

# LUFTVEJSEFFEKTER AF SPRAYPRODUKTER TIL OVERFLADEBEHANDLING OG IMPRÆGNERING – TOKSIKOLOGISK OG FYSISK/KEMISK KARAKTERISERING

Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden  
(projektnummer 23-2009-09)

Søren Thor Larsen, Jitka Stilund Hansen, Jorid Birkelund Sørli  
& Asger Wisti Nørgaard



DET NATIONALE FORSKNINGSCENTER  
FOR ARBEJDSMILJØ



# Luftvejseffekter af sprayprodukter til overfladebehandling og imprægnering – toksikologisk og fysisk/kemisk karakterisering

**Slutrapport til Arbejds miljø forskningsfonden  
(projekt nummer 23-2009-09)**

Søren Thor Larsen, Jitka Stilund Hansen, Jorid Birkelund Sørli & Asger Wisti Nørgaard.



DET NATIONALE  
FORSKNINGSCENTER FOR ARBEJDS MILJØ

Titel	Luftvejseffekter af sprayprodukter til overfladebehandling og imprægnering – toksikologisk og fysisk/kemisk karakterisering.
Undertitel	Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden (projektnummer 23-2009-09)
Forfattere	Søren Thor Larsen, Jitka Stilund Hansen, Jorid Birkelund Sørli & Asger Wisti Nørgaard
Institution	Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)
Udgiver	Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)
Udgivet	Maj 2015
Finansiell støtte	Projektet er støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (23-2009-09)
Bedes citeret	Larsen ST, Hansen JS, Sørli JB og Nørgaard AW. Luftvejseffekter af sprayprodukter til overfladebehandling og imprægnering – toksikologisk og fysisk/kemisk karakterisering. Slutrapport for Arbejdsmiljøforskningsfonden (projekt 23-2009-09). København: Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, 2015.
ISBN	978-87-7904-288-9
Projektside	<a href="http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/projekter/luftvejseffekter-af-sprayprodukter-til-overfladebehandling-og-impraegnering">http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/projekter/luftvejseffekter-af-sprayprodukter-til-overfladebehandling-og-impraegnering</a>



DET NATIONALE  
FORSKNINGS-CENTER FOR ARBEJDSMILJØ

### **Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø**

Lersø Parkallé 105  
2100 København Ø  
Tlf.: 39165200  
Fax: 39165201  
e-post: [nfa@arbejdsmiljoforskning.dk](mailto:nfa@arbejdsmiljoforskning.dk)  
Hjemmeside: [www.arbejdsmiljoforskning.dk](http://www.arbejdsmiljoforskning.dk)

## FORORD

Sprayprodukter beregnet til imprægnering af eksempelvis tekstiler og byggematerialer finder anvendelse såvel industrielt som i private hjem. I forbindelse med påføring af produkterne, vil der dannes aerosoler. Indånding af aerosoler fra imprægnerings-sprayprodukter forårsager med jævne mellemrum forgiftning af brugerne.

Denne rapport afslutter et forskningsprojekt, som havde til formål at belyse den kemiske sammensætning og de toksiske effekter af imprægneringssprayprodukter.

Projektet har bidraget til en øget forståelse af, hvorfor der er så stor forskel på de forskellige produkters toksicitet og hvilke parametre, der afgør et produkts giftighed. Projektet har tilvejebragt en forståelse af de bagvedliggende mekanismer, som er vigtig for en rationel forebyggelse af forgiftninger.

Vi takker vores videnskabelige samarbejdspartnere for værdifulde bidrag ved diskussioner og møder. Vi takker også Arbejds miljøforskningsfonden for finansiering af projektet.

Søren Thor Larsen, Jitka Stilund Hansen, Jorid Birkelund Sørli & Asger Wisti Nørgaard

Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø.  
København, maj 2015.

## SAMMENFATNING

Indånding af sprayprodukter til imprægnering kan føre til forgiftning af de eksponerede brugere. Produkterne er beregnet til at give overfladen af forskellige materialer, herunder tekstil, læder, sten, beton, tegl, metal og glas en vand- og smudsafvisende overflade. Produkterne er sammensat af en filmdannende komponent opløst eller dispergeret i vand eller organiske opløsningsmidler. På grund af produkternes alsidige formål, finder anvendelsen og dermed eksponering sted både på arbejdspladser og i private hjem. Inhalation af et aerosoliseret produkt giver hvert år anledning til adskillige tilfælde af forgiftninger. Ikke alle imprægneringssprayprodukter er lige giftige, men man ved meget lidt om hvilke faktorer, der har indflydelse på et produkts giftighed.

Formålet med nærværende forskningsprojekt var at opnå større indsigt i imprægneringssprayprodukters toksikologi. Ved at kombinere kemiske analyser med toksikologiske studier var det hensigten, at projektet skulle skabe bedre forståelse for hvilke kemiske komponenter, der udløser de toksiske reaktioner. På længere sigt vil en sådan viden kunne anvendes til at producere effektive imprægneringsmidler med lav toksicitet. Et andet formål var vha. dyrestudier at belyse mekanismen bag toksiciteten.

Et vigtigt resultat fra projektet er, at produkternes giftighed er afhængig af både det anvendte opløsningsmiddel og de opløste filmdannende komponenter. Således kan produktets giftighed ændres markant ved at udskifte ét opløsningsmiddel med et andet.

I projektet lykkedes det os endvidere at påvise, at der er en sammenhæng mellem produkternes giftighed i mus, og produkternes evne til at ødelægge nogle helt vitale overfladeaktive molekyler (surfaktant) i lungerne. Ødelæggelse af denne surfaktant kan medføre sammenklapning af lungerne, som er en alvorlig og behandlingskrævende tilstand.

