

Metanoli

HTP-arvon perustelumuuistio

Yksilöinti ja ominaisuudet

| | |
|----------------------------|--|
| CAS | 67-56-1 |
| Indeksinumero | 603-001-00-X |
| EINECS-numero | 200-659-6 |
| Molekyylikaava | CH ₄ O |
| Rakennekaava | CH ₃ OH |
| Synonyymit | metyylialkoholi, puusprii, karbinoli |
| Molekyylipaino | 32,0 |
| Tiheys | 0,79 (vesi = 1) 20 °C:ssa |
| Sulamislämpötila | -98 °C |
| Kiehumislämpötila | 65 °C |
| Höyrynpaine | 12,8 kPa (96 mmHg) 20 °C:ssa |
| Höyryn tiheys | 1,1 (ilma = 1) |
| Tasapainotilakonsentraatio | 12,7 % (127 000 ppm) 20 °C:ssa; helposti haihtuva |
| Liukoisuus | liukenee veteen, muihin alkoholeihin, eetteriin, ketoneihin, estereihin ja useisiin muihin orgaanisiin liuottimiin |
| Jakautumiskerroin | P (n-oktanoliv/vesi) log Pow = -0,8; ei rasvakuinen |
| Henryn lain vakio | 1,1 • 10 ⁻⁴ atm m ³ /mol; haihtuu helposti vedestä |
| Muuntokertoimet | 1 ppm = 1,33 mg/m ³ mg/m ³ = 0,75 ppm |
| Hajukynnys | 100 ppm (130 mg/m ³); haju varoittaa huonosti terveysvaarasta |
| Leimahduspiste: | 11 °C |
| Syttymisrajat: | 5,5 - 36,5 % |
| Itsesyttymislämpötila: | 385 °C |
| Luokitus | F; R11 T; R23/24/25-39/23/24/25 |
| R-lausekkeet | 11 23/24/25 39/23/24/25 |
| S-lausekkeet | 1/2 7 16 36/37 45 |
| Varoitusmerkit | F, T |

Metanoli on yhteensopimaton voimakkaiden hapettimien kanssa. Metanoli voi reagoida voimakkaasti perkloorihapon, kromitrioksidin, lyijyperklooraatin tai fosforitrioksidin kanssa. Metanoli liuottaa lakkoja, maaleja ja rasvoja sekä syövyttää alumiinia ja lyijyä.

Esiintyminen ja käyttö

Metanolia valmistetaan synteetisikaasusta (vedyn, hiilimonoksidin ja -dioksidin seos) korkeassa paineessa metallikatalyyttien avulla.

Metanolia käytetään liuottimena sekä erilaisten kemikaalien, kuten formaldehydin, natriumtetraaborihydridin, metyyli*tert*-butyylietterin (MTBE), muurahaishapon, etikkahapon ja metyyliesterien valmistuksessa, polttoaineena sekä jäätymisenestoaineena. Metanoli on yleinen orgaaninen liuotin monenlaisissa tuotteissa. Metanoliliuoksia käytetään lasinpesunesteinä. Metanolia kuljetetaan Suomessa myös kauttakulkukemikaalina. Metanolia on käytetty hiililähteenä yksisoluproteiinien tuotannossa. Metanoli on tulossa käyttöön polttonennoissa.

Metanoli hajoaa ympäristössä nopeasti valokemiallisesti ja eliöiden vaikutuksesta.

Altistuminen

Altistuminen on mahdollista metanolin kuljetuksen yhteydessä, yllämainittujen aineiden tuotannossa, laboratorioissa ja metanolia sisältävien tuotteiden käytössä.

Metanoliaaltistumista tapahtuu myös elintarvikkeista, jotka luonnostaan sisältävät pieniä määriä metanolia (esim. hedelmät, mehut, tislamattomat etanolipitoiset juomat). Yleinen makeutusaine aspartaami tuottaa metaboloituessaan painostaan n. 10 % metanolia.

