

# METACRILATO DE METILO

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL METACRILATO DE METILO

DLEP 58

2011

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 50 ppm

**VLA-EC<sup>®</sup>:** 100 ppm

**Notación:** -

**Sinónimos:** Éster metílico del ácido metacrílico,  $\alpha$ -Metilacrilato de metilo, 2-Metilpropenoato de metilo, 2-Metil-2-propenoato de metilo, Éster metílico del ácido 2-metil-2-propanoico, MMA.

**Nº CAS:** 80-62-6

**Nº CE :** 201-297-1

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

**Peso molecular:** 100,13

**Fórmula molecular:**  $C_5H_8O_2$

**Factor de conversión**  
(20°C, 101kPa): -

**Solubilidad:** ligeramente soluble en agua (aprox. 16 g/l a 20°C) y miscible con la mayoría de disolventes orgánicos.

**Punto de fusión:** -48°C

**Punto de ebullición:** 100°C

**Presión de vapor:** 5,3 kPa a 25,5°C

**Densidad:** 1,09 veces la del aire

**Límite de explosividad:** inferior 2,1% y superior 12,5% (concentración en aire)

**Umbral de olor:** entre 0,05 y 0,34 ppm

### USOS MÁS FRECUENTES

La principal aplicación es la fabricación de láminas de acrílico (polimetilmetacrilato) que se utilizan en muchos productos de consumo.

También se usa en resinas, en recubrimientos de superficies y en la fabricación de productos por moldeo y extrusión, de metacrilatos y de adhesivos. Tiene además usos médicos,

entre otros, en productos dentales y ortopédicos.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Los estudios llevados a cabo en animales indican que el metacrilato de metilo (MMA) se absorbe y pasa al torrente sanguíneo rápidamente y casi por completo (~97%) tras su administración oral (Bratt and Hathway, 1977; Bereznowsky, 1995). En un estudio en ratas se observó que en torno a un 10-20% del vapor de MMA inhalado se deposita en tracto respiratorio superior. Después de la inhalación, se estima que gran parte del MMA pasa a la mucosa epitelial a lo largo del tracto respiratorio (Morris, 1992; Rajé *et al.*, 1985). El estudio *in vitro* con epidermis humana de Ward y Heylings (1993) demuestra que la absorción del MMA a través de la piel es relativamente baja, si bien puede ser significativa al aumentar el periodo de oclusión.

Tras la exposición por inhalación, el MMA ejerce su acción tóxica principalmente en el epitelio nasal (en particular en la región olfativa), tal y como se observó en roedores de experimentación. Se ha demostrado que la toxicidad en este punto depende del metabolismo local del MMA por parte de carboxilesterasas que produce ácido metacrílico (Mainwaring *et al.*, 2001). Este metabolismo en las ratas es mayor que en los humanos debido a la mayor actividad de las carboxilesterasas y a que en las ratas estas enzimas se encuentran en mayor concentración. El estudio de Andersen *et al.* (2002)

predice que las concentraciones de ácido metacrílico en el epitelio olfativo nasal son al menos 3 veces inferiores en los humanos en comparación con las ratas.

El metabolismo del MMA en los tejidos corporales provoca la entrada de sus metabolitos en las rutas bioquímicas (el ciclo de los ácidos tricarbónicos). En estudios realizados con marcadores radiactivos se encontró que el 65% del MMA administrado oralmente fue exhalado como CO<sub>2</sub> en dos horas, y el 76-88% en 10 días. El resto del marcador radiactivo fue excretado en orina y una pequeña proporción en las heces (Bratt y Hathway, 1977).

Es poco probable que el MMA se acumule en los tejidos debido a que su metabolismo y su excreción tienen lugar de forma rápida.

### Toxicidad aguda

No hay datos útiles sobre la toxicidad en humanos. La LD<sub>50</sub> oral y dérmica está por encima de 5000 mg/kg y la LC<sub>50</sub> para 2-4 horas de inhalación es del orden de 5000-16000 ppm (Spealman *et al.*, 1945; Deichman, 1941; Lawrence *et al.*, 1974; Schwach & Hofer, 1978; Röhm & Haas, 1982; NTP 1986; Tansy *et al.*, 1980).

Se ha demostrado el efecto tóxico del MMA sobre el epitelio nasal y se han descrito lesiones nasales, caracterizadas por una degeneración o atrofia de la región olfativa, en ratas expuestas de forma aguda a 200 ppm durante 6 horas (Mainwaring *et al.*, 2001).