Med afsæt i de resultater og den viden, som er opnået i nærværende projekt, er forskningsgruppen i gang med at udvikle en ny screeningsmetode, som uden brug af forsøgsdyr vil kunne give en indikation af sprayprodukternes giftighed. Metoden vil formentlig også kunne anvendes til at screene andre kemikalier med samme toksikologiske virkningsmekanisme for akutte lungetoksiske effekter.

## SUMMARY

Inhalation of water or dirt-proofing spray products have caused acute lung toxicity in users on several occasions. These products are designed for application on a variety of surfaces including textile, leather, stone, concrete, masonry, metal, and glass. The products are composed of a film-forming agent dissolved in water or organic solvents. Since the products are designed for a broad range of applications, exposures may occur both in workplaces and in private homes. There is a significant difference in toxicity among different products, but little is known about the reason for this.

One of the aims of this project was to investigate impregnation spray products both chemically and toxicologically to obtain a better understanding of which chemicals in the products cause the toxicological response. Another aim of the project was to identify the toxicological mechanism-of-action in animals as a proxy for human toxicity.

Our studies showed that the toxicity of the products depends both on the film-forming component and the used solvent. Thus, dissolving the same film-forming agent in different solvents dramatically changed the toxicity of the product.

We also demonstrated that the toxicity of a product is closely related to its ability to inhibit the function of the lung surfactant. The lung surfactant is a surface-active substance located in the respiratory part of the lungs, *i.e.* the terminal bronchioles and the alveoli. Inhibition of the lung surfactant function may cause a severe condition which requires intensive medical care.

Based on the knowledge achieved in this project, we are currently developing an animal-free screening model which is expected to provide information on the acute toxicity of impregnation products and other products with the same toxicological target.

# INDHOLD

Forord .....	3
Sammenfatning .....	4
Summary .....	5
Indledning .....	8
Formål .....	10
Metode og Udførelse.....	11
Resultater .....	13
Projektets betydning for et forbedret arbejdsmiljø.....	17
Konklusion .....	18
Referencer .....	19
Appendiks: Formidlingsaktiviteter .....	20



# INDLEDNING

## Baggrund

Overfladebehandling af læder, skind, tekstiler, gulvtæpper, fliser og murværk anvendes til at gøre overfladerne vand- og smudsafvisende (Jacobsen *et al.* 1999; Lazor-Blanchet *et al.* 2004). Da mange af produkterne er på sprayform, er der ved indånding af aerosoler risiko for lungepåvirkninger. Fra få minutter til flere timer efter udsættelsen kan der opstå hoste, åndenød, brystmerter, hovedpine og feberanfald. Ved alvorligere tilfælde nedsættes iltoptagelsen fra alveolerne, og iltforsyningen af organismen reduceres (Jacobsen *et al.* 1999).

### *Sygdomsudbrud*

Siden slutningen af 1970'erne er der forskellige steder i den vestlige verden blevet rapporteret om bølger af sygdomsudbrud, der er relateret til markedsføring af nye overfladebehandlingsprodukter eller til omformulering af eksisterende produkter, fx i Tyskland (Okonek *et al.* 1983), i USA (Burkhart *et al.* 1996; Woo *et al.* 1983), i Canada (Laliberte *et al.* 1995) og i Schweiz (Vernez *et al.* 2006). De tidlige bølger af sygdomsudbrud var især knyttet til imprægnering og overfladebeskyttelse af læder og skind, mens senere sygdomsudbrud også relateres til produkter, der anvendes til andre formål. I en nyere dansk oversigt over 84 tilfælde, indrapporteret til Giftinformationscentralen, Bispebjerg Hospital, sås to aktive perioder, en mellem 1993-1995 og en mellem 2004-2007 (Lyngenbo *et al.* 2008). Det seneste udbrud blev tilskrevet et produkt med fluorakrylat og cyklosiloxaner som aktive stoffer. Fluorpolymerer var de hyppigste aktive stoffer i de produkter, som gav anledning til registrering af forgiftningstilfælde. Silikoneforbindelser og blandinger af de to typer forekom også. I 2010 blev 39 personer forgiftet i forbindelse med imprægnering af et flisegulv i en dagligvarebutik (Duch *et al.* 2014). Produktet indeholdt alkylsiloxan opløst i C<sub>9</sub>-C<sub>13</sub> alkan, dvs. et petroleumslignende opløsningsmiddel.

### *Luftvejseffekter efter arbejdsmæssig eksponering*

Lazor-Blanchet *et al.* (2004) rapporterede tre tilfælde af arbejdsmæssig eksponering (spraytid  $\geq$  20 minutter), som medførte alvorlige luftvejsproblemer. I to af tilfældene var det nødvendigt at tilføre ilt. Symptomerne omfattede kortåndethed, tæthed i brystet, smerte i brystet, forhøjet puls og influenzalignende symptomer. Den første patient behandlede et gulv, den anden behandlede fliser i et badeværelse, mens den tredje patient arbejdede i et tilstødende lokale. Efterfølgende viste det sig, at det anvendte produkt indeholdt en ny polymer. I det samme tidsrum (2002-2003) rapporterede den schweiziske giftinformationscentral om 150 lignende tilfælde, som alle kunne henføres til tre produkter, der indeholdt den nye polymer.

Fire patienter beskæftiget med vask af hestetæpper med efterfølgende sprayimprægnering med et fluorpolymerholdigt produkt fik de ovenfor beskrevne reaktioner. Tre af patienterne viste vedvarende nedsættelse af kulmonoxiddiffusionen i lungerne, og en af patienterne udviklede spredt lungefibrose (Wallace *et al.* 2005).