Työterveyslaitoksen työhygieenisten mittausten rekisterin (1) mukaan Työterveyslaitos on tehnyt mittauksia vuosina 1994 - 2002 (vuosilta 2001 ja 2002 tallennus on vielä kesken) seuraavilla aloilla:

- Massa- ja paperikoneiden valmistus
- Paperin ja kartongin valmistus
- Massan valmistus
- Aaltopahvin sekä muiden paperi- ja kartonkipakkausten valmistus
- Muiden ei-metallisten mineraalituotteiden valmistus
- Maalien, lakan, painovärien yms. valmistus
- Muoviaineiden valmistus
- Lannoitteiden ja tyyppiyhdisteiden valmistus
- Muiden kemiallisten tuotteiden valmistus
- Muiden kumituotteiden valmistus
- Hiontatuotteiden valmistus
- Elektronisten piirien ja muiden elektronisten osien valmistus
- Urheiluvälineiden valmistus
- Muiden huonekalujen valmistus
- Vaatteiden yleis- ja vähittäiskauppa
- Säännöllinen lentoliikenne
- Valokuvien kehittäminen
- Luonnontieteen ja tekniikan tutkimus ja kehittäminen
- Lääketieteellinen tutkimus ja kehittäminen
- Sairaalapalvelut
- Kunnalliset terveyskeskukset

Suurimmat pitoisuustasot olivat massa- ja paperikoneiden valmistuksessa, muoviaineiden valmistuksessa sekä aaltopahvin sekä muiden paperi- ja kartonkipakkausten valmistuksessa. Yli 100 ppm ylittäneitä yksittäisiä mittauksia oli 4 (n = 187) ja vain yksi mittaus ylitti voimassaolevan HTP-arvon 200 ppm (kyseessä ei ollut aikapainotettu 8 tunnin keskiarvo).

Vuosina 1977-93 HTP-arvojen ylityksiä mitattiin 415. Eniten ylityksiä oli seuraavilla toimialoilla:

- lääkkeiden valmistus
- muiden kemiallisten tuotteiden valmistus
- urheiluvälineiden valmistus
- maalien ja painovärien valmistus
- vanerin ja muiden puulevyjen valmistus
- kivituuotteiden valmistus ja sepelin murskaus
- paperin ja kartongin erillinen valmistus

Terveysvaikutukset

Metanoli imeytyy hyvin ruuansulatuselimistöstä, hengitysteitse sekä ihon kautta (2). Ihon kautta imeytyminen on niin merkittävää, että se voi johtaa ihmisellä systeemisiin vaikutuksiin (päänsärky, vaikutukset näkökykyyn (3, 4).

Vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen mukaan (altistukset 800 ppm 0,5, 1, 2 ja 8 h) metanolin puoliintumisajaksi veri-, virtsa- ja hengitysilman metanolimittausten perusteella on saatu ihmisessä n. 1,5 min (5).

Metanoli muuntuu maksassa alkoholidehydrogenaasientsyymin (ei-kädellisissä eläimissä katalaasin) toimesta

formaldehydiksi, joka puolestaan muuntuu useiden entsyymien, esim. spesifisen formaldehydidehydrogenaasin ja aldehydidehydrogenaasin toimesta formaatiksi (muurahaishapon suoloiksi), joka sitten metaboloituu hiilidioksidiksi. Metanolin aineenvaihduntatuotteet (formaldehydi ja muurahaishappo) muodostuvat melko hitaasti myrkytysoireiden ilmaantuessa 6 - 30 tuntia altistumisen jälkeen, joten metanolin vaikutukset voivat olla kertyviä ja toistuva altistuminen voi aiheuttaa oireita. Formaatin muodostumista pidetään vakavan kudoshappoisuuden, plasman bikarbonaattipitoisuuden alenemisen ja näköhermojen rappeutumisen syynä. Myrkytystapauksissa käytetään vastamyrkkinä etanolia, joka estää tehokkaasti formaldehydin muodostumista suurimman osan metanolista erittyessä sellaisenaan virtsaan. Normaalisti metanoliannoksesta erittyvä virtsaan muuntumattomana vain noin 0,6 % (2).

