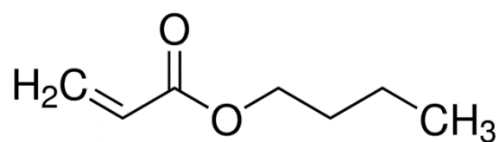


**Groupe d'Experts Toxicologues du Ministère en
charge de l'environnement**

**Seuils de Toxicité aiguë
Acrylate de n-butyle
N° CAS 141-32-2**



Seuils de Toxicité aiguë

Acrylate de n-butyle (N° CAS : 141-32-2)

PREAMBULE

Le présent rapport a été établi à partir du rapport INERIS référencé DRC-19-173968-01284A « Seuils de Toxicité aiguë pour l'acrylate de n-butyle (N° CAS : 141-32-2) » et amendé suite à son examen par le groupe d'experts toxicologues du Ministère en charge de l'environnement.

Le tableau suivant présente les différentes étapes de validation de ce rapport au sein du groupe d'experts toxicologues :

Date de la revue bibliographique	Décembre 2019
Soumission de la version projet aux experts par voie électronique	Octobre 2020
Examen(s) par les experts	Novembre 2020, Mars 2021
Soumission de la version finale aux experts par voie électronique (si pertinent)	Mars 2021
Rapport amendé et finalisé	Avril 2021

TABLE DES MATIÈRES

1. RESUME.....	5
2. INTRODUCTION	8
3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES.....	9
4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES	10
5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME	12
5.1 Données épidémiocliniques et cas cliniques	12
5.2 Données expérimentales chez les Volontaires Sains.....	13
6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL	13
6.1 Etude des effets létaux.....	13
6.2 Etude des effets non létaux.....	16
7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE	17
7.1 Analyse des données de mortalité	17
7.2 Analyse des effets non létaux	19
8. REVUE DES RESULTATS.....	20
8.1 Extrapolation des données expérimentales de l'animal à l'homme	20
8.2 Seuils d'effets létaux chez l'homme.....	21
8.3 Seuils des effets irréversibles.....	22
8.4 Seuils des effets réversibles.....	23
8.5 Seuil de perception.....	23
9. CONCLUSION.....	24
10. REFERENCES	26
11. LISTE DES ANNEXES	28

1. RESUME

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions de ces seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, entre les représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Dans ce contexte, le ministère en charge de L'Environnement a demandé souhaite disposer des "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), des "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), des "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), des "**seuils des effets réversibles**" (SER) et un "**seuil de perception**" (SP) pour l'acrylate de n-butyle.

L'objet du présent rapport est la présentation de seuils de toxicité aiguë validés par le groupe d'experts toxicologues sur la base d'une proposition de l'INERIS.

◆ **Seuils d'effets létaux significatifs**

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	14 298	2 698
10	6 636	1 252
20	5 266	994
30	4 602	868
60	3 652	689
120	2 899	547
240	2 300	434
480	1 150	217

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils des premiers effets létaux**

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	12 070	2 277
10	5 602	1 057
20	4 447	839
30	3 885	733
60	3 083	582
120	2 447	462
240	1 942	366
480	971	183

◆ **Seuils d'effets irréversibles**

TEMPS (min)	SEIc	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	1 341	253
10	622	117
20	494	93
30	432	81
60	343	65
120	272	51
240	216	41
480	108	20

SEIc : Seuil des effets irréversibles déterminé par méthode calculatoire

** D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.*

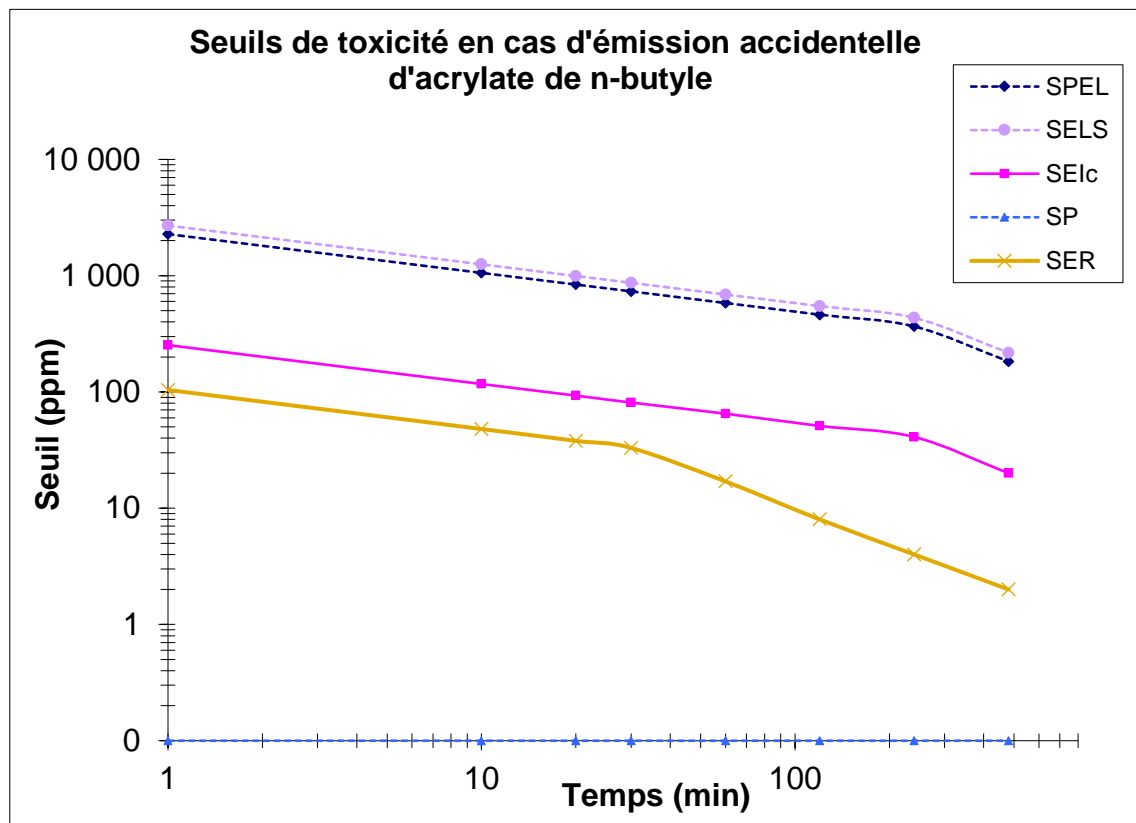
Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ **Seuils d'effets réversibles**