### *Dyreksperimentelle undersøgelser*

Dyreksperimentelle undersøgelser med eksponering for sprayprodukter har vist omfattende lungeskader, der er forenelige med de reaktioner (reduceret iltforsyning og lungeødem), som er set hos mennesker ("acute respiratory distress syndrome") (Yamashita and Tanaka 1995). I en japansk undersøgelse blev mus eksponeret for aerosoler af et kommercielt produkt og modelprodukter bestående af opløsningsmidler, drivmidler og polymerer, hvor polymererne var en silikoneforbindelse, en fluorpolymer eller en blanding af de to polymerer. Det kommercielle produkt gav anledning til lungeskader, atelektase (kollapset lungevæv) og blødninger i alveolerne. Fluorholdige modelprodukter gav samme skader som det kommercielle produkt, mens silikoneforbindelsen kun gav anledning til lette forandringer. Opløsningsmidlerne (ethylacetat og N-heptan) gav ikke alveoleskader. Det kunne således konkluderes, at det var fluorforbindelsen, der var toksikologisk aktiv (Yamashita and Tanaka 1995).

### *En ny generation af overfladebehandlingsmidler: Nano-filmprodukter*

I de senere år er mange nye overfladebehandlingsmidler blevet introduceret på markedet. En del af dem markedsføres som nanoteknologiske produkter. Heraf er nogle produkter "gamle kendinger", mens andre er reelt nyskabende og har kemiske og fysiske egenskaber, som adskiller sig fra tidligere kendte produkter. Om disse ændrede tekniske egenskaber har betydning for den toksiske virkning, er kun undersøgt i stærkt begrænset omfang. I Tyskland gav "Magic Nano" produkter anledning til mere end 153 tilfælde af akut lungetoksicitet. To produkter, "Magic Nano Glass & Ceramic" og "Magic Nano Bath", blev undersøgt i rottestudier. "Magic Nano Glass & Ceramic" var markant mere toksisk end "Magic Nano Bath", og førstnævnte gav anledning til dødsfald blandt de eksponerede dyr, forårsagede markant lungeirritation og inflammation samt blødning og ødemdannelse. Partikelstørrelsen kunne ikke forklare forskellen i toksiciteten (Pauluhn *et al.* 2008). Den omfattende toksikologiske karakterisering af produkterne var ikke ledsaget af en kemisk karakterisering, og derfor kan undersøgelsens resultat ikke generaliseres til andre produkter, som måtte indeholde et eller flere af de samme stoffer. I studier udført på det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) blev mus eksponeret for to forskellige nanofilmprodukter, baseret på hhv. alkylsilan og perfluoralkylsilan. Produktet baseret på perfluorsilan opløst i 2-propanol gav letale skader i lungerne, herunder blødninger og atelektase. Det andet produkt, baseret på alkylsilan opløst i ethanol, gav ingen toksiske reaktioner ved indånding af selv relativt høje koncentrationer (Nørgaard *et al.* 2010a).

## FORMÅL

Projektets overordnede formål var at skabe ny viden, der i det praktiske arbejdsmiljøarbejde og -regulering kan anvendes til at forebygge arbejdsrelaterede sundhedseffekter af klassiske såvel som nye "nanobaserede" sprayprodukter til overfladebehandling.

For at nå dette mål blev en række produkter undersøgt både mht. deres kemiske sammensætning og deres akuttoksiske effekter efter indånding af spraytåger. Gennem kendskab til sammenhængen mellem kemi og toksikologi var det forventningen at opnå en bedre forståelse af, hvorfor nogle produkter er giftige at indånde, mens andre produkter har en endog meget lav toksicitet.

## METODE OG UDFØRELSE

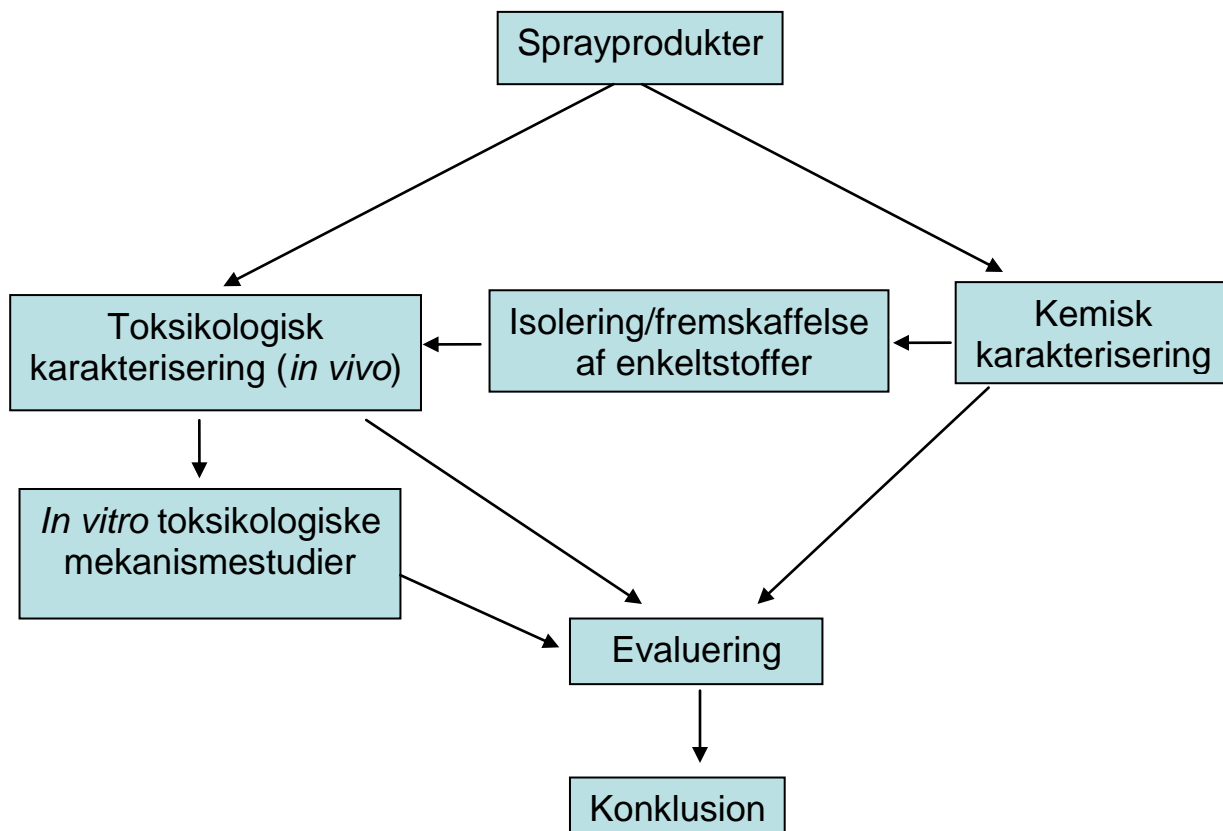
I projektet blev der gennemført systematiske kemiske og toksikologiske undersøgelser af imprægneringssprayprodukter og delkomponenter heraf for at kortlægge hvilke kemiske stofgrupper, der er ansvarlige for den toksiske effekt og under hvilke betingelser, jf. Figur 1.