Vaikutukset eläimissä

Metanolin yleisimmät ihmisen terveyshaitat eivät esiinny yleisesti laboratoriotutkimuksissa käytetyissä eläimissä. Metanolin terveyshaittoina ihmisessä esiintyviä korkeaa akuutti toksisuutta, metabolista asidoosia ja retinan solujen vaurioitumista ei ole havaittu kuin kädellisissä nisäkkäissä.

Suun kautta annosteltuna metanolilla on havaittu eri lajeissa seuraavia akuuttimyrkyllisyysarvoja (2)

| Laji | LD ₅₀ (g/kg) |
|-------|-------------------------|
| Rotta | 6.2-13 |
| Hiiri | 0.4-10 |
| Kani | 7.0* |
| Koira | 8.0 |
| Apina | 2-7 * |

*pienin tappava annos

Rotissa, joita altistettiin 500, 2 000 tai 5 000 ppm (6h/d, 5 d/viikko, 4 viikkoa) ei havaittu haittavaikutuksia (6).

Metanolialtistukset 200, 2 000 ja 10 000 ppm (6h/d, 5 d/viikko, 6 viikkoa) eivät aikaansaaneet rotissa haitallisia keuhkovaikutuksia (7).

Metanolille altistetuissa (3 min 8 h välein, 100 peräkkäisenä päivänä) kahdessa koirassa ei havaittu käyttäytymismuutoksia eikä näkemistoksisuuteen viittaavia oireita (2).

Altistetuissa apinoissa, joita altistettiin 500, 2 000 tai 5 000 ppm (6h/d, 5 d/viikko, 4 viikkoa; kaksi molempia sulkupuolia annosta kohti), ei havaittu ylempien hengitysteiden ärsytystä, eikä oftalmologiset tutkimukset osoittaneet haittavaikutuksia (6).

Koirissa, joita altistettiin pitoisuudelle 450 - 500 ppm 7d/viikko, ei havaittu oireita (8).

Kroonisessa kokeessa rottia (20/sukupuoli/altistustaso) ja hiiriä (30/sukupuoli/altistustaso) altistettiin metanolille 12 kuukautta pitoisuuksille 10, 100 ja 1 000 ppm. 100 ppm osoittautui NOEL-pitoisuudeksi. Suurimmassa pitoisuudessa havaittiin painon kehityksen hidastumista ja pientä maksan ja pernan suhteellisten painojen kasvua rotissa. Hiirissä puolestaan ruumiinpainot olivat suurimmat korkeimman altistustason ryhmässä - uroshiirissä havaittiin myös lieviä histologisia muutoksia maksasoluissa. Kliiniset laboratorioanalyysissä ei muutoksia havaittu (2).

Rogers ym. (9) altistivat tiineitä hiiriä metanolin ilmapitoisuuksille 0, 1 000, 2 000, 5 000, 7 500, 10 000 ja 15 000 ppm 7 h/d 6.- 15. tiineyspäivinä. Jälkeläisten luuston epämuodostumia havaittiin pitoisuudesta 2 000 lähtien. NOAEL oli 1 000 ppm.

Weiss'in ym. kokeessa (10) selvitettiin rottien metanolialtistuksen (0 tai 4 500 ppm, tiineyden 6. päivästä alkaen, ja sitten synnytyksen jälkeen 26 päivänä) neuropsykovaikutuksia emoissa ja pennuissa. Merkittävää oli että pentujen veren metanolipitoisuudet olivat kaksinkertaiset verrattuina emoihin. Havaitut käyttäytymismuutokset olivat pieniä ja vaihtelevia.