## Irritación

Existen datos en humanos y datos procedentes de la experimentación animal que indican que el MMA líquido puede producir, por contacto directo, irritación de la piel y de los ojos (ESR, 2002). Se han observado casos de irritación ocular en personas expuestas a vapores de MMA. Por el momento no se ha establecido una curva dosis-respuesta clara para este efecto, aunque la concentración límite parece estar por encima de 100 ppm. También se han descrito casos de irritación del tracto respiratorio superior en trabajadores expuestos a MMA. Tampoco existe una concentración límite clara, pero también parece ser superior a 100 ppm (Pausch *et al.*, 1994; ESR, 2002).

## Sensibilización

El MMA es un claro sensibilizante cutáneo. Existen numerosos casos de sensibilización cutánea en trabajadores que tienen un contacto frecuente y prolongado con preparaciones que contienen el monómero. También se han dado casos aislados de sensibilización cutánea en algunas aplicaciones médicas y cosméticas (ESR, 2002). Los estudios en animales confirman este hecho (ESR, 2002).

No existe una evidencia clara que indique que el MMA produzca asma en humanos (ESR, 2002; HSE, 1997; Pickering *et al.*, 1993; Pausch *et al.*, 1994).

## Toxicidad con dosis repetidas

Los estudios experimentales llevados a cabo con ratas y ratones indican que el

órgano diana predominante es el tracto respiratorio, principalmente, el epitelio olfativo de las fosas nasales.

Se estableció un NOAEL de 25 ppm en un estudio de inhalación de 2 años con ratas (Rohm and Haas, 1979; Lomax, 1992). A 100 ppm se observaron cambios, entre mínimos y ligeros, en el epitelio nasal olfativo (degeneración /atrofia de las células epiteliales y reemplazo de las células dañadas por células ciliadas, hiperplasia de células basales e inflamación de la mucosa/submucosa olfativa). A 400 ppm los cambios en la región olfativa fueron más pronunciados y también se hicieron evidentes en la región respiratoria del epitelio nasal.

Pickering *et al* (1993) estudiaron los efectos del MMA en los trabajadores de tres fábricas de láminas de polimetilmetacrilato del Reino Unido. Se dividieron en tres grupos en base a la exposición diaria para 8 horas: bajo (< 1 ppm), medio (5 ppm) y alto (20 ppm). Teniendo en cuenta el trabajo de Pausch *et al.* (1994), descrito más adelante, se piensa que la distribución de la exposición puede ser similar y se pueden dar, por tanto, exposiciones a una concentración media del orden de 50 ppm. Los trabajadores indicaron, además, que diariamente hay exposiciones pico a concentraciones del orden de varios cientos de ppm (hasta 500 ppm).

Los resultados muestran una baja prevalencia de síntomas respiratorios y no se encontró relación entre la exposición y la respuesta. En los

resultados de la espirometría no se apreciaron cambios relacionados con la exposición y las diferencias con los valores esperados son tan pequeñas que no tienen importancia desde el punto de vista funcional. En resumen, no se encontraron efectos significativos sobre el sistema respiratorio de los trabajadores estudiados y una gran parte de los mismos tienen exposiciones diarias para 8 horas del orden de 50 ppm.

Pausch *et al.* (1994) llevaron a cabo un estudio durante dos años sobre 211 trabajadores de una fábrica alemana de producción de láminas de polimetilmetacrilato. En el mismo se realizaron encuestas y exámenes visuales de la cavidad nasal. Las áreas de trabajo se clasificaron en función de los rangos de exposición diaria de MMA para 8 horas (como media geométrica) en 3-10 ppm (7 personas), 10-20 ppm (128 personas), 20-30 ppm (20 personas) y 30-40 ppm (56 personas). Sin embargo, aproximadamente un tercio de las mediciones realizadas en la categoría de mayor exposición excedieron los 40 ppm (hasta 50 ppm y fueron superiores a 50 ppm en el 15% de los casos).

Un pequeño número de trabajadores indicaron síntomas entre ligeros y moderados, como dificultad en la respiración a través de la nariz (6/211), sequedad nasal (6/211), rinitis (1/211), reducción del sentido del olfato (2/211), lagrimeo e irritación de los ojos (3/211) y bronquitis crónica (2/211). Sólo se encontró una relación clara entre la exposición a MMA y la irritación

temporal de los ojos y de la nariz y este efecto se debe a las exposiciones de corta duración (hubo exposiciones a concentraciones comprendidas entre 100 y 680 ppm durante periodos de 5-15 minutos). No se hallaron anomalías en las cavidades nasales de los trabajadores.

De los estudios disponibles se extrae que los trabajadores expuestos a concentraciones del orden de 50 ppm durante 8 horas no sufren ningún efecto para la salud. Se han descrito, de forma ocasional, casos de irritación sensorial del tracto respiratorio que probablemente son consecuencia de las exposiciones de corta duración.

