnerligen svårt att bestämma sambanden mellan exponering och respons.

Sensibilisering förekommer fastän isopropanol inte har någon stor sensibiliserande effekt. Då isopropanol intas oralt uppkommer ett förgiftningstillstånd med sänkt blodtryck, perifer vasodilatation, förlamningstillstånd i det centrala nervsystemet och koma som typiska symptom. Den för etanol karakteristiska till en början exalterande effekten saknas, vilket torde inverka inskränkande på användningen av isopropanol som berusningsmedel.

Slemhinne- och hudirritation bör läggas till grund för fastställandet av ett gränsvärde.

## 11 SAMMANDRAG

Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
Isopropanol; Arbete och Hälsa 1980:18.

Kritisk genomgång och värdering av litteraturen för fastställande av hygieniskt gränsvärde för isopropanol samt rekommendation att hud- och slemhinneirritation lägges till grund för ett sådant ställningstagande.

44 referenser.

Nyckelord: isopropanol, slemhinneirritation, biotransformation, tolerans, hygieniskt gränsvärde, exponering.

## 12 SUMMARY

Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits: Isopropanol; Arbete och Hälsa 1980:18.

Survey of literature on isopropanol to be based as background for discussion of occupational exposure limits. Skin and mucous membrane irritation should be taken into the consideration in the establishment of the standard.

In Swedish, 44 references.

Keywords: isopropanol, mucous membrane irritation, biotransformation, tolerance, recommended standard, exposure.

## 13 LITTERATURFÖRTECKNING

1. ADELSON, L. Fatal intoxication with isopropyl alcohol (rubbing alcohol). Am. J. Clin. Pathol., 38 (1962) 144-151.
2. BEAUGE, F., CLEMENT, M., GUIDICELLI, Y., NORDMANN, R., NORDMANN, J. Effect of isopropanol on palmitate 1-C 14 incorporation in hepatic triglycerides and phospholipids in the rat. C.R. Acad. Sci. (D) (Paris), 275 (1972) 3005-3008.
3. BITTERSÖHL, G. Kanzerogene Effekt des Isopropyl Öls. Arch. Geschwulstforsch., 43 (1974) 250-253.

4. CHAPIN, M.A. Isopropyl alcohol intoxication with acute renal insufficiency. *J. Maine Med. Ass.*, 40 (1949) 288-290.
5. CHIN, J.H., GOLDSTEIN, D.B. Effects of low concentrations of ethanol on the fluidity of spin-labeled erythrocyte and brain membranes. *Molec. Pharmacol.*, 13 (1977) 435-441.
6. CHIN, J.H., GOLDSTEIN, D.B. Drug tolerance in bio-membranes: A spin label study of the effects of ethanol. *Science*, 196 (1977) 684-685.
7. CHIN, J.H., PARSONS, L.M., GOLDSTEIN, D.B. Increased cholesterol content of erythrocyte and brain membranes in ethanol-tolerant mice. *Biochim. Biophys. Acta*, 513 (1978) 358-363.
8. DEITRICH, R.A. Biochemical aspects of alcoholism. *Psychoneuroendocrinology*, 1 (1976) 325-346.
9. DIVICENZO, C.D., KRASAVAGE, W.J. Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, 35 (1974) 21-29.
10. ELLIS, F.W. The role of the liver in the metabolic disposition of isopropyl alcohol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 105 (1952) 427-436.
11. FREGERT, S., GROTH, O., GRUVBERGER, B., MAGNUSSON, B., MOBACKEN, H., RORSMAN, H. Hypersensitivity to secondary alcohols. *Acta Derm. Venereol.*, 51 (1971) 271-272.
12. FULLER, H.C., HUNTER, O.B. Isopropyl alcohol: An investigation of its physiological properties. *J. Lab. Clin. Med.*, 12 (1927) 326-349.