Burbacher ym. (11) altistivat makakinaaraita (*Macaca fascicularis*) metanolille (0, 200, 600 ja 1 200 ppm 2h/d, 7 d/viikko) ennen synnytystä, sen aikana ja raskauden aikana. Emotoksisuutta ei havaittu eikä metanoli vaikuttanut lisääntymiskykyyn. Metanolialtistettujen naaraiden pennut syntyivät kuitenkin 6-8 päivää (noin 5 %) aikaisemmin kuin verrokkieläinten. Mitään annos-vastesuhdetta tälle vaikutukselle ei havaittu, joten jää epävarmaksi mikä on metanolin osuus ilmiössä. Kahdessa 1 800 ppm:n pitoisuudelle kohdussa altistuneessa naaraspennussa havaittiin näivetystauti (wasting syndrome).

Metanoli ei ole *in vitro* ja *in vivo* -eläinkokeissa osoittautunut genotoksiseksi.

Vaikutukset ihmisessä

Metanolimyrkytysten yleisin syy ihmisissä on aineen juominen päihtymystarkoituksessa, yleensä olettaen se etanoliksi. Jo 15 ml:n annos 40-prosenttista metanolia suun kautta on aiheuttanut kuoleman, mutta tavallinen tappava annos on 80 - 150 ml. Metanoli aiheuttaa ensin tajunnan tason laskua ja sitten useiden tuntien kuluttua (12 - 24 tuntia) pahoinvointia, oksentelua, ohimenevää tai pysyvää sokeutta, aineenvaihdunnallista asidoosia sekä maksa- ja munuaisvaurioita. Sokeus on aiheutunut 4 ml metanoliannoksen nielemisestä.

Metanolimyrkytyksen alussa esiintyy ohimenevä keskushermostoa lamaava vaikutus, joka on samanlainen, mutta miedompi kuin etanolilla. Tätä vaihetta seuraa oireeton latenssivaihe, joka esiintyy yleensä 8-24 tuntia altistumisen jälkeen, mutta voi kestää useasta tunnista kahteen tai useampaan vuorokauteen. Oireetonta vaihetta seuraa oireyhtymä, johon kuuluu metabolinen asidoosi ja näkökykyyn kohdistuva toksisuus. Fyysisiin oireisiin voivat kuulua päänsärky, huimaus, pahoinvointi ja oksentelu, vatsa- ja lihaskivut sekä ajoittaiset hengitysvaikeudet. Kuolema on usein seurauksena ellei potilaan asidoosia hoideta, ja sokeus voi olla seurauksena hoidosta riippumatta (12). Maksa- ja munuaisvaurioita voi myös syntyä.

Metanolin solujen energiatuotantoa häiritsevän aineenvaihduntatuotteen, muurahaishapon, on oletettu olevan vastuussa verkkokalvo- ja näköhermomyrkyllisyydestä (13, 14).

Vakavaa, toistuvaa päänsärkyä on raportoitu esiintyneen työtekijöissä, jotka ovat altistuneet pitoisuuksille 200 - 375 ppm (15) ja toisessa raportissa todettiin päänsärkyä esiintyneen 300 ppm:n altistuksessa (16). Näköhäiriöitä on raportoitu johtuvan altistumisesta pitoisuuksille 1200 - 8300 ppm (8).

Chuwars ym. (17) altistivat vapaaehtoisia metanolipitoisuudelle 200 ppm 4 h. Visuaaliset, neurofysiologiset ja neuropsykologiset kokeet eivät osoittaneet muutoksia verrattuna vertailuryhmään, jona toimivat samat henkilöt muuten samoin altistettuina, mutta metanoli oli korvattu vedellä.

Mutray ym. (18) altistivat vapaaehtoisia 200 ppm:n pitoisuudelle metanolia 4 tuntia ja tallensivat EEG:t. Kontrollialtistuksessa metanolipitoisuus oli 20 ppm. Pientä metanolipitoisuutta käytettiin hämäämään altistettavat ja kokeen suorittava henkilökunta. Altistettujen ryhmien välillä ei havaittu eroja EEG-tuloksissa.