### **Kemiske undersøgelser**

De udvalgte produkter blev analyseret for kemiske indholdsstoffer ved hjælp af moderne analytisk-kemiske metoder, herunder electrospray-ionisation mass spectroscopy (ESI-MS). Herved kunne identiteten af både de aktive, filmdannende komponenter såvel som de anvendte opløsningsmidler identificeres. Metoden er beskrevet af Nørgaard et al. (Nørgaard *et al.* 2010b). Desuden blev produkternes tørstofsindhold målt ved inddampning til tørhed.

### **Toksikologiske undersøgelser**

De udvalgte produkter blev undersøgt for akut toksicitet i en muse inhalationsmodel. Mus blev placeret i plethysmografer således, at en lang række vejrtrækningsparametre kunne opsamles. Musene blev derefter udsat for en spraytåge af produkterne, og ud fra ændringer i vejrtrækningsmønstrene kunne typen og graden af lungeeffekter vurderes. For at kunne sammenligne toksiciteten af de forskellige produkter blev musene eksponeret for produkterne ved forskellige koncentrationsniveauer. Som mål for toksicitet blev der anvendt den højeste koncentration af et produkt, som ikke gav anledning til et akut toksisk respons i musene, kaldet No-observed adverse effect level (NOAEL). NOAEL-værdier for de testede produkter kan ses af tabel 1 og er nærmere beskrevet i artiklen "An *in vitro* method for predicting inhalation toxicity of impregnation spray products" (Sørli *et al.* 2015).



**Figur 1:** Fremgangsmåde for undersøgelse af de undersøgte sprayprodukters sammensætning og toksicitet.

## RESULTATER

Alle resultater fra projektet er blevet publiceret i internationale videnskabelige tidsskrifter. De videnskabelige artikler er angivet herunder med resumé af artiklernes hovedfund. Alle artikler er udgivet i *open access* form hvilket indebærer, at enhver person frit kan downloade den fulde artikel.

### Artikel 1:

A.W. Nørgaard, J.S. Hansen, J.B. Sørli, M. Levin, P. Wolkoff, G.D. Nielsen and S.T. Larsen. Pulmonary toxicity of perfluorinated siloxanes in nanofilm spray products: Solvent dependency. *Toxicological Science*, 2014, 137, 179-88.

Link til artiklen: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/137/1/179.full.pdf+html>

Imprægneringssprayprodukter består af en filmdannende komponent, opløsningsmidler og evt. drivgas. Det er tidligere vist, at forskellige filmdannende komponenter kan have forskellig toksicitet. I denne artikel viste vi desuden, at toksiciteten af den samme filmdannende komponent er stærkt afhængig af, hvilket opløsningsmiddel den filmdannende komponent er opblandet i; jo mere fedtopløseligt det pågældende opløsningsmiddel er, des mere toksisk bliver blandingen. Hvis denne observation kan generaliseres til andre imprægneringsprodukter, er det en nærliggende tanke, at man kan reducere toksiciteten af sprayprodukter ved at vælge opløsningsmidlerne med omhu og på den måde "indbygge" en større grad af forbrugersikkerhed i produkterne.

### Artikel 2:

S.T. Larsen, C. Dallot, S.W. Larsen, F. Rose, S.S. Poulsen, A.W. Nørgaard, J.S. Hansen, J.B. Sørli, G.D. Nielsen and C. Foged. Mechanism of action of lung damage caused by a nanofilm spray product. *Toxicological Science*, 2014, 140, 436-44

Link til artiklen: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120103/pdf/kfu098.pdf>

I et tidligere studie (Nørgaard et al., 2010a) viste vi, at et nanofilmprodukt (Nanocover gulvforsegler) beregnet til imprægnering af ikke-sugende gulvmaterialer var stærkt toksisk i mus. Artikel 2 var en opfølgning på studiet fra 2010 og havde til formål at undersøge den toksikologiske virkningsmekanisme bag den giftige gulvforsegler. Produktet blev dels testet ved inhalation i mus og dels ved en lang række *in vitro* ("reagensglas") forsøg. Ved at sammenholde data fra de forskellige tests, kunne det påvises, at produktet udøver sin giftvirkning ved at påvirke funktionen af den såkaldt **lungesurfaktant**. Lungesurfaktant er en blanding af forskellige overfladeaktive substanser, som findes i de yderste afsnit af luftvejene; de terminale bronkioler og alveolerne. Lungesurfaktantens primære funktion er at forhindre lungere i at klappe sammen, og en velfungerende lungesurfaktant er derfor en forudsætning for en normal lungefunktion.

