

# **Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for cyanamid**



## Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og arbeidslivets parter (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen). Denne revisjonen for fastsettelse av administrative normer har som mål å utarbeide normer for eller revidere normer for stoff ved implementering av kommisjonsdirektiv 2006/15/EC.

Arbeidstilsynet har ansvaret for å drive prosessen og utarbeide grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. STAMI har ansvaret for å vurdere de toksikologiske data og helseeffekter, kvalitetssikring av materialet og foreslå kritisk effekt og eventuell anmerkning for stoffet.

Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der DAT, NHO/NI og LO deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet etter rutinen for fastsettelse av administrative med hovedsakelig grunnlag i 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

Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) i denne revisjonen utarbeidet sammendrag på norsk av SCOELs kriteriedokumenter (SCOEL er EU-kommisjonens vitenskapelige komité for yrkeshygieniske grenseverdier), og ikke laget en egen toksikologisk vurdering. Sammendragene utgjør kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentet. I avsnittet i kapittel 4 med betegnelsen "STAMIs kommentarer" gir TEAN sine egne korte kommentarer og begrensninger i vurderingen. Arbeidet har vært utført under kort tidsfrist. Det har derfor ikke vært anledning til å søke systematisk etter ny litteratur for stoffene. Kun unntaksvis har TEAN vurdert vitenskapelige studier av nyere dato enn SCOEL-dokumentene. Studiene som SCOEL har lagt til grunn for kritisk effekt har blitt innhentet og vurdert i den grad de har vært publisert og tilgjengelige. Dette er presisert i det enkelte grunnlagsdokument.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Arbeidstilsynet.

## Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet .....	4
2. Grenseverdier .....	4
2.1 Norsk administrativ norm.....	4
2.2 Grenseverdi fra EU.....	4
2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner .....	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter .....	5
5. Bruk og eksponering .....	8
5.1 Data fra produktregisteret.....	8
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter .....	8
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	8
6. Vurdering .....	9
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm .....	10
8. Ny administrativ norm .....	10
9. Referanser.....	11

## 1. Stoffets identitet

Navn:	Cyanamid
Synonymer:	amidocyanogen, karbimid. hydrogen cyanamide, carbanonitril, cyanoamine, N-cyanoamine, cyanogenamide.
CAS-nr:	420-04-2
EINECS-nr:	615-013-00-2
EEC-nr	206-992-2

## 2. Grenseverdier

### 2.1 Norsk administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for cyanamid: 2,0 mg/m<sup>3</sup>.

### 2.2 Grenseverdi fra EU

*IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value):*  
0,58 ppm, 1 mg/m<sup>3</sup>, anmerkningen H.

### 2.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/ Organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning/ kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (April 2005)	8 timersverdi: 2 mg/m <sup>3</sup>	
Sverige	AFS 2005:17	8 timersverdi: 2 mg/m <sup>3</sup> Kortidsverdi: 4mg/m <sup>3</sup>	S
Finland	HTP-värden 2005	8 timersverdi: 1 mg/m <sup>3</sup>	H
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits	8 timersverdi: 2 mg/m <sup>3</sup>	
Nederland	MAC-waarden 2007	ingen	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Mars 2007)	8 timersverdi: 0,58 ppm, 1 mg/m <sup>3</sup>	DFG, Y, H
MAK	MAK (DFG; 2006)	8 timersverdi: 0,58 ppm, 1 mg/m <sup>3</sup>	Sh; C, Peak: II (2)
NIOSH	NIOSH Recommended Exposure Limits, RELs NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards	8 timersverdi: 2 mg/m <sup>3</sup>	

OSHA	OSHA Permissible Exposure Limits, PELs Title 29, Code of Federal Regulations, TABLE Z-1, Z-2 and Z-3	ingen	
ACGIH	2007 TLVs® and BEIs® ACGIHs® Threshold Limit Values (TLVs®) for Chemical Substances	8 timersverdi: 2mg/m <sup>3</sup>	