TEMPS (min)	SER	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	549	104
10	255	48
20	202	38
30	177	33
60	88	17
120	44	8
240	22	4
480	11	2

◆ **Seuil de perception**

Seuil olfactif : 0,10 ppm (0,53 mg.m⁻³).



Graphique récapitulatif des seuils de toxicité aiguë

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

2. INTRODUCTION

Dans le cadre de la prévention des risques liés à des émissions accidentelles dans l'atmosphère de substances chimiques dangereuses, les gestionnaires de risques souhaitent disposer de seuils de toxicité aiguë qui seront le plus souvent utilisés associés à des scénarios d'accidents pour des études de dangers et pour l'élaboration de plans d'urgence.

Les définitions des seuils de toxicité ont été actées le 20 août 2003, au sein du groupe d'experts toxicologues composé de représentants de l'Administration, de l'INERIS et de l'Industrie Chimique et sont reprises dans la méthodologie révisée de décembre 2007.

Trois types d'effets toxiques ont été définis :

- ✓ les "*effets létaux*" qui correspondent à la survenue de décès,
- ✓ les "*effets irréversibles*" qui correspondent à la persistance dans le temps d'une atteinte lésionnelle ou fonctionnelle, directement consécutive à une exposition,
- ✓ les "*effets réversibles*" qui correspondent à un retour à l'état de santé antérieur à l'exposition.

Les couples concentration - durée d'exposition associés à ces effets permettent de déterminer les seuils de toxicité aiguë que sont les "**seuils des effets létaux significatifs**" (SELS), les "**seuils des premiers effets létaux**" (SPEL), les "**seuils des effets irréversibles**" (SEI), les "**seuils des effets réversibles**" (SER) et le "**seuil de perception**" (SP).

- ✓ le « **seuil des effets létaux significatifs** » (SELS) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 5% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des premiers effets létaux** » (SPEL) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle on pourrait observer 1% de mortalité au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets irréversibles** » (SEI) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle des effets irréversibles pourraient apparaître au sein de la population exposée.
- ✓ le « **seuil des effets réversibles** » (SER) correspond à la concentration dans l'air, pour une durée d'exposition donnée, au-dessus de laquelle la population exposée pourrait présenter des effets réversibles.
- ✓ le « **seuil de perception** » (SP) correspond à la concentration dans l'air entraînant la détection sensorielle de la substance chimique par la population exposée.

NB : *Au sein de la population exposée, les sujets "hypersensibles" ne sont pas considérés (par exemple, les insuffisants respiratoires).*

Les seuils sont élaborés en suivant la "Méthodologie de détermination des seuils des effets létaux, des effets irréversibles, des effets réversibles et de perception lors d'émission accidentelle d'une substance chimique dans l'atmosphère qui a été adoptée le 20 novembre 2003, révisé en décembre 2007 et consultable sur le site Internet de l'INERIS (www.ineris.fr).

3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET USAGES

Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'acrylate de n-butyle sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Valeur/description	Référence
Nom chimique	Acrylate de n-butyle	-
Numéro CAS	141-32-2	-
Numéro EINECS	205-480-7	-
Formule chimique	C ₇ H ₁₂ O ₂	-
Etat physique (température ambiante)	Liquide incolore	OCDE, 2002
Poids moléculaire	128,17 g.mol ⁻¹	
Tension de vapeur	7,27 hPa à 25°C	OCDE, 2002
	4,26 hPa à 20°C	AIHA, 1995
Concentration de vapeur saturante	37,6 g.m ⁻³ (7093 ppm) à 25°C 22,40 g.m ⁻³ (4227 ppm) à 20°C	Voir formule ¹
Densité vapeur (air=1)	4,42	AIHA, 1995
Solubilité (eau)	2 g/L at 25 °C	OCDE, 2002
Température d'ébullition	148 °C	
Température de fusion	-64°C	
Limite d'explosivité	Limite inférieure : 1,1 vol% (35 °C) Limite supérieure : 7,8 vol% (73,4°C)	
Conversion	1 mg/m ³ = 0,19 ppm 1 ppm = 5,3 mg/m ³ (20°C, 101 kPa)	-

¹Calcul de la concentration de vapeur saturante :

$$C_{\text{vapeur saturante}} (\text{g.m}^{-3}) = (P * MM) / (R * T)$$

avec P (pression de vapeur)

MM (masse molaire)

R (constante des gaz parfaits) = 8,314 J. mol⁻¹.K⁻¹

T (température)

Description du produit et de son utilisation.

L'acrylate de n-butyle est un liquide âcre, incolore et inflammable, il est souvent mélangé avec des stabilisants pour éviter la polymérisation. C'est un intermédiaire de l'industrie chimique, utilisé dans la production de polymères, la grande majorité étant des copolymères. Ces derniers peuvent servir à la fabrication de divers revêtements, élastomères, adhésifs, agents de surface, plastiques, textiles et encres. Ils sont également utilisés dans la fabrication de matériaux super absorbants et de détergents (US EPA, 2007).

4. VALEURS OFFICIELLES EXISTANTES

En **France**, l'émission accidentelle d'acrylate de n-butyle n'a pas encore fait l'objet d'un examen approfondi.