### **Mutagenicidad**

El metacrilato de metilo dio resultado negativo en los test de mutaciones del gen bacteriano (Zeiger *et al.*, 1987; Waegemaekers & Benskin, 1984; Lijinsky & Andrews, 1980; Hachiya *et al.*, 1982; Poss *et al.*, 1979). Los ensayos con cultivos de células mamíferas indican que el MMA tiene cierto potencial clastogénico *in vitro*, pero sólo las dosis altas producen efectos citotóxicos (Anderson *et al.*, 1990; Moore *et al.*, 1988; Myhr *et al.*, 1990; Röhm & Haas, 1985). Este potencial posiblemente no se da *in vivo* tal y como indican los resultados negativos en el ensayo *in vivo* de micronúcleos y en la prueba dominante letal (Hachiya *et al.*, 1982; Röhm & Haas, 1989). Por estos motivos, se considera que el MMA no tiene una genotoxicidad significativa.

### **Carcinogenicidad**

Los estudios a largo plazo llevados a cabo con ratas y ratones indican que el MMA no tiene un potencial carcinogénico (Röhm & Haas, 1979; NTP 1986, Smith *et al.*, 1979). Al respecto se estudiaron tres cohortes de trabajadores expuestos a MMA (Röhm & Haas, 1979; NTP 1986, Smith *et al.*, 1979) pero no se encontró una relación consistente entre la exposición y el cáncer. Todo esto sugiere que el MMA no es un potencial agente cancerígeno.

### **Toxicidad para la reproducción**

No hay estudios sobre los efectos del MMA sobre la fertilidad. Sin embargo, la ausencia de una toxicidad sistémica significativa ofrece cierta tranquilidad al respecto. La toxicidad sobre el desarrollo se estudió en ratas expuestas a 2028 ppm 6 horas/día durante 6-15 días del periodo de gestación, no encontrándose signos de toxicidad. Tampoco se hallaron efectos sobre el desarrollo en ratones expuestos de forma repetida 2 horas a 1330 ppm durante la gestación (ESR, 2002). Por lo tanto, no hay indicios para pensar que el MMA es tóxico para la reproducción.

### **RECOMENDACIÓN**

El MMA produce lesiones en la región olfativa del epitelio nasal tras la inhalación repetida, tanto en ratones como en ratas. Esta lesión está relacionada con el metabolismo local del MMA a ácido metacrílico por parte de las

carboxilesterasas de las células del epitelio nasal.

En un estudio de inhalación de 2 años llevado a cabo con ratas se obtuvo un NOAEL fiable de 25 ppm, observándose un ligero efecto sobre el epitelio olfativo nasal que se hace evidente para la siguiente dosis de 100 ppm. Los trabajos realizados indican que el epitelio olfativo nasal de los humanos es al menos 3 veces menos sensible que el de las ratas a la toxicidad del MMA.

Los datos de trabajadores expuestos a 50 ppm durante las 8 horas de trabajo confirman que no se producen efectos sobre el sistema respiratorio a esos niveles. Los síntomas respiratorios que describen están relacionados con exposiciones pico de corta duración y el potencial efecto como irritante sensorial comienza a concentraciones superiores a 100 ppm. Los pocos casos descritos en la bibliografía sobre reacciones asmáticas debidas al MMA parecen ser consecuencia de esa irritación sensorial.

Por todo lo indicado, se recomienda un VLA-ED<sup>®</sup> de 50 ppm y un VLA-EC<sup>®</sup> de 100 ppm, este último para evitar la irritación sensorial.

Además, se recomienda la notación Sen porque los estudios existentes demuestran la relación entre la exposición cutánea y la aparición de dermatitis alérgica, eritema y edema.

A los niveles propuestos, no se prevén dificultades de medición.

---

### **BIBLIOGRAFÍA**

SCOEL/SUM/126. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Methyl Methacrylate. September 2006.

Andersen ME, Green T, Frederick CB, Bogdanffy MS (2002) Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for nasal tissue dosimetry of organic esters: assessing the state-of-knowledge and risk assessment applications with methyl methacrylate and vinyl acetate. *Regul Toxicol Pharmacol.* **36**, 234-45.

Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS (1990). Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* **16**, 55-137.

Bereznowski Z (1995). In vivo assessment of methyl methacrylate, metabolism and toxicity. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **27**, 1311-1316.

Bratt H, Hathway DE (1977). Fate of methyl methacrylate in rats. *Brit. J. Cancer* **36**, 114-119.

Deichmann W (1941). Toxicity of methyl-, ethyl- and n-butyl methacrylate. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **23**, 343-351.

ESR (2002) European Union Risk Assessment Report, Methyl methacrylate, CAS No: 80-62-6 EINECS No: 201-297-1, Risk Assessment

Hachiya N, Taketani A, Takizawa Y (1982). Mutagenicity of environmental substances; *Nippon Koshu Eisei Zasshi* **29**, 236-239.