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt:	42,04
Kjemisk formel:	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>
Molekylstruktur:	HN=C=NH $\rightleftharpoons$ H <sub>2</sub> N-C N
Fysisk tilstand:	klar, fargeløs eller <del>gul</del> aktig væske med en karakteristisk kvelende lukt (v/20 °C, 101,3 kPa).
Kokepunkt:	
Smeltepunkt:	
Damptrykk:	
Løselighet:	78 g/100 ml
Fordelingskoeffisient, log K <sub>ow</sub> :	
Omregningsfaktor:	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,58 ppm, 1 ppm = 1,72 mg/m <sup>3</sup> (v/20 °C, 101, 3 kPa)

Cyanamid er et krystallinsk stoff ved romtemperatur. Det er svært hygroskopisk og ved absorpsjon av fuktighet kan stoffet bli flytende. Stoffet løser seg også i alkoholer, etere og ketoner, men er mindre løselig i benzen og halogenerte hydrokarboner. Det lagres ofte i en 25 % løsning. Ved uttørking kan det polymerisere og være eksplosjonsfarlig. Ved oppvarming over 122 °C dannes varmespaltningsprodukter som dicyandiamid, hydrogencyanid, nitrogenoksider og karbonmonoksid.

### 4. Toksikologiske data og helseeffekter

#### *Opptak, metabolisme og utskillelse:*

Cyanamid kan tas opp via lunger, mage-tarm og hud i dyr og mennesker.

<sup>14</sup>C-merket stoff gitt oralt førte til at 40 % av dette ble skilt ut i urinen innen 48 timer hos mennesker, hos hund 87 % innen 27 timer og hos rotter 95 % innen 168 timer (maksimalverdier). Hovedmetabolitten er N-acetylcyanamid (Shirota et al 1984).

Hudpenetrasjon in vitro hos mennesker og rotte gir indikasjoner på betydelig opptak (26-80 % (SKW)). Dermal absorpsjon hos rotter har vist opptak av <sup>14</sup>C-Cyanamid, 2-11 %, avhengig av applisert dose.

#### *Akutt toksisitet*

LC <sub>50</sub> Rotte	>1000 mg/m <sup>3</sup>	(SKW)
Kalkulert LD <sub>50</sub> Oral	125 mg/kg	(Budavari et al 1989)
LD <sub>50</sub> Oral Rotte	100 - 223 mg/kg	(SKW)

LD<sub>50</sub>Dermal Kanin 742 - 3200 mg/kg (SKW)  
LD<sub>50</sub>Intravenøst (spesies ikke oppgitt) 56 mg/kg (Izmerow 1982)

#### *Akutte og subakutte effekter*

Rotter eksponert for 1484, 2629 og 7991 mg/m<sup>3</sup> 6t/dag 5d/uke i 2 uker viste ingen tegn på irritasjon i luftveier. Histopatologisk undersøkelse av luftveier ble ikke utført (SKW).

En 50 % vandig løsning på intakt eller skadet hud under okklusjon i 4 timer viste rødme, hevelse og nekrose. Uskadet hud eksponert under semi - okklusjonsbetingelser ga lett til moderat rødme og hevelse (SKW).

En 0,1 ml 50 % vandig løsning tilført øyets bindevevshinne hos kanin, førte til lokal rødme, moderat til alvorlige hevelser, samt fordunkling av hornhinnen og lett betennelse i regnbuehinnen (SKW).

Hudsensibilisering hos enkeltindivider er rapportert i flere studier, bekreftet med lappetesting med 0,01 – 5 % cyanamid (ikke oppgitt referanse). Kalsium cyanamid - arbeidere (n=29) ansatt i SKW konsernet, testet med 0,5 % cyanamid, fikk ikke utslag i lappetest (Mertschenk et al 1991).

Testing av hudsensibilisering på marsvin har gitt ulike resultater i to tester: 1) Maximisation test ga positivt utslag ved induksjon gjennomført med innsprøyting av 10 % vandig cyanamidløsning i hud, eller påført huden i vaselin (5%), deretter provokasjon (challenge) i form av 1 % stoff i vaselin. 2) Buehler test med 20 % cyanamid var negativ (SKW). SCOEL-dokumentet påpeker at det ikke er funnet holdepunkter som peker på at cyanamid fører til sensibilisering i luftveier.