Aux **Etats-Unis**, l'**A.I.H.A.** (American Industrial Hygienist Association) publie des valeurs **ERPG** (Emergency Response Planning Guidelines) en cas d'émission de substances toxiques pour une exposition d'une heure.

L'A.I.H.A. définit trois seuils d'effets correspondant à trois niveaux : ERPG-1, ERPG-2, ERPG-3. Les définitions sont les suivantes :

- ✓ **ERPG-1** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir davantage que des légers effets transitoires ou détecter une odeur.
- ✓ **ERPG-2** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effets irréversibles ou incapacitants.
- ✓ **ERPG-3** : concentration atmosphérique maximale en-dessous de laquelle il est probable que presque tous les individus pourraient être exposés pendant plus d'une heure sans ressentir ou développer d'effet menaçant sa vie.

Pour l'acrylate de n-butyle, les valeurs des ERPG (2016) (60 minutes d'exposition) sont :

- ✓ **ERPG-1** : 0.05 ppm
- ✓ **ERPG-2** : 25 ppm
- ✓ **ERPG-3** : 250 ppm

De plus, le comité **AEGL** (Acute Exposure Guideline Levels) a publié au Federal Register de 2007 les valeurs AEGL de l'acrylate de n-butyle (NRC, 2007). Ces valeurs ont le statut de "interim" AEGL. Les définitions de ces valeurs AEGL sont :

- ✓ **AEGL 1** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle la population générale, individus sensibles inclus, pourrait présenter des signes d'inconfort notable, d'irritation ou tout autre signe non-sensoriel et asymptomatique. Ces effets sont transitoires, non-invalidants et réversibles après cessation de l'exposition.
- ✓ **AEGL 2** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets irréversibles, des effets nocifs sévères ou des effets délétères à long terme pourraient être observés au sein de la population générale, individus sensibles inclus.
- ✓ **AEGL 3** : concentration d'une substance chimique dans l'air (exprimée en ppm ou mg/m³) au-dessus de laquelle des effets potentiellement mortels ou des décès pourraient survenir au sein de la population générale, individus sensibles inclus.

Les valeurs « interim » AEGL pour l'acrylate de n-butyle sont les suivantes (NRC, 2007) :

Durée (min)	10	30	60	240	480
AEGL-1 (ppm)	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
AEGL-2 (ppm)	160	160	130	81	53
AEGL-3 (ppm)	820	820	480	170	97

NB : Il existe également une valeur seuil IDLH (1987) correspondant à un niveau d'exposition maximale en milieu professionnel pour une durée de 30 minutes n'entravant pas l'évacuation des individus, ni n'induisant d'effets nocifs irréversibles. Pour l'acrylate de n-butyle cette valeur est de 113 ppm (NIOSH, 2016).

Classification harmonisée de l'acrylate de n-butyle (tableau 3.1 de l'annexe II du règlement (UE) n°944/2013 modifiant aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) n°1272/2008) (consulté en septembre 2020)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Skin Irrit. 2	H315 Provoque une irritation cutanée
Eye Irrit. 2	H319 Provoque une sévère irritation des yeux
Skin Sens. 1	H317 Peut provoquer une allergie cutanée
STOT SE 3	H335 Peut irriter les voies respiratoires
Flam. Liq. 3	H226 Liquide et vapeurs inflammables

Classification notifiée par les déclarants de l'acrylate de n-butyle du dossier d'enregistrement REACH¹ (consulté en septembre 2020)

Classe et catégorie de danger	Mention de danger
Acute Tox. 4	H332 Nocif par inhalation
Skin Irrit. 2	H315 Provoque une irritation cutanée
Eye Irrit. 2	H319 Provoque une sévère irritation des yeux
Skin Sens. 1B	H317 Peut provoquer une allergie cutanée
STOT SE 3	H335 Peut irriter les voies respiratoires
Aquatic Chronic 3	H412 Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme
Flam. Liq. 3	H226 Liquide et vapeurs inflammables

¹ Inventaire de classification de l'Agence Européenne des produits chimiques (juin 2020), <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/62184>

5. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

5.1 DONNEES EPIDEMIOCLINIQUES ET CAS CLINIQUES

- **Tuček, Tenglerová et al. (2002)**

Il s'agit d'une étude de cohorte, menée de 1992 à 1999, chez 120 employés (60 exposés, 60 non exposés) ; l'exposition est mesurée par des dosimètres individuels à 8 substances chimiques dont l'acrylate de n-butyle, avec une période moyenne d'exposition de 13 ± 5 ans, les concentrations d'exposition à l'acrylate de n-butyle étaient supérieures de 2% à la valeur maximale autorisée (non spécifiée dans l'article). Des plaintes sont formulées concernant des brûlures (yeux, gorge), toux irritative, maux de tête et moins fréquemment des nausées dans le groupe exposé mais aucune corrélation n'a été faite entre les symptômes et les concentrations d'expositions.

- **Bhardwaj R (2012)**

Exposition aux vapeurs d'acrylate de n-butyle suite à une collision et à un déversement d'acrylate de n-butyle (BA) en bordure de route en octobre 1998.

Patient 1 : étudiante [20-30] ans, présente sur le lieu de l'accident, [20-25] minutes d'exposition. Les symptômes aigus sont la toux, la congestion nasale, l'irritation de la gorge, l'irritation oculaire, la respiration sifflante, le gonflement du visage et des mains. Un épaississement des muqueuses nasales est observé au scanner des sinus. Les symptômes persistants sont : la dyspnée, la toux, la congestion nasale, l'irritation de la gorge, les maux de tête, la respiration sifflante, l'intolérance aux odeurs fortes.