Når mus inhalerer den giftige gulvforsegler, kommer små dråber af produktet helt ud i alveolerne, hvor de hæmmer funktionen af lungesurfaktant. Ved tilstrækkelig stor hæmning af surfaktantfunktionen klapper lungen sammen og fører til sekundære mekaniske skader på lungen.

### **Artikel 3:**

P. Duch, A.W. Nørgaard, J.S. Hansen, J.B. Sørli, P. Jacobsen, F. Lynggaard, M. Levin, G. D. Nielsen, P. Wolkoff, N.E. Ebbehøj and S.T. Larsen. Pulmonary toxicity following exposure to a tile coating product containing alkylsiloxanes. A clinical and toxicological evaluation. *Clinical Toxicology*, 2014, 52, 498-505.

Link til artiklen: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086232/pdf/CTX-52-498.pdf>

Denne artikel beskriver en arbejdsulykke i en dagligvarebutik i Grønland. Et produkt ("Antifleck super") til imprægnering af gulvklinker blev sprayet på med en malersprøjte, og aerosoler blev spredt rundt i dagligvarebutikken. Udsættelse for disse aerosoler og efterfølgende udvikling af symptomer førte til at 39 personer søgte lægehjælp. De 39 personer omfattede de håndværkere, der havde påført produktet med sprøjtepistol og derfor må forventes at være udsat for høje produktkoncentrationer, men også kunder, som må formodes at have været udsat for langt lavere produktkoncentrationer, var blandt de forgiftede. Dette fund indikerer dels, at aerosoler fra imprægneringsprocesser kan spredes over relativt store indendørs områder, og at eksponeringsbegrænsning i form af ventilation og indkapsling af processer er vigtige, når imprægneringsprodukter påføres som spray. Desuden tyder studiet på en stor inter-individuel følsomhed overfor imprægneringssprayprodukternes toksicitet.

Vi undersøgte også giftigheden af Antifleck super i inhalationsforsøg med mus samt sprayproduktets effekt på lungesurfaktantfunktionen i en reagensglasopstilling. Det viste sig, at Antifleck super, i lighed med Nanocover gulvforsegler, som blev undersøgt i artikel 2, var dødeligt giftig for musene at indånde og samtidig en potent hæmmer af lungesurfaktantfunktionen. Desuden viste studiet i mus, at det opløsningsmiddel, som blev anvendt i Antifleck super, ikke havde nogen nævneværdig luftvejsirriterende egenskaber, dvs., man kan blive udsat for høje koncentrationer af det pågældende opløsningsmiddel uden at føle ubehag. Dermed bliver eksponerede personer ikke "advaret", og dels kan fraværet af luftvejsirritation være en medvirkende faktor til at fravælge brugen af åndedrætsværn.

Med udgangspunkt i observationerne for Antifleck super ser det således ud til, at et produkt, som er giftigt for mennesker at indånde, også er giftigt for mus, og den lungeskadende effekt af produktet er associeret med en skadevirkning på lungesurfaktanten.

#### Artikel 4:

J.B. Sørli, J.S. Hansen, M. Levin, A.W. Nørgaard and S.T. Larsen. An *in vitro* method for predicting inhalation toxicity of impregnation spray products. *ALTEX*, 2015, 32, 101-111.

Link til artiklen: [http://www.altex.ch/resources/altex\\_2015\\_2\\_101\\_111\\_Sorli2.pdf](http://www.altex.ch/resources/altex_2015_2_101_111_Sorli2.pdf)

Da vi både i artikel 2 og 3 kunne vise, at en toksisk effekt i mus er associeret med en hæmning af lungesurfaktantfunktionen i en *in vitro* model (reagensglasopstilling), ønskede vi at undersøge, om den observerede sammenhæng mellem toksisk respons i dyr efter indånding af produktet og den observerede hæmning af lungesurfaktantfunktionen også gælder for en bredere vifte af imprægneringssprayprodukter, dvs. produkter fremstillet til forskellige formål og med vidt forskellig kemisk sammensætning. De testede produkter fremgår af Tabel 1 herunder, som også viser, at der er meget stor forskel på de forskellige produkters toksicitet.

Produkt	Filmdanner	Solvent	Toksisk effekt <i>in vitro</i> ?, NOEL (% produkt i Alveofact®), effekt på surfaktant	Toksisk effekt <i>in vivo</i> ?, NOEL (produkt-koncentration mg/m <sup>3</sup> )
"Footwear protector"	Perfluorakrylat	Vand og glycoether	Ja, <2, bundfælder	Ja, 6
"Wood impregnation"	Perfluorakrylat	Vand og glykoether	Ja, <2, bundfælder	Ja, 30
"Car glass"	Alkylsilan/siloxan	Ethanol	Ja, >8, hæmmer	Nej, >1300
"Bath and tiles"	Alkylsilan/siloxan	Ethanol	Ja, >8, hæmmer	Nej, >22000
"Textiles and leather"	Perfluorsilan/siloxan	Vand	Nej, >16, ingen	Nej, >300
"Special textile coating"	Perfluorsilan/siloxan	Vand	Nej, >16, ingen	Nej, >1500
"Textiles and leather concentrate"	Perfluorsilan/siloxan	Vand	Ja, <2, bundfælder	Nej, >6700
"Non-absorbing floor materials" (POTS)	Perfluorsilan/siloxan	2-propanol	Ja, <2, hæmmer	Ja, 3000
"Rim sealer"	Perfluorsilan/siloxan	Blanding af 2-propanol, 1-methoxy-2-propanol og ethylacetate	Ja, 4, hæmmer	Ja, 300

Tabel 1: Oversigt over testede produkter, deres kemiske sammensætning og toksikologiske effekter *in vitro*, hhv *in vivo*.