Finkelstein ja Vardi (19) ovat raportoineet viisi vuotta metanolille altistuneen fyysikkotutkijan saaneen altistumisesta johtuen Parkinsonin taudin. Altistuspitoisuuksista ei annettu tietoja, mutta laboratorion hygieniatason ja ilmastonin todettiin olleen keho; havaintoa ei voida käyttää HTP-arvon asettamisessa.

Cook ym. (20) altistivat vapaaehtoisia miehiä (n = 12, samat henkilöt toimivat myös verrokkeina) 192 ppm:n metanolipitoisuudelle 75 minuuttia. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin luonnollisesti veren metanolipitoisuuden nousu, mutta formaattipitoisuuteen altistuksella ei ollut vaikutusta. Neuropsykologisissa kokeissa valtaosaosassa ei altistuksella havaittu vaikutuksia. Muistaminen ja keskittyminen heikkenivät hieman. Tutkijat ehdottivat lisätutkimuksia isommalla määrällä molempia sukupuolia käsittävällä aineistolla.

Metanolin roiskeet ja höyry ärsyttävät silmiä ja ihoa. Metanoli imeytyy ihon kautta ja suuri ihoaltistuminen voi aiheuttaa myrkytysoireita.

Gattás ym. (21) mittasivat mikrotumien esiintymistä huoltoasemien työntekijöissä ennen kuin uusi polttoaineseos (33 % metanolia, 60 % etanolia ja 7 % bensiiniä) otettiin käyttöön ennen käyttöönottoa sekä vuosi ja kolme vuotta käyttöönoton jälkeen. Kolme vuotta käyttöönoton jälkeen havaittiin mikrotumien esiintymisen lisääntyneen. Seka-altistumisen vuoksi on mahdotonta erottaa metanolin osuutta tähän mutageenisuuteen viittaavaan vaikutukseen.

HTP-ehdotus ja sen perustelu

Koirilla tehdyissä kokeissa ei havaittu oireita pitoisuudessa 450 - 500 ppm. Tutkimuksissa on pitoisuudella noin 200 ppm havaittu lieviä neuropsykologisia vaikutuksia tai ei vaikutuksia lainkaan (17, 18, 20). Työntekijöillä on todettu metanolin aiheuttaneen päänsärkyä pitoisuuksissa, jotka ylittivät 200 ppm (15, 16). Metanolin päänsärkyvaikutusten välttämiseksi Kemian työsuojeluneuvottelukunta esittää metanolin HTP-arvoksi 200 ppm..

Tieteellisiä perusteluja EY:n viiteraja-arvolle 200 ppm ei ole ollut saatavissa.

Työhygieenisiä raja-arvoja eri maissa

| Metanoli | | | | | | |
|----------|-------|----------|------------------------|--------------|----------------------------|-------|
| Maa | Vuosi | ppm (8h) | mg/m ³ (8h) | ppm (15 min) | mg/m ³ (15 min) | Huom. |

| | | | | | | |
|----------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Suomi | 2002 | 200 | 260 | | | iho |
| Ruotsi | 2000 | 200 | 250 | | | iho |
| Norja | 2001 | 100 | 130 | | | iho |
| Tanska | 2002 | 200 | | | | iho |
| Hollanti | 1996 | 200 | 260 | | | iho |
| Saksa | 2004 | 200 | 270 | | | iho |
| Englanti | 2002 | 200 | 266 | 250 | 333 | iho |
| ACGIH | 2004 | 200 | 262 | 250 | 328 | iho |
| EY | | 200 | 260 | | | iho |
| Ehdotus | | 200 | 260 | | | iho |

Kirjallisuus

HTP-ehdotuksen perustelussa on käytetty dokumentaatiota:

- *ACGIH. Methanol. Documentations of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2001.*