HSE (1997) Asthmagen?: Critical assessments of the evidence for agents

implicated in occupational asthma. HSE Books, London

Lawrence WH, Malik M, Autian J (1974). Development of a toxicity evaluation for dental materials and products; 2. Screening for systematic toxicity. *J. Biomed. Mater. Res.* **8**, 11-34.

Lijinsky W, Andrews AW (1980). Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella thyphimurium*. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen* **1**: 259-267.

Lomax LG (1992). Histopathological evaluation of nasal cavities from Fisher 244 rats exposed to methyl methacrylate vapour for two years; Rohm and Haas, Spring House, PA.

Mainwaring G, Foster JR, Lund V, Green T. (2001) Methyl methacrylate toxicity in rat nasal epithelium: studies of the mechanism of action and comparisons between species. *Toxicology* **158**, 109-18.

Moore MM, Amtower A, Doerr CL, Brock KH, Dearfield KL (1988). Genotoxicity of acrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, and ethyl methacrylate in L5178Y mouse lymphoma cells. *Environ. Molec. Mutagen.* **11**, 49-63.

Morris JB (1992). Uptake of inspired methyl methacrylate and methacrylic acid vapors in the upper respiratory tract of the F344 rat. Prepared by School of Pharmacy, Univ. Connecticut for US Methacrylate Producers Association (MPA). MPA, Washington, DC.

Myhr B, McGregor D, Bowers L, Riach C, Brown AG, Edwards I, McBride D, Martin R, Caspary WJ (1990). L5178Y

mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. Environ. Mol. Mutagen. **16**, 138-167.

NTP (US National Toxicology Program) (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of methyl methacrylate in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies). NTP TR 314, NIH Publication No. 87-2570, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.

Pausch FE, Jacobi S, Clajus P & Lehr H., (1994), Medical examination of workers in acrylic sheet production exposed to methyl methacrylate. Unpublished report, Rohm GmbH, Darmstadt, Germany.

Pickering C, Niven R, Simpson J (1993), Study of the prevalence of occupational asthma at the ICI acrylics site at Darwen, Lancashire. Unpublished report, North West Lung Centre, Manchester, UK

Poss R, Thilly WG, Kaden DA (1979). Methyl methacrylate is a mutagen for *Salmonella typhimurium*. J. Bone Joint Surg. **61A**, 1203-1207.

Raje RR, Ahmad S, Weisbroth SH (1985). Methyl methacrylate: tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. **50**, 151-154.

Rohm and Haas (1979). Two-year vapour inhalation safety evaluation study of methyl methacrylate in rats, histopathology of the nasal turbinates. Prepared by Research Pathology Services. Rohm and Haas, Spring House, PA.

Rohm and Haas (1982). Acute oral LD50 range finding rat, acute dermal LD50 range finding rabbit, acute skin irritation range finding rabbit 4-hr contact, acute eye irritation range finding rabbit. Test substance methyl methacrylate - 10 ppm Topanol A. Rep. 82R 0133. Rohm and Haas, Philadelphia, PA.

Rohm and Haas (1985). Mutagenicity evaluation of TD-80-254 in the mouse lymphoma forward mutation assay. Litton Bionetics Report 81RC-136.

Rohm and Haas (1989). Methyl methacrylate monomer : dominant lethal study in mouse. Pub Rohm and Haas (US EPA Doc No. 86-890001507)

Schwach GW, Hofer H (1978). Determination of the oral acute toxicity of methacrylates and vinylpyrrolidone in mouse. Ber. Österr. Studienges. Atomenerg, SGAE Ber. 3004, Forschungszentrum Seibersdorf.

Spealman CR, Main RJ, Haag HB, Larson PS (1945). Monomeric methyl methacrylate studies on toxicity. Ind. Med. **14**, 292-298.

Smith J, Cruzan G, Drees J, Tansy M, Coate W and Reno F (1979). Methyl methacrylate: subchronic, chronic and oncogenic inhalation safety evaluation studies. Toxicol Appl Pharmacol **48**, A30.

Tansy MF, Landin WE and Kendall FM (1980). LC50 value for rats acutely exposed to methylmethacrylate monomer vapour. J Dent Res **59**, 1074.

Waegemaekers T & Benskin M, (1984)., Non-mutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the *Salmonella typhimurium*

microsome test. Mutation Research  
**137**, 95-102

Ward, R & Heylings J, (1993), Methyl methacrylate: *In vitro* absorption through human epidermis. Pub Zeneca central Toxicology Laboratory, Report No CTL/P/4025

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987). Salmonella Mutagenicity Tests III: Results from the testing of 255 chemicals. Environ. Mutagenesis **9**, 1-110.