#### *Inhalasjonsforsøk dyr*

En upublisert SKW-rapport omtaler det ovenfor nevnte to ukers inhalasjonsforsøket. Den omtaler at gruppen eksponert for 1484 mg/m<sup>3</sup> førte til relativ organvektøkning men uten histopatologiske forandringer i disse organer (hjerne, nyrer, gonader lever og hjerte). Gruppen eksponert for 7991 mg/m<sup>3</sup> fikk påvist mikroskopiske forandringer i form av små hulrom i hjernen, lett vakuolisering i leverceller, lett ødem i hjertet og utvidelser av luftveiene (bronkiektasier). Øvre luftveier ble ikke undersøkt, og det er ingen nærmere opplysning om partikkelstørrelser og fordeling.

#### *Dyreforsøk, oral applikasjon.*

En annen upublisert SKW rapport omhandler studier med rotter, mus og hunder, hvor hunder er mest følsomme (Cyanamide. MAK 2002). I en studie ble hunder (Beagle) eksponert for 50 % cyanamid i vann over 52 uker. Denne studien beskrives som utført i henhold til kvalitetssikrede metoder (Good laboratory practice-GLP). Først ble halv dose av den planlagte ( se slutten av setningen) gitt til alle gruppene de første to ukene, deretter ble 4 hunder pr kjønn delt i følgende eksponeringsgrupper: 0,2; 1; og 5 mg /kg/dag i 50 uker.

I høy-dose-gruppen ble det observert skjelving, økt spyttsekresjon og vekttap. Dertil ble det observert endringer i en rekke blodparametre og klinisk kjemiske prøver, for begge kjønn (reduert gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon, økt antall monocytter, lymfocytter, albumin, tyroksin, ASAT og ALAT). Bare hos hanrotter ble det observert redusert antall nøytrofile granulocytter i blod og redusert uorganisk fosfat i serum. Hos hunrotter ble det observert redusert hemoglobin, urea, kreatinin, glukose og kalsium. Histopatologiske forandringer ble observert i form av at det ble påvist bloddannende områder i milt,

stendannelse i gallebære, tilbakedannelse av brisselen, økt relativ vekt i skjoldbruskkjertelen, umodne sædceller og kronisk betennelsesreaksjon i testikkel.

Gruppen eksponert for 1 mg/kg/dag hadde endringer i blodverdier; redusert gjennomsnittlig cellevolum, redusert antall trombocytter og hemoglobin, økning i kolesterol, og hvite blodlegemer, Endringene var kjønnsavhengige.

På dette grunnlag ble NOAEL satt til 0,2 mg/kg kroppsvekt/dag.

Både oral og intraperitoneal applikasjon hos forsøksdyr har vist endringer i leverenzymmer og histopatologiske forandringer i lever i form av mattglassutseende celler (Iodate og Vazquez 1992).

#### *Humane observasjoner*

De fleste observasjonene er hos mennesker behandlet med cyanamid for alkoholmisbruk. Cyanamid ble brukt til behandling av alkoholisme ved at det fører til alkoholaversjon gjennom dannelse og opphopning av acetaldehyd i blodet, forårsaket av cyanamid-hemming av acetaldehyd dehydrogenase. Pasienter med alkoholmisbruk har fått påvist leverskader etter behandling med cyanamid, men betydningen hos friske mennesker er ikke avklart (Dyreforsøkene omtalt tidligere kan tyde på levertoksisitet).

#### *Reproduksjonsstudier (dyreforsøk)*

En to-generasjons reproduksjon/fertilitets studie hos rotter er beskrevet (Valles et al 1987) med dosegrupper 0,2, 7 og 25 mg/kg/dag/kjønn. Eksponeringen startet 70 dager før parring for hanrotter og tilsvarende 15 dager for hunrotter. I gruppen eksponert for den høyeste dosen hadde hunrotter lavere vekt og færre levende avkom, færre implanterte egg og færre gule legemer i ovariene. Hos hanrotter ble det i denne dosegruppen observert tilbakedannelse av testikler og redusert fertilitet. NOAEL ble bestemt til 7 mg/kg/dag.

I et dyreforsøk for påvisning av organtoksisitet med dosegrupper 0, 5, 15 og 45 mg/kg/dag i 6.-15 dag av drektigheten, ble det satt en "ingen observert effekt på embryo-foetotoksisitet" på 15mg cyanamid/kg/dag (SKW). Tilsvarende forsøk med kaniner i doser 2, 5,9 eller 17,6 mg/kg/dag fra dag 6 - 19 i drektigheten, viste et moderat vekttap for hun-kaniner i den høyeste dosegruppen. Mindre alvorlige øye-forandringer ble påvist i gruppene 5,9 mg/kg/dag og høyere. NOAEL for maternal toksisitet ble derfor satt til 5,9 mg cyanamid/kg/dag. Tilsvarende ble "ingen observert effekt på embryo-foetotoksisitet" på 2 mg cyanamid/kg/dag (SKW).