På baggrund af data fra 9 produkter, som både blev testet i dyr og *in vitro*, kunne vi se, at alle de produkter, der var giftige i musene, også hæmmede surfaktantfunktionen *in vitro*. Vi konkluderede, at effekter på lungesurfaktantfunktionen bør indgå som et element ved undersøgelse af imprægneringsprodukters toksicitet. På baggrund af det nuværende, begrænsede datagrundlag bør en negativ (ugiftig) effekt af et produkt dog konfirmeres i et inhalationsstudie i mus eller rotter.

## PROJEKTETS BETYDNING FOR ET FORBEDRET ARBEJDSMILJØ

Resultaterne fra projektet understreger, at imprægneringssprayprodukter skal omgås med stor forsigtighed. Imprægnering af emner bør foregå i et velventileret miljø – evt. udendørs, og brugeren bør bære filtermaske og evt. handsker. Hvis imprægnering finder sted indendørs og omfatter store arealer, skal det sikres, at øvrige personer i bygningen ikke er til stede, mens sprayprocessen pågår. Dette fordi aerosoler kan spredes over et meget stort område, jf. artikel 3 (Duch *et al.* 2014).

Visse imprægneringsprodukter sælges også i beholdere uden spraydyser, hvorved produktet kan påføres med fx en klud, pensel eller malerrulle. Ud fra en helbredsmæssig betragtning må disse påføringsmetoder altid foretrækkes, da de ikke i samme udstrækning som spraypåføring giver anledning til dannelse af aerosoler.

Den viden, som projektet har genereret omkring sprayprodukters toksikologiske virkningsmekanisme, bidrager til, at man med større sandsynlighed vil kunne designe produkter med lav toksicitet og dermed en større grad af "indbygget" produktsikkerhed.

# KONKLUSION

Projektet har ledt til følgende fire hovedfund:

- Der er meget stor forskel på giftigheden af forskellige imprægneringssprays beregnet til samme formål, fx imprægnering af læder.
- Baseret på studier i mus er det vist, at der er en meget skarp grænse mellem tolerable koncentrationer og dødelige koncentrationer af imprægneringssprayprodukter. Dette står i kontrast til stort set alle andre kendte giftige stoffer, hvor effekten indsætter gradvist. Det betyder i praksis, at produkterne ikke giver anledning til et egentligt "advarselsrespons". Ofte er solventerne ikke luftvejsirriterende, og dermed advares brugerne heller ikke om eksponeringen.
- Giftigheden af produkterne skyldes kombinationen af de filmdannende komponenter og det anvendte opløsningsmiddel. Således kan udskiftning af ét opløsningsmiddel med et andet have afgørende betydning for giftigheden. Denne erkendelse åbner mulighed for at producere mere sikre produkter ud fra et rationelt design.
- Giftigheden af produkterne ser ud til at være tæt knyttet til produkternes evne til at neutralisere effekten af den såkaldte lungesurfaktant. Lungesurfaktant beklæder de respiratoriske afsnit af lungerne (alveoler og respiratoriske bronkioler) og er helt afgørende for at opretholde en normal lungefunktion. Dette vigtige fund muliggør, at man kan få vigtige informationer om et produkts giftighed alene ved at undersøge om produktet neutraliserer virkningen af lungesurfaktant i en reagensglasopstilling (*in vitro*-metode).

## REFERENCER

- Burkhart, K. K., Britt, A., Petrini, G., O'Donnell, S., and Donovan, J. W. (1996). Pulmonary toxicity following exposure to an aerosolized leather protector. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **34**, 21-24.
- Duch, P., Nørgaard, A. W., Hansen, J. S., Sørli, J. B., Jacobsen, P., Lynggard, F., Levin, M., Nielsen, G. D., Wolkoff, P., Ebbehøj, N. E., and Larsen, S. T. (2014). Pulmonary toxicity following exposure to a tile coating product containing alkylsiloxanes. A clinical and toxicological evaluation. *Clinical Toxicology* **52**, 498-505.
- Jacobsen, P., Klixbull, U., and Jensen, K. (1999). [Lung damage after use of conditioner sprays for leather and textiles]. *Ugeskr. Laeger* **161**, 4030-4031.
- Laliberte, M., Sanfacon, G., and Blais, R. (1995). Acute pulmonary toxicity linked to use of a leather protector. *Ann. Emerg. Med.* **25**, 841-844.
- Lazor-Blanchet, C., Rusca, S., Vernez, D., Berry, R., Albrecht, E., Droz, P. O., and Boillat, M. A. (2004). Acute pulmonary toxicity following occupational exposure to a floor stain protector in the building industry in Switzerland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **77**, 244-248.
- Lyngenbo O., Bang J., Jacobsen P (2008). Lung injuries from proofing sprays. I: Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugsprodukter, Nr. 98, 2008. Kortlægning og sundhedsmæssig vurdering af mulige sundhedsskadelige komponenter i spraymidler til tekstilimpregnering. Bilag I. Miljøstyrelsen (MST).
- Nørgaard, A. W., Larsen, S. T., Hammer, M., Poulsen, S. S., Jensen, K. A., Nielsen, G. D., and Wolkoff, P. (2010a). Lung damage in mice after inhalation of nanofilm spray products: The role of perfluorination and free hydroxyl groups. *Toxicological Sciences* **116**, 216-224.
- Nørgaard, A. W., Wolkoff, P., and Lauritsen, F. R. (2010b). Characterization of nanofilm spray products by mass spectrometry. *Chemosphere* **80**, 1377-1386.
- Okonek, S., Reinecke, H. J., Fabricius, W., and Preussner, K. (1983). [Poisoning with leather-impregnation sprays. A retrospective analysis of 224 cases of poisoning]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **108**, 1863-1867.
- Pauluhn, J., Hahn, A., and Spielmann, H. (2008). Assessment of early acute lung injury in rats exposed to aerosols of consumer products: attempt to disentangle the "Magic Nano" conundrum. *Inhal. Toxicol.* **20**, 1245-1262.
- Sørli, J. B., Hansen, J. S., Nørgaard, A. W., Levin, M., and Larsen S. T. (2015). An in vitro method for predicting inhalation toxicity of impregnation spray products. *ALTEX* **32**, 101-111.