Patient 2 : agriculteur, [31-40] ans, exposition due à une diffusion des vapeurs d'acrylate de n-butyle dans l'atmosphère pendant 1 à 2 semaines après l'accident. Les symptômes sont : la toux, la congestion nasale, l'irritation de la gorge, la respiration sifflante. Les scanners des poumons et des sinus sont normaux. Les symptômes persistants sont : la dyspnée, la toux, la congestion nasale, la respiration sifflante, l'intolérance aux fortes odeurs.

Patient 3 : secouriste [41-50] ans, exposition au lieu de l'accident, ancien fumeur. Les symptômes aigus sont : la toux, la congestion nasale, l'irritation de la gorge, la respiration sifflante. Atteinte des poumons (abcès). Les symptômes persistants sont : la dyspnée, la toux, la congestion nasale, la respiration sifflante, l'intolérance aux fortes odeurs.

5.2 DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS

- **Schwartz, Doty et al. (1989)**
 - ✓ **Nombre de volontaires** : 731 employés d'usines chimiques.
 - ✓ **Conditions expérimentales** : les employés reçoivent un test standardisé d'identification de l'odeur consistant en plusieurs bandes odorantes et un questionnaire.
 - ✓ **Concentrations d'exposition** : non mentionnées
 - ✓ **Temps d'exposition** : non mentionné
 - ✓ **Temps d'observation** : étude menée sur deux semaines.
 - ✓ **Groupe témoin** : -
 - ✓ **Résultats** : étude de la fonction olfactive sur des travailleurs exposés aux vapeurs de différents acrylates dont l'acrylate de n-butyle. Il existe une relation dose-réponse entre la perte d'odorat et l'exposition continue. Les symptômes sont réversibles.

6. DONNEES DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

6.1 ETUDE DES EFFETS LETAUX

La cotation des études selon les critères de classification de Klimisch est reportée au niveau de la présentation de l'étude (cotation "x") associée à une brève justification de la valeur de l'indice retenue.

6.1.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Oberly and Tansy (1985)** - Cotation 2 (Etude de bonne qualité, protocole similaire à la ligne directrice OCDE 403)
 - ✓ Espèce étudiée : Rats Sprague-Dawley.
 - ✓ Conditions expérimentales : les animaux sont exposés en corps entier à une diffusion constante de vapeurs générées à partir de la forme liquide. Dans les chambres d'inhalation, les concentrations sont évaluées par chromatographie en phase gazeuse.
 - ✓ Concentrations d'exposition : 1990, 2035, 2500, 2828 et 3041 ppm (10,55 - 10,79 - 13,25 - 14,99 et 16,12 mg/L).
 - ✓ Temps d'exposition : 4 heures.
 - ✓ Temps d'observation : 14 jours.
 - ✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 mâles par lot.
 - ✓ Lot témoin : 10 rats

- ✓ Résultats : 1 mort à 2035 ppm, 3 morts à 2500 ppm, 5 morts à 2828 ppm, 7 morts à 3041 ppm. Pendant l'exposition, le comportement des animaux est normal les premières minutes puis ils présentent une irritation oculaire, de la muqueuse nasale et des voies respiratoires ainsi que des difficultés à respirer. Les décès survenus dans les 24h suivant l'exposition sont dus à un arrêt cardio respiratoire. L'autopsie n'a pas révélé d'anomalies au niveau des organes principaux (foie, appareil respiratoire, cœur, appareil digestif, reins). La LC₅₀ à 4 h calculée est de 2730 ppm (14,5 mg/L).
- **BASF (1979)** - Cotation 2 (étude non disponible, résumé disponible dans le dossier AEGL, et dans le dossier d'enregistrement REACH (cotation 1 dans le dossier) le protocole semble correct et conforme à la ligne directrice de l'OCDE).
 - ✓ Espèce étudiée : Rats Sprague-Dawley.
 - ✓ Conditions expérimentales : les rats sont exposés corps entier à des vapeurs d'acrylate de n-butyle générées à partir de la forme liquide grâce à une pompe, dont les concentrations sont mesurées en continue par un détecteur à ionisation de flamme.
 - ✓ Concentrations d'exposition : 5,9 ; 8,1 ; 11,27 ; 11,4 ; 15,7 ; 17,4 et 24,2 mg/L (1 120 ; 1 540 ; 2 140 ; 2 166 ; 2 983 ; 3 306 et 4 598 ppm) (concentrations analytiques)
 - ✓ Temps d'exposition : 4h
 - ✓ Temps d'observation : 14 jours après l'exposition
 - ✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 mâles et 10 femelles par lot.
 - ✓ Lot témoin : non
 - ✓ Résultats : 2 morts à 8,1 mg/L ; 5 morts à 11,27 mg/L ; 11 morts à 11,4 mg/L ; 18 morts à 15,7 mg/L ; 18 morts à 17,4 mg/L et 20 morts à 24,2 mg/L. Tous les animaux ont montré des signes d'intoxication : halètement, irritation sévère de la muqueuse respiratoire. A l'autopsie, on a observé une dilatation aiguë et une hyperémie aiguë cardiaque, un léger œdème et un emphysème pulmonaire chez les animaux décédés ; des lésions similaires ont été trouvées chez les animaux sacrifiés. La LC₅₀ est fixée à 11,9 mg/L (2 260 ppm).
- **BASF (1980)** - Cotation 2 (étude non disponible, résumé détaillé fourni dans le dossier d'enregistrement REACH (cotation 1 dans le dossier), étude ayant fait l'objet d'une expertise collective (OECD SIDS, 2002))
 - ✓ Espèce étudiée : Rats Sprague-Dawley.
 - ✓ Conditions expérimentales : Il s'agit d'une exposition en système « nose only » à des vapeurs d'acrylate de n-butyle générées à partir de la forme liquide grâce à une pompe, dont les concentrations sont mesurées en continu par un détecteur à ionisation de flamme.
 - ✓ Concentrations d'exposition : 2,7 ; 3,6 ; 4,96 ; 6,8 ; 8,1 ; 12,1 et 16,0 mg/L (513 ; 684 ; 942 ; 1 292 ; 1 539 ; 2 299 et 3040 ppm) (concentrations analytiques)
 - ✓ Temps d'exposition : 4 h
 - ✓ Temps d'observation : 14 jours après l'exposition

- ✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 mâles et 10 femelles par groupe.
 - ✓ Lot témoin : non
 - ✓ Résultats : 1 mort à 6,8 mg/L ; 4 morts à 8,1 mg/L ; 13 morts à 12,1 mg/L et 20 morts à 16,0 mg/L. LC₅₀ fixée à 10,3 mg/l (1960 ppm). Pour les rats exposés entre 4,96 et 8,1 mg/L, des sécrétions oculaires et nasales ainsi qu'une respiration bruyante et une pilo-érection ont été observées. Ces signes ont également été observés aux concentrations plus élevées avec en plus une dyspnée et des tremblements. A l'autopsie, on a observé une dilatation aiguë et une hyperémie aiguë cardiaque, un œdème pulmonaire important et un emphysème pulmonaire ainsi qu'une atteinte hépatique. Aucune lésion n'a été constatée chez les animaux sacrifiés.
- **BASF (1979)** - Cotation 2 (étude non disponible, résumé disponible dans le dossier AEGL et dans le dossier d'enregistrement REACH (cotation 2 dans le dossier) ; le protocole semble correct et conforme à la ligne directrice de l'OCDE)
 - ✓ Espèce étudiée : Hamster Chinois.
 - ✓ Conditions expérimentales : exposition en corps entier à des vapeurs d'acrylate de n-butyle générées à partir de la forme liquide grâce à une pompe, mesure de la concentration en continu par un détecteur à ionisation de flamme
 - ✓ Concentrations d'exposition : 3,13 ; 4,2 ; 5,94 et 11,39 mg/L (595 ; 800 ; 1 130 ; 2 165 ppm)
 - ✓ Temps d'exposition : 4 h
 - ✓ Temps d'observation : 14 jours après la période d'exposition
 - ✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 10 mâles et 10 femelles par lot.
 - ✓ Lot témoin : pas de groupe de contrôle
 - ✓ Résultats : La LC₅₀ déterminée par les auteurs est de 6,39 mg/L (1 214 ppm). Pas de décès à la plus faible concentration d'exposition, 1/20 à 4,2 mg/L, 7/20 à 5,94 mg/L et 20/20 à 11,39 mg/L.

6.1.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.1.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.1.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.2 ETUDE DES EFFETS NON LETAUX

6.2.1 CHEZ LES RONGEURS : RAT, SOURIS ET COBAYES

- **Kirkpatrick (2003)** - Cotation 2 (étude non disponible, résumé disponible dans le dossier AEGL, et dans le dossier d'enregistrement REACH (cotation 1 dans le dossier)).
 - ✓ Espèce étudiée : Souris.
 - ✓ Conditions expérimentales : exposition de type oro-nasale à des vapeurs d'acrylate de n-butyle générée dans une colonne à billes chauffée. Les concentrations sont mesurée par chromatographie en phase gazeuse.
 - ✓ Concentrations d'exposition : 30 ; 100 ; 200 ; 350 ; 650 et 900 ppm (0,16 ; 0,53 ; 1,06 ; 1,86 ; 3,45 et 4,77 mg/L) (concentration cibles)
 - ✓ Temps d'exposition : 30 minutes.
 - ✓ Temps d'observation : non précisé
 - ✓ Sexe et nombre d'animaux par lot : 8 souris mâles par groupe
 - ✓ Lot témoin : non
 - ✓ Résultats : Pas de mortalité, RD₅₀ (concentration qui provoque une diminution de la fréquence respiratoire de 50%) à 340 ppm, NOEC 30 ppm, LOEC : 100 ppm. A 200 ppm une souris a montré des convulsions mais aucun animal n'a présenté de convulsions aux concentrations supérieures

6.2.2 CHEZ LE LAPIN

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.2.3 CHEZ LE CHIEN

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

6.2.4 CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Il n'existe pas de donnée de toxicité aiguë létale publiée dans les bases de données bibliographiques et/ou toxicologiques (OMS, IARC, US EPA, etc.).

7. ANALYSE DES DONNEES DE TOXICITE

7.1 ANALYSE DES DONNEES DE MORTALITE

7.1.1 ETUDES QUALITATIVES

Trois études répondant à des critères de qualité et de pertinence pour des conditions d'exposition accidentelle (espèces, conditions expérimentales) et de résultats ont été retenues. Ces études sont celles de :

Etudes (auteurs)	Espèce animale	Cotation	Justification
Oberly and Tansy (1985)	Rats	2	Etude de bonne qualité, protocole similaire à la ligne directrice OCDE 403
BASF (1979)	Rats	2	Etude non disponible, résumé disponible dans le dossier AEGL et dans le dossier d'enregistrement REACH (cotation 1 dans le dossier)
BASF (1979)	Hamster	2	Etude non disponible, résumé disponible dans le dossier AEGL, résumé disponible dans le cadre des dossiers d'enregistrement REACH (cotation 2 dans le dossier)
BASF (1980)	Rats	2	Etude non disponible, résumé détaillé fourni dans le dossier d'enregistrement REACH (cotation 1 dans le dossier), étude ayant fait l'objet d'une expertise collective (OECD SIDS, 2002)

L'étude chez le hamster n'est pas retenue car il ne s'agit pas d'un modèle classique concernant l'inhalation chez l'homme (plus grande sensibilité).

Dans l'étude de Oberly et Tansy (1985), les rats (10 mâles par lot) ont été exposés pendant 4 heures à 5 concentrations différentes de 1 990 à 3 041 ppm. Les auteurs rapportent une CL₅₀ (4h) de 2 730 ppm (14,5 mg/L).

Dans les études de BASF (1979, 1980), les rats (10 femelles et 10 mâles par lot) ont été exposés pendant 4 heures à 7 concentrations différentes de 1 120 ppm à 4 600 ppm (BASF, 1979) ou 513 ppm à 3 040 ppm (BASF, 1980). Les auteurs de l'étude BASF (1979) rapportent une CL₅₀ (4h) de 2 260 ppm (11,9 mg/L). Les auteurs de l'étude BASF (1980) rapportent une CL₅₀ (4h) de 1 960 ppm (10,3 mg/L).

Sur la base du nombre d'animaux par lot, de la gamme de concentrations testées ainsi que des CL₅₀ rapportées, l'étude de BASF (1980) est retenue pour l'analyse quantitative.

7.1.2 ANALYSE QUANTITATIVE

Cette analyse quantitative a été effectuée à partir des études retenues en § 6.1.1.

Le modèle statistique employé est le modèle « probit ». L'analyse probit permet de relier la proportion d'effets (ici mortalité) au niveau d'exposition, caractérisé par une concentration et une durée.

La probabilité que la substance induise un effet néfaste (mortalité) peut s'écrire :

$$p = F\left(\frac{\log(C) + m \log(\tau) - \mu}{\sigma}\right)$$

p est donc la probabilité qu'un individu choisi au hasard et exposé à une concentration C de substance pendant un temps τ présente une réponse (mortalité). L'hypothèse de ce modèle est que la tolérance d'un individu à une substance chimique est distribuée selon une loi Normale au sein de la population générale.

F est la fonction de répartition de la loi Normale. Elle s'écrit :

$$F(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt$$

Pour faire fonctionner ce modèle mathématique, il convient de disposer des données suivantes :

- B : le nombre de groupe d'animaux (ou d'individus)
- C_i : la concentration d'exposition des animaux du groupe i
- b_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) dans le groupe i et exposés à la concentration C_i
- y_i : le nombre d'animaux (ou d'individus) affectés par le traitement parmi les n_i exposés à la concentration C_i
- τ_i : le temps d'exposition du groupe i .

Un temps d'exposition (Probit standard)

Sachant qu'un seul temps d'exposition est disponible, le logiciel probit permet d'obtenir une estimation de la valeur des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} pour ce temps d'exposition. Les valeurs sont données en annexe.

L'analyse a été effectuée à l'aide du modèle Probit standard couplée avec la loi de Haber en choisissant « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et « n » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition, comme cela est préconisé lorsqu'une seule durée d'exposition est disponible.

Le calcul des CL_{50} , CL_{05} et CL_{01} en fonction du temps d'exposition, s'est basé sur l'estimation des paramètres de régression (m , μ et σ) ainsi obtenus par une analyse bayésienne. Les intervalles de confiance sont déterminés sous l'hypothèse d'une fonction de vraisemblance binomiale [FINNEY (1971)]. L'annexe 4 donne les résultats obtenus par le logiciel standard-probit.

Nous pouvons alors écrire :

$$CL1\% = \exp(\mu - 2,33\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL5\% = \exp(\mu - 1,645\sigma - m\log(\tau))$$

$$CL50\% = \exp(\mu - m\log(\tau))$$

L'utilisation du logiciel de statistiques (MCSim®) a permis d'obtenir les paramètres des équations probit.

L'équation probit établie, pour l'étude BASF (1980), est la suivante :

$$Y = 4,024 \ln(\text{concentration}) - 30,51$$

Y est une fonction de l'équation probit.

La concentration est exprimée en ppm et la durée d'exposition en minutes.

7.2 ANALYSE DES EFFETS NON LETAUX

7.2.1 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LETAUX CHEZ L'HOMME

Concentration (ppm)	Temps	Effets	Références
Supérieure de 2% à la valeur maximale autorisée (non spécifiée dans l'article).	13 ± 5 ans	Brûlures (yeux, gorge), toux irritante, maux de tête et moins fréquemment des nausées mais aucune corrélation n'a été faite entre les symptômes et les concentrations d'expositions.	Tuček et al. (2002)
Non précisée	20-25 minutes	Toux, congestion nasale, irritation de la gorge, irritation oculaire, respiration sifflante, gonflement du visage et des mains. Épaississement des muqueuses nasales observée au scanner des sinus. Les symptômes persistants sont : la dyspnée, la toux, la congestion nasale, l'irritation de la gorge, les maux de tête, la respiration sifflante, l'intolérance aux odeurs fortes.	Bhardwaj et al. (2012)
Non précisée	1 à 2 semaines	Toux, congestion nasale, irritation de la gorge, respiration sifflante. Scanners des poumons et des sinus normaux. Les symptômes persistants sont : la dyspnée, la toux, la congestion nasale, la respiration sifflante, l'intolérance aux fortes odeurs.	
Non précisée	Non précisé	Les symptômes aigus sont : la toux, la congestion nasale, l'irritation de la gorge, la respiration sifflante. Atteinte des poumons (abcès). Les symptômes persistants sont : la dyspnée, la toux, la congestion nasale, la respiration sifflante, l'intolérance aux fortes odeurs.	

7.2.2 SYNTHÈSE DES EFFETS NON LÉTAUX CHEZ L'ANIMAL

Concentration (ppm)	Temps	Effets	Espèce	Références [Cotation de Klimisch]
30	30 minutes	NOEC	Souris mâle Swiss Webster	Kirkpatrick (2003) [Cotation 2]
100		LOEC		
200		Convulsions chez une souris		
350		RD ₅₀ à 340 ppm		

8. REVUE DES RESULTATS

8.1 EXTRAPOLATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES DE L'ANIMAL À L'HOMME

L'acrylate de n-butyle présente une toxicité après une exposition aiguë par inhalation, avec une LC₅₀ après 4 heures d'exposition chez le rat comprise entre 10,3 mg/L et 14,5 mg/L (1 960 ppm et 2 730 ppm). Des atteintes hépatiques et cardiaques (dilatation aiguë, hyperémie aiguë cardiaque) ont été rapportées (BASF 1979, 1980). L'acrylate de n-butyle est irritant pour la peau, le tractus respiratoire et les yeux, et montre une sensibilisation cutanée chez les animaux (OCDE 2002).