#### *Gentoksisitet.*

Cyanamid har ikke gitt utslag i tester med Salmonella typhimurium eller med E.Coli. Det er heller ikke funnet DNA trådbrudd i hepatocytter og ingen kromosomeffekter i mus mikrokjernetest.

#### *Kreft*

I en NCI studie ble det konkludert med at kalsium cyanamid (som brytes ned til cyanamid) ikke er kreftfremkallende for F344 rotter eller for B6C3F1 mus (National Cancer Institute, 1979).

En SKW studie med tilsetning av cyanamid til drikkevann gitt mus, ga antydning om økt forekomst av svulster i reproduksjonsorganer, men forfatteren skriver at mer testing må til i dette tilfellet, før konklusjon kan trekkes.

117 norske ansatte i arbeid med cyanamid/dicyanamid med ansettelse minst 18 måneder mellom 1953 og 1970, hadde ikke økt kreftforekomst (Kjuus et al 1986).

### **Anbefalinger**

SCOEL bruker studien med oral eksponering av Beagle-hunder i 52 uker for å fastsette NOAEL på 0,2 mg cyanamid /kg kroppsvekt/dag.

SCOEL estimerer at denne verdien svarer til lufteksponering hos arbeidstakere på 1,4 mg/ m<sup>3</sup> i 8 timer per dag, når man antar 100 % opptak og absorpsjon, innånding av 10 m<sup>3</sup> på 8 timer og en kroppsvekt på 70 kg.

SCOEL anbefaler en grenseverdi på 1 mg/m<sup>3</sup> ved eksponering på 8 timer pr dag, og med utgangspunkt i de refererte studiene på hudopptak, anbefaler SCOEL at det settes hudenmerkning for cyanamid.

SCOEL konkluderer ut fra ulike SKW-undersøkelser med at cyanamid er hudsensibiliserende, basert på humandata som støttes av dyreeksperimenter. Det er ingen observasjoner på sensibilisering i luftveier.

### **STAMI VURDERING:**

SCOEL -dokumentet presiserer ikke hva som er kritisk effekt. Ut i fra dyreforsøket med hunder er kritisk effekt målt som endringer i blodverdier. Det finnes noe mer detaljer fra dette forsøket i den underliggende MAK – dokumentasjon (MAK. 35.Lieferung, 2002).

Store deler av SCOEL-dokumentasjonen baserer seg på upubliserte studier fra industrien, herunder dokumentasjonen som underbygger SCOELs vurdering av kritisk effekt. STAMI har ikke hatt tilgang til disse studiene.

## **5. Bruk og eksponering**

### **5.1 Data fra produktregisteret**

Cyanamid brukes i kjemiske synteser, som for eksempel i melaminproduksjon, metallframstilling og i produksjon av syntetisk gummi. Vi vet ikke om noen av disse bruksområdene er relevant for Norge.

Det finnes ingen data fra Produktregisteret (2005) som viser at cyanamid inngår i noen deklarasjoner.

### **5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter**

Det finnes ingen måledokumentasjon for cyanamid i STAMIs database EXPO (2007), og vi har heller ikke fått tilgang til måledokumentasjon fra berørte bedrifter.

### **5.3 Prøvetakings- og analyse metoder**

<b>Prøvetakingsmetode</b>	<b>Analysemetode</b>	<b>Referanse</b>
XAD-2 rør impregnert m/NITC (1-Naftyliisotiocyanat)	Væskekromatografi	OSHA CSI-metode IMIS 0782



Det er ikke utarbeidet noen metode for å måle pyretrin med direktevisende utstyr.

## 6. Vurdering

SCOEL-dokumentet presiserer ikke hva kritisk effekt av eksponering for cyanamid er, men ut fra det forsøket de bruker som grunnlag for å fastsette NOAEL, er kritisk effekt målt som endringer i ulike blodverdier hos hund.