13. HAYDON, D.A., HENDRY, B.M., LEVISON, S.R., REQUENA, J. Anaesthesia by the *n*-alkanes: A comparative study of nerve impulse blockage and the properties of black lipid bilayer membranes. *Biochem. Biophys. Acta*, 470 (1977) 17-34.
14. HERD, P., MARTIN, H.F. Effect of 1,1,1-trichloroethane on mitochondrial metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, 24 (1975) 1179-1185.
15. JUNCOS, L., TAGUCHI, J.T. Isopropyl alcohol intoxication: Report of a case associated with myopathy, renal failure and hemolytic anemia. *J. Am. Med. Ass.*, 204 (1968) 732-734.
16. KAMIL, I.A., SMITH, J.N., WILLIAMS, R.T. Studies in detoxication. 46. The metabolism of aliphatic alcohols: The glucuronic acid conjugation of acyclic aliphatic alcohols. *Biochem. J.*, 53 (1953) 129-136.
17. KING, L.H., BRADLEY, K.P., SHIRES, D.L. Hemodialysis for isopropyl alcohol poisoning. *J. Am. Med. Ass.*, 211 (1970) 1855.
18. LeBLANC, A.E., KALANT, H. Ethanol-induced cross tolerance to several homologous alcohols in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 32 (1975) 123-128.
19. LEHMAN, A.J., CHASE, H.F. The acute and chronic toxicity of isopropyl alcohol. *J. Lab. Clin. Med.*, 29 (1944) 561-567.
20. LEHMAN, A.J., SCHWERMA, H., RICKARDS, E. Isopropyl alcohol: Acquired tolerance in dogs, rate of disappearance from the blood stream in various species, and the effects on successive generations of rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 85 (1945) 61-69.

21. MALING, H.M., STRIPP, B., SIPES, I.G., HIGHMAN, B., SAUL, W., WILLIAMS, M.A. Enhanced hepatotoxicity of carbon tetrachloride, thioacetamide, and dimethylnitrosoamine by pretreatment of rats with ethanol and some comparisons with potentiation by isopropanol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 33 (1975) 291-308.
22. MAY, J. Geruchsschwellen von Lösemitteln zur Bewertung von Lösemittelgerüchen in der Luft. *Staub - Reinhalt. Luft*, 26 (1966) 385-389.
23. McCOMB, J.A., GOLDSTEIN, D.B. Quantitative comparison of physical dependence on tertiary butanol and ethanol in mice: Correlation with lipid solubility. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 208 (1979) 113-117.
24. McDONALD, I.A., HACKETT, L.P., DUSCI, L.J. The identification of acetone and the detection of isopropanol in biological fluids by gas chromatography. *Clin. Chim. Acta*, 63 (1975) 235-237.
25. McINNES, A. Skin reaction to isopropyl alcohol. *Brit. Med. J.*, 1 (1973) 357.
26. McLAUGHLIN, J., MARLIAC, J.P., VERRETT, M.J., MUTCHLER, M.K., Fitzhugh, O.G. Toxicity of fourteen volatile chemicals as measured by the chick embryo method. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, 31 (1964) 282-284.
27. MEZEY, E. Ethanol metabolism and ethanol-drug interactions. *Biochem. Pharmacol.*, 25 (1976) 869-875.
28. NIXON, G.A., TYSON, C.A., WERTZ, W.C. Interspecies comparisons of skin irritancy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 31 (1975) 481-490.

29. NORDMANN, R., RIBIERE, C., ROUACH, H., BEAUGE, F., GIUDICELLI, Y., NORDMANN, J. Metabolic pathways involved in the oxidation of isopropanol into acetone by the intact rat. *Life Sci.*, 13 (1973) 919-932.
30. POWIS, G. Effect of a single oral dose of methanol, ethanol and propan-2-ol on the hepatic microsomal metabolism of foreign compounds in the rat. *Biochem. J.*, 148 (1975) 269-277.
31. RAICHEL, M.E., EICHLING, J.O., STRAATMAN, M.G., WELCH, M.J., LARSON, K.B., TER-POGOSSIAN, M.M. Blood-brain barrier permeability of <sup>11</sup>C-labeled alcohols and <sup>15</sup>O-labeled water. *Am. J. Physiol.*, 230 (1976) 543-552.
32. RICHARDSON, D.R., CARAVATI, C.M., WEARY, P.E. Allergic contact dermatitis to alcohol swabs. *Cutis*, 5 (1969) 1115-1118.
33. SAVOLAINEN, H., PEKARI, K., HELOJOKI, M. Neurochemical and behavioural effects of extended exposure to isopropanol vapour with simultaneous ethanol intake. *Chem.-Biol. Interact.*, 28 (1979) 237-248.
34. SMYTH, H.F., CARPENTER, C.P. Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 30 (1948) 63-68.
35. SRIVASTAV, B.B., NARAHASHI, T., KITZ, R.J., ROBERTS, J.D. Mode of action of trichloroethylene on squid axon membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 199 (1976) 1979-1988.
36. TRAIGER, G.J., PLAA, G.L. Chlorinated hydrocarbon toxicity. Potentiation by isopropyl alcohol and acetone. *Arch. Environ. Hlth.*, 28 (1974) 276-278.