Vernez, D., Bruzzi, R., Kupferschmidt, H., De-Batz, A., Droz, P., and Lazor, R. (2006). Acute respiratory syndrome after inhalation of waterproofing sprays: a posteriori exposure-response assessment in 102 cases. *J. Occup. Environ. Hyg.* **3**, 250-261.

Wallace GMF, Brown PH. (2005). Horse rug lung: toxic pneumonitis due to fluorocarbon inhalation. *Occup. Environ. Med.* **62**, 414-416.

Woo, O. F., Healey, K. M., Sheppard, D., and Tong, T. G. (1983). Chest pain and hypoxemia from inhalation of a trichloroethane aerosol product. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **20**, 333-341.

Yamashita, M., and Tanaka, J. (1995). Pulmonary collapse and pneumonia due to inhalation of a waterproofing aerosol in female CD-1 mice. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **33**, 631-637.

## APPENDIKS: FORMIDLINGSAKTIVITETER

Herunder gives en oversigt over de formidlingsaktiviteter, der har været i løbet af projektperioden. Formidlingsaktiviteterne kan inddeles i:

- I) Videnskabelig formidling i internationale, fagfællebedømte videnskabelige tidsskrifter
- II) Brugerrettet skriftlig formidling, herunder artikler, faktaark og nyheder på hjemmesiden
- III) Mundtlig formidling for brugere og fagfæller ved møder, seminarer, symposier og konferencer.

### I: Internationale, videnskabelige artikler

1. Asger Wisti Nørgaard, Jitka Stilund Hansen, Jorid Birkelund Sørli, Marcus Levin, Peder Wolkoff, Gunnar Damgård Nielsen and Søren Thor Larsen. Pulmonary toxicity of perfluorinated siloxanes in nanofilm spray products: Solvent dependence. *Toxicological Science*, 2014, 137, 179-88
2. Søren Thor Larsen, Constantin Dallot, Susan Weng Larsen, Fabrice Rose, Steen Seier Poulsen, Asger Wisti Nørgaard, Jitka Stilund Hansen, Jorid Birkelund Sørli, Gunnar Damgård Nielsen and Camilla Foged. Mechanism of action of lung damage caused by a nanofilm spray product. *Toxicological Science*, 2014, 140, 436-44
3. Patricia Duch, Asger Wisti Nørgaard, Jitka Stilund Hansen, Jorid Birkelund Sørli, Peder Jacobsen, Folmer Lynggaard, Marcus Levin, Gunnar Damgård Nielsen, Peder Wolkoff, Niels Erik Ebbenhøj and Søren Thor Larsen. Pulmonary toxicity following exposure to a tile coating product containing alkylsiloxanes. A clinical and toxicological evaluation. *Clinical Toxicology*, 2014, 52, 498-505
4. Jorid Birkelund Sørli, Jitka Stilund Hansen, Marcus Levin, Asger Wisti Nørgaard and Søren Thor Larsen. An *in vitro* method for predicting inhalation toxicity of impregnation spray products. *ALTEX*, 2015, 32, 101-111

## II) Brugerrettet skriftlig formidling

1. Søren Thor Larsen, Jorid Birkelund Sørli, Jitka Stilund Hansen, Yishi Huang, Niels Erik Ebbenhøj, Peter Jacobsen, Asger Wisti Nørgaard. *Toksiske effekter af imprægneringssprayprodukter. Mekanismer og forebyggelse*. Miljø og Sundhed, 3, 14-17, 2014
2. Søren Thor Larsen, Jorid Birkelund Sørli, Jitka Stilund Hansen, Yishi Huang, Niels Erik Ebbenhøj, Peter Jacobsen, Asger Wisti Nørgaard. *Toksiske effekter af imprægneringssprayprodukter. Mekanismer og forebyggelse af forgiftninger*. Dansk Kemi, 96(1-2), 15-17, 2015
3. Søren Thor Larsen, Asger Nørgaard, Steen Seier Poulsen, Maria Hammer, Keld Alstrup Jensen, Peder Wolkoff og Gunnar Damgård Nielsen. *Nanofilm sprayprodukter – virkning og toksikologi*. Yrkeshygiejnikerens feb/marts, 2012
4. Søren Thor Larsen, Asger Wisti Nørgaard, Steen Seier Poulsen, Maria Hammer, Keld Alstrup Jensen, Peder Wolkoff, Gunnar Damgård Nielsen. *Nanofilm-sprayprodukter og helbredseffekter*. Dansk Kemi, 92(1-2), 20-21, 2011
5. Asger Wisti Nørgaard, Maria Hammer, Keld Alstrup Jensen, Steen Seier Poulsen, Peder Wolkoff, Gunnar Damgård Nielsen, Søren Thor Larsen. *Nanofilm-sprayprodukter: Kemi, eksponering og helbredseffekter*. Miljø og Sundhed, 2, 34-38, 2011