Cyanamid kan tas opp via lunger, mage-tarm og hud i dyr og mennesker. Hudpenetrasjon *in vitro* hos mennesker og rotte gir indikasjoner på betydelig opptak

SCOEL vektlegger en upublisert SKW-rapport (fra SKW Stahl-Metallurgie Holding AG) som omhandler studier med rotter, mus og hunder, hvor hunder er mest følsomme. I en studie ble hunder (Beagle) eksponert for 50 % cyanamid i vann over 52 uker. Først ble halv dose av den planlagte gitt til alle gruppene de første to ukene, deretter ble 4 hunder per kjønn delt i følgende eksponeringsgrupper: 0,2; 1; og 5 mg /kg/dag i 50 uker.

I høydose-gruppen ble det observert skjelving, økt spyttsekresjon og vekttap. I tillegg ble det observert endringer i en rekke blodparametre og klinisk/kjemiske prøver, for begge kjønn (reduert gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon, økt antall monocytter, lymfocytter, albumin, tyroksin, ASAT og ALAT). Bare hos hanrotter ble det observert redusert antall nøytrofile granulocytter i blod og redusert uorganisk fosfat i serum. Hos hunrotter ble det observert redusert hemoglobin, urea, kreatinin, glukose og kalsium. Histopatologiske forandringer ble observert i form av at det ble påvist bloddannende områder i milt, steindannelse i gallebære, tilbakedannelse av brisselen, økt relativ vekt i skjoldbruskkjertelen, umodne sædceller og kronisk betennelsesreaksjon i testikkel.

Gruppen eksponert for 1 mg/kg/dag hadde endringer i blodverdier; redusert gjennomsnittlig cellevolum, redusert antall trombocytter og hemoglobin, økning i kolesterol, og hvite blodlegemer. Endringene var kjønnsavhengige.

På dette grunnlaget ble NOAEL satt til 0,2 mg/kg kroppsvekt/dag. SCOEL estimerer at denne verdien svarer til lufteksponering hos arbeidstakere på 1,4 mg/ m<sup>3</sup> i 8 timer pr dag/dag, når de antar 100 % opptak og absorpsjon, innånding av 10 m<sup>3</sup> på 8 timer og en kroppsvekt på 70 kg, og anbefaler en grenseverdi på 1 mg/m<sup>3</sup> ved eksponering på 8 timer pr dag.

SCOEL konkluderer med at cyanamid er hudsensibiliserende, basert på humandata som støttes av dyreeksperimenter. Det er ingen observasjoner på sensibilisering i luftveier. Med utgangspunkt i de refererte studiene på hudopptak, anbefaler SCOEL videre at det settes hudanmerkning for cyanamid.

Vi vet ikke innenfor hvilke bransjer eller i hvilke produkter cyanamid brukes i Norge. Vi har heller ikke eksponeringsdata for cyanamid, og har dermed ikke grunnlag for å ta tekniske og økonomiske hensyn i vår vurdering. Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene der SCOEL foreslår en norm på 1 ppm, 0,58 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkning om at stoffet tas opp gjennom huden.

## **7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm**

Ut fra den foreliggende dokumentasjon foreslår vi følgende administrative norm for cyanamid:

**8 timersverdi: 0,58 ppm, 1 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkningen H (hudopptak).**

## **8. Ny administrativ norm**

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

**0,6 ppm, 1 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkningen H (hudopptak).**

## 9. Referanser

Cyanamide. MAK. 35. Lieferung. 2002

Iodate MA, Vazquez JJ. Regression mechanism of Cyanamide induced inclusion bodies in the rat; a useful experimental pattern to study the  $\alpha$ -glycogen metabolism of hepatocytes. *Int J Exp Pathol* 1992; 73: 699-708.

Kjuus H, Andersen A, Langord S. Incidence of cancer among workers producing calcium carbide. *Br J Ind Med* 1986;42:237-242.

National Cancer Institute. Bioassay of calcium cyanamide for possible carcinogenicity. Technical report Series 1979, No 163

Shirota FN, Nagasawa HT, Kwon CH, Demaster EG. *Drug metabol Dispos* 1984; 12:337-344.

SKW. Upubliserte rapporter fra SKW Trostberg (SKW), udaterte.

Valles J, Obach R, Menagues A, Valles JM, Rives A. A two-generation reproduction-fertility study of cyanamide in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1987;61:20-25.