37. WALLGREN, H. Relative intoxicating effects on rats of ethyl, propyl and butyl alcohols. *Acta Pharmacol. toxicol.*, 16 (1960) 217-222.
38. WASILEWSKI, C. Allergic contact dermatitis from isopropyl alcohol. *Arch. Dermatol.*, 98 (1968) 502-504.
39. WAX, J., ELLIS, F.W., LEHMAN, A.J. Distribution of isopropyl alcohol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 97 (1949) 229-237.
40. WHITE, S.H. The lipid bilayer as a solvent for small hydrophobic molecules. *Nature (Lond.)*, 262 (1976) 421-422.
41. WEESE, H. Comparative studies of the efficacy and toxicity of the vapours of lower aliphatic alcohols. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 135 (1928) 118-130.
42. WEIL, C.S., SMYTH, H.F., NALE, T.W. Quest for a suspected industrial carcinogen. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 5 (1952) 535-547.
43. WILLS, J.H., JAMESON, E.M., COULSTON, F. Effects on man of daily ingestion of small doses of isopropyl alcohol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 15 (1969) 560-565.
44. NATIONAL INSTITUTE OF OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH: Occupational exposure to isopropyl alcohol. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, 1976.

## APPENDIX I

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	År	Anm	Ref
Australien	980	400	1973		5
Belgien	980	400	1974		5
Danmark	490	200	1979	H	2
Finland	980	400	1972		8
Föbundsrepubliken Tyskland	980	400	1980		4
Japan	980	400	1975		5
Jugoslavien	980	400	1971		5
Nederländerna	980	400	1973	H	5
Norge	980	400	1980	H	1
Rumänien	400 600	163 244	1975	T	5
Schweiz	980	400	1976		5
Sverige	490	200	1978		3
Tjeckoslovakien	1230 2460	500 1000	1976	T	5
Tyska Demokratiska Republiken	200 600	80 240	1979	T	9
USA (ACGIH)	980	400	1980	H	7
(OSHA)	984	400	1976		6
(NIOSH)	984 1968	400 800		T	6

T = takvärde

H = upptas genom huden

## Referenser till Appendix I:

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1980).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske grænseværdier. Arbejdstilsynet, København (1979).
3. Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränvärden. Anvisningar nr 100. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm (1978).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
5. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, International Labour Office, Geneva (1977).
6. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard (1978).
7. Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1980. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1980).
8. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuus. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors (1977).
9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizin - Information, Berlin (DDR), 5:3 (1978) Annex S.7-18.

## APPENDIX II

## Analysmetoder

Arbetsplatsens luftprover kan absorberas i kolrör ur vilka isopropanol extraheras med kolsvavla och analyseras gas-kromatografiskt (3). Metoden är lämplig för halter mellan 105 och 2640 mg/m<sup>3</sup>.

Ur biologiska prov (blod, urin) kan både isopropanol och aceton bestämmas samtidigt. Dessa prov kan analyseras direkt med gaskromatograf (1) eller med head-space teknik (2). Ett biologiskt exponeringsindex för människor är ännu obekant varför ett positivt analysresultat endast påvisar skedd exponering.

## Referenser till Appendix II:

1. McDONALD, I.A., HACKETT, L.P., DUSCI, L.J. The identification of acetone and the detection of isopropanol in biological fluids by gas chromatography. Clin. Chim. Acta, 63 (1975) 235-237.
2. SAVOLAINEN, H., PEKARI, K., HELOJOKI, M. Neurochemical and behavioural effects of extended exposure to isopropanol vapour with simultaneous ethanol intake. Chem.-Biol. Interact., 28 (1979) 237-248.
3. NATIONAL INSTITUTE OF OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH: Occupational exposure to isopropylalcohol. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare (1976).