Peu de données sont disponibles concernant les expositions humaines à l'acrylate de n-butyle. Des cas de sensibilisation cutanée et d'irritation de la peau et des voies respiratoires ont été rapportés ainsi que des nausées et maux de tête.

Lorsqu'il est administré par voie orale chez les rats, l'acrylate de n-butyle est rapidement absorbé et métabolisé (75% éliminés sous formes de CO₂, environ 10% éliminés dans les urines et 2% dans les fèces). L'acrylate de n-butyle est en grande partie hydrolysé par une carboxyestérase en acide acrylique et butanol.

En raison de la potentielle survenue d'effets systémiques (atteinte hépatique et cardiaque) et en l'absence d'information additionnelle sur les effets ayant entraîné la mortalité observée, il a été décidé de retenir un facteur d'incertitude inter-espèce de 3 afin de prendre en compte ces potentiels effets systémiques.

8.2 SEUILS D'EFFETS LÉTAUX CHEZ L'HOMME

Les valeurs obtenues pour les CL₀₁ et CL₀₅ à partir des données individuelles de mortalité de l'étude de BASF (1980) sont les suivantes :

CL ₀₁ (ppm)		CL ₀₅ (ppm)	
Temps (min)		Temps (min)	
1	6 832	1	8 093
10	3 171	10	3 756
20	2 517	20	2 981
30	2 199	30	2 605
60	1 745	60	2 067
120	1 385	120	1 641
240	1 099	240	1 302
480	550	480	651

D'après la méthodologie européenne, aucun facteur intra-espèce n'est appliqué pour les SEL. Comme indiqué précédemment, un facteur inter-espèce de 3 est appliqué.

Compte tenu des connaissances, ces valeurs sont proposées pour la fixation des seuils des effets létaux en cas d'émission accidentelle d'acrylate de n-butyle :

TEMPS (min)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1	14 298	2 698
10	6 636	1 252
20	5 266	994
30	4 602	868
60	3 652	689
120	2 899	547
240	2 300	434
480	1 150	217

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1	12 070	2 277
10	5 602	1 057
20	4 447	839
30	3 885	733
60	3 083	582
120	2 447	462
240	1 942	366
480	971	183

$$Y = 4,024 \ln(\text{concentration}) - 30,51$$

8.3 SEUILS DES EFFETS IRREVERSIBLES

L'acrylate de n-butyle produit des effets irréversibles comme une opacification de la cornée dans les études de toxicité répétée mais ces effets n'ont pas été mis en évidence dans les études de toxicité aiguë.

Ainsi, il convient d'appliquer la méthodologie française pour calculer ces seuils irréversibles calculatoires (SEI_c). Compte tenu de l'action potentiellement systémiques (atteintes hépatiques et cardiaques) de l'acrylate de n-butyle, il est nécessaire d'appliquer un facteur 1/9 au tiers de la CL 1% : SEI_c = CL 1% x 1/27

TEMPS (min)	SEI _c	
	mg.m ⁻³	ppm
1	1 341	253
10	622	117
20	494	93
30	432	81
60	343	65
120	272	51
240	216	41
480	108	20

8.4 SEUILS DES EFFETS REVERSIBLES

Les seuils d'effets réversibles pour l'acrylate de n-butyle peuvent être calculés à partir des résultats de l'étude de Kirkpatrick, 2003. Dans cette étude réalisée chez des souris, les auteurs rapportent une concentration minimale induisant une diminution de la fréquence respiratoire (LOEC) de 100 ppm pour 30 minutes d'exposition. Il est donc proposé de retenir ce point de départ (POD) pour la détermination des seuils des effets réversibles en appliquant la loi de Haber avec « n » = 1 pour l'extrapolation aux durées d'exposition plus importantes, et « n » = 3 pour l'extrapolation aux plus courtes durées d'exposition.

Un facteur d'incertitude intra-espèce de 3 est utilisé pour prendre en compte la variabilité au sein de la population. Aucun facteur d'incertitude inter-espèce n'est retenu compte tenu du type d'effet observé (local).

Les seuils d'effets réversibles (SER) pour l'acrylate de n-butyle sont donc :

TEMPS (min)	SER	
	mg.m ⁻³	ppm
1	549	104
10	255	48
20	202	38
30	177	33
60	88	17
120	44	8
240	22	4
480	11	2

8.5 SEUIL DE PERCEPTION

L'AIHA (2016) propose un seuil olfactif de 0,10 ppm mais cette valeur a été déterminée sur la bases de références non disponibles.

9. CONCLUSION

◆ Seuils d'effets létaux

TEMPS (MIN)	SELS	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	14 298	2 698
10	6 636	1 252
20	5 266	994
30	4 602	868
60	3 652	689
120	2 899	547
240	2 300	434
480	1 150	217

TEMPS (min)	SPEL	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	12 070	2 277
10	5 602	1 057
20	4 447	839
30	3 885	733
60	3 083	582
120	2 447	462
240	1 942	366
480	971	183

$$Y = 5,185 \ln(\text{concentration}) - 41,11$$

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

◆ Seuils d'effets irréversibles

TEMPS (min)	SEI	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	1 341	253
10	622	117
20	494	93
30	432	81
60	343	65
120	272	51
240	216	41
480	108	20

SEIc : Seuil des effets irréversibles déterminé par méthode calculatoire

◆ Seuils d'effets réversibles

TEMPS (min)	SER	
	mg.m ⁻³	ppm
1*	549	104
10	255	48
20	202	38
30	177	33
60	88	17
120	44	8
240	22	4
480	11	2

◆ Seuil de perception

Le seuil olfactif proposé est de 0,10 ppm (0,53 mg.m⁻³).

* D'un point de vue toxicologique, il n'est pas pertinent de déterminer de valeur seuil pour un effet donné (léta, irréversible ou réversible) pour des durées d'exposition inférieures à 10 minutes. Ceci s'explique en raison de la physiologie respiratoire et les apnées réflexes mis en jeu en cas d'exposition à des substances irritantes par inhalation.

Ainsi, la valeur du seuil de toxicité aiguë pour une exposition d'une minute est purement une donnée mathématique calculée sans réelle valeur toxicologique.

10. REFERENCES

- AIHA (2016). "Odor Thresholds for Chemicals with Established Health Standards, 2nd Edition."
- BASF (1979). "Bericht über die bestimmung der akuten inhalationstoxizität LC 50 von n-butylacrylat bie 4stüdiger exposition an Sprague-Dawley-ratten (gefüttert)." BASF, Gewerbehygiene und Toxikologie.
- BASF (1979). " Unpublished studies (78/623). " Department of Toxicology, BASF AG.
- BASF (1980) - Study on the acute inhalation toxicity LC50 of Butyl Acrylate as a vapor in rats 4-hour exposure. Department of Toxicology, unpublished study, (78/623), Feb. 1, 1980
- Bhardwaj R, D. A., Finkel MS, Petsonk E, Hunt J, Beto RJ. (2012). "Chronic Pulmonary Dysfunction Following Acute inhalation of butyl acrylate" W V Med J. 108(6): 28-32.
- Engelhardt, G. and H. J. Klimisch (1983). "n-Butyl acrylate: Cytogenetic investigations in the bone marrow of Chinese hamsters and rats after 4-day inhalation." *Fundamental and Applied Toxicology* 3(6): 640-641.
- AIHA (2016) - Emergency Response Planning Guidelines (ERPG) and Workplace Environmental Exposure Levels, American Industrial Hygiene Association.
- Hambly, E. M. and D. S. Wilkinson (1978). "Some Atypical Forms of Eczema in Children." *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 105(4): 369-371.
- Kirkpatrick, D. T. (2003). " Airway irritation/respiratory depression (RD 50) study of butyl acrylate in albino mice." WIL Research Laboratories, Inc., Ashland, OH. WIL-496001: 74pp.
- Merkle, J. and H. J. Klimisch (1983). "n-Butyl acrylate: prenatal inhalation toxicity in the rat." *Fundam Appl Toxicol* 3(5): 443-447.
- NIOSH (2016) - Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH) - Value profile for n-Butyl acrylate. National Institute for Occupational Safety and Health.
- NRC (2007) - Interim Acute Exposure Guideline Levels for n-Butyl acrylate (CAS Reg. No. 141-32-2). *National Research Council*.
- Oberly, R. and M. F. Tansy (1985). "Lc50 Values for Rats Acutely Exposed to Vapors of Acrylic and Methacrylic-Acid Esters." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 16(6): 811-822.
- OECD (2002) - SIDS Initial Assessment Report For n-butyl acrylate, Organisation for Economic Co-operation and Development, Screening Information DataSet.
- Rapport, d. é. i. (1980). "Acute Toxicity Inhalation Butyl Acrylate."
- Reininghaus, W., et al. (1991). "Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats." *Food Chem Toxicol* 29(5): 329-339.
- Saillenfait, A. M., et al. (1999). "Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure." *Toxicol Sci* 48(2): 240-254.

Schwartz, B. S., et al. (1989). "Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors." *American Journal of Public Health* 79(5): 613-618.

Tuček, M., et al. (2002). "Effect of acrylate chemistry on human health." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 75(1): 67-72.

11. LISTE DES ANNEXES

Repère	Désignation	Nombre de pages
Annexe 1	Critères pour la cotation de Klimisch (1997)	1
Annexe 2	Sortie du logiciel Probit (BASF, 1980)	3

Annexe 1
Critères pour la cotation de Klimisch (1997)

Cotation	Catégorie de validité
1	Valide sans restriction
- 1a	- Etude BPL respectant les tests standardisés (OCDE, EC, EPA, FDA, etc.)
- 1b	- Comparable à des tests standardisés ("guidelines")
- 1c	- Protocole en accord avec méthode standardisée nationale (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d	- Protocole en accord avec d'autres méthodes standardisées scientifiquement acceptées, et suffisamment détaillé.
2	Valide avec restriction
- 2a	- Etude standardisée sans documentation détaillée
- 2b	- Etude standardisée avec restrictions acceptables
- 2c	- Comparable à une étude standardisée avec restrictions acceptables
- 2d	- Protocole en accord avec les méthodes standardisées nationales, avec restrictions acceptables
- 2e	- Etude bien documentée et en accord avec les principes scientifiques, acceptable pour l'évaluation
- 2f	- Méthode de calcul acceptée
- 2g	- Données provenant d'ouvrages de références et de collecte de données
3	Non valide
- 3a	- Document insuffisant pour l'évaluation
- 3b	- Déficiences méthodologiques significatives
- 3c	- Protocole inconcevable
4	Non évaluable
- 4a	- Résumé
- 4b	- Littérature secondaire
- 4c	- Référence originale non disponible
- 4d	- Référence originale dans un autre langage que le langage international
- 4e	- Documentation insuffisante pour l'évaluation

Annexe 2

Sortie du logiciel Probit (BASF, 1980)

Experimental toxicology - probit model: $\alpha + \beta \times \log(C) \sim N(0;1)$

[Download source datafile](#)

[Download outputted results](#)

Chemical : Acrylate de n-butyle

Species : Rats

Study reference : BASF, 1980