## **Faktaark**

”Sprayprodukter til overfladebehandling og imprægnering kan give lungeskader, men der er stor forskel på, hvor giftige produkterne er”. Faktaark nr. 61, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, maj 2014. Link til download af faktaark:  
<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/publikationer/faktaark/faktaark?publicationId=667>



## Nyheder

12/2-2015: Alternativ metode til at screene lungetoksiske stoffer i sprayprodukter  
<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder/arkiv/2015/alternativ-metode-til-at-screene-lungetoksiske-stoffer-i-sprayprodukter>

4/9-2014: Mekanismen bag lungeskader fra sprayprodukt afdækket.  
<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder/arkiv/2014/mekanismen-bag-lungeskader-fra-sprayprodukt-afdaekket>

7/8-2014: Undgå forstøvning af produkter til overfladebehandling.  
<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder/arkiv/2014/undgaa-forstoevning-af-produkter-til-overfladebehandling>

7/11-2013: Imprægneringsprodukters skadelighed ser ud til også at afhænge af opløsningsmidlet.  
<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder/arkiv/2013/impraegneringsprodukters-skadelighed-ser-ud-til-ogsaa-at-afhaenge-af-oploesningsmidlet>

17/2-2011: Nanofilmsprayprodukter kan give alvorlige lungeskader hos mus.  
<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder/arkiv/2011/nanofilmsprayprodukter-kan-give-alvorlige-lungeskader-hos-mus>

### III) Mundtlig formidling for brugere og fagfæller ved møder, seminarer, symposier og konferencer

#### Mundtlige præsentationer ved danske arrangementer

1. *Lungetoksikologi. Dyreeksperimentelle studier med imprægeringssprayprodukter som eksempel.* Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed, april 2015
2. *Lungetoksikologi. Dyreeksperimentelle studier med imprægeringssprayprodukter som eksempel.* Dansk Selskab for Arbejdsmedicin, marts 2015
3. *Toksikologiske effekter af nanofilmprodukter.* Møde med Arbejdstilsynet, Kontoret for Vidensgrundlag, maj 2014
4. *Toksikologiske effekter af nanofilmprodukter. Åbent temamøde om helbredseffekter af imprægeringssprayprodukter,* Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, maj 2014
5. *Nanofilmprodukter – Kemi og Eksponering. Åbent temamøde om helbredseffekter af imprægeringssprayprodukter,* Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, maj 2014
6. *Toxicity of coating products.* Møde med ansatte på Arbejdsmedicinsk Klinik og Giftlinjen, Bispebjerg Hospital, januar 2014
7. *Nano spray products. Exposure, chemistry and toxicology.* Møde med Norges Forskningsråd, november 2012
8. *Nano tech and the working environment - with a special focus on the automobile sector.* Møde med repræsentanter fra Dansk Industri, Autobranchen, oktober 2012
9. *Lung effects after inhalation of nanofilm spray products.* Environment and respiratory diseases. Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed, december 2010.

## Præsentationer ved internationale arrangementer

1. Søren Thor Larsen. *Acute lung toxicity of waterproofing spray products. Toxicological target and mechanism of action.* Indlæg præsenteret på: In Vitro Testing Industrial Platforms (IVTIP) – Adverse Outcome Pathways in developmental and lung toxicity. An in vitro route to mechanistic understanding and AOP-based testing. København, maj 2015.
2. Jitka Stilund Hansen, Søren Thor Larsen, Jorid Birkelund Sørli, Asger Wisti Nørgaard. *Toxicity of waterproofing spray products. Elucidation of the mechanism of action.* Poster præsenteret: Occupational Chemical Safety. Kursus under Nordisk Institut for Videreuddannelse i Arbejds miljø, Stockholm, Sverige, maj 2015.
3. Jitka Stilund Hansen. *Acute lung toxicity after inhalation of impregnation spray products. From clinical cases to elucidation of mechanisms.* Forskningsseminar, Folkehelseinstituttet, Oslo, Norge, april 2015
4. Undervisning på NIVA internationalt kursus om nanotoksikologi. To indlæg om sprayprodukters kemi, eksponering og toksikologi. Nordisk Institut for Videreuddannelse i Arbejds miljø, København, november 2014
5. Jitka Stilund Hansen, Jorid Birkelund Sørli, Asger Wisti Nørgaard, Søren Thor Larsen. *Hazard identification of inhaled nanofilm spray products by an in vivo and an in vitro method.* Poster præsenteret på: EUROTOX 2014 (European Society of Toxicology), Edinburgh, Scotland, september 2014
6. Søren Thor Larsen, Jorid Birkelund Sørli, Asger Wisti Nørgaard, Jitka Stilund Hansen. *Toxicity of waterproofing spray products. Elucidation of the mechanism of action.* Poster præsenteret på: EUROTOX 2014 (European Society of Toxicology), Edinburgh, Scotland, september 2014
7. Asger Wisti Nørgaard, Per Axel Clausen, Peder Wolkoff. *Direct analysis of complex impregnation products by thermal solid phase extraction GCMS and low temperature plasma ionization MS.* Poster præsenteret på: 20<sup>th</sup> International Mass Spectrometry Conference, Geneve, Schweiz, august 2014.
8. Jorid Birkelund Sørli, Asger Wisti Nørgaard, Søren Thor Larsen *Acute lung toxicity of nanofilmspray product – in vitro versus in vivo correlation.* Indlæg præsenteret på: Humane Science in the 21<sup>st</sup> Century, Prag, Tjekkiet, august 2014