Muu kirjallisuus

1. Saalo A, Heikkilä P. Työterveyslaitoksen työhygieenisten mittauksen rekisteri. 2004.
2. IPCS. *Methanol. Environmental Health Criteria 196. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety; 1997.*
3. Aufderheide TP, White SM, Brady WJ, Stueven HA. *Inhalational and percutaneous methanol toxicity in two firefighters. Ann Emerg Med 1993;22(12):1916-8.*
4. Downie A, Khattab TM, Malik MI, Samara IN. *A case of percutaneous industrial methanol toxicity. Occup Med (Lond) 1992;42(1):47-9.*
5. Batterman SA, Franzblau A, D'Arcy JB, Sargent NE, Gross KB, Schreck RM. *Breath, urine, and blood measurements as biological exposure indices of short-term inhalation exposure to methanol. Int Arch Occup Environ Health 1998;71(5):325-35.*
6. Andrews LS, Clary JJ, Terrill JB, Bolte HF. *Subchronic inhalation toxicity of methanol. J Toxicol Environ Health 1987;20(1-2):117-24.*
7. White LR, Marthinsen AB, Richards RJ, Eik-Nes KB, Nilsen OG. *Biochemical and cytological studies of rat lung after inhalation of methanol vapour. Toxicol Lett 1983;17(1-2):1-5.*
8. *ACGIH. Methanol. Documentations of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2001. 2001.*
9. Rogers JM, Mole ML, Chernoff N, Barbee BD, Turner CI, Logsdon TR, et al. *The developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse, with quantitative dose-response modeling for estimation of benchmark doses. Teratology 1993;47(3):175-88.*
10. Weiss B, Stern S, Soderholm SC, Cox C, Sharma A, Inglis GB, et al. *Developmental neurotoxicity of methanol exposure by inhalation in rats. Res Rep Health Eff Inst 1996(73):1-64; discussion 65-70.*
11. Burbacher T, Shen D, Grant K, Sheppard L, Damian D, Ellis S, et al. *Reproductive and offspring developmental effects following maternal inhalation exposure to methanol in nonhuman primates. Res Rep Health Eff Inst 1999(89):i-ii, 1-117; discussion 119-33.*
12. Tephly TR. *The toxicity of methanol. Life Sci 1991;48(11):1031-41.*
13. Martin-Amat G, Tephly TR, McMartin KE, Makar AB, Hayreh MS, Hayreh SS, et al. *Methyl alcohol poisoning. II. Development of a model for ocular toxicity in methyl alcohol poisoning using the rhesus monkey. Arch Ophthalmol 1977;95(10):1847-50.*
14. Sharpe JA, Hostovsky M, Bilbao JM, Rewcastle NB. *Methanol optic neuropathy: a histopathological study. Neurology 1982;32(10):1093-100.*
15. Kingsley WH, Hirsch FG. *Toxicologic consideration in direct process spirit duplicating machines. Compensation Med 1954;6:7-8.*
16. Henson EV. *The toxicology of some aliphatic alcohols--Part II. J Occup Med 1960;2:497-502.*
17. Chuwers P, Osterloh J, Kelly T, D'Alessandro A, Quinlan P, Becker C. *Neurobehavioral effects of low-level methanol vapor exposure in healthy human volunteers. Environ Res 1995;71(2):141-50.*
18. Muttray A, Kurten R, Jung D, Schicketanz KH, Konietzko J. *Acute effects on the human EEG after an external exposure to 200 ppm methanol. Int Arch Occup Environ Health 2001;74(1):43-8.*
19. Finkelstein Y, Vardi J. *Progressive parkinsonism in a young experimental physicist following long-term exposure to methanol. Neurotoxicology 2002;23(4-5):521-5.*

20. Cook MR, Bergman FJ, Cohen HD, Gerkovich MM, Graham C, Harris RK, et al. Effects of methanol vapor on human neurobehavioral measures. *Res Rep Health Eff Inst* 1991(42):1-45.
21. Gattas GJ, Cardoso Lde A, Medrado-Faria Mde A, Saldanha PH. Frequency of oral mucosa micronuclei in gas station operators after introducing methanol. *Occup Med (Lond)* 2001;51(2):107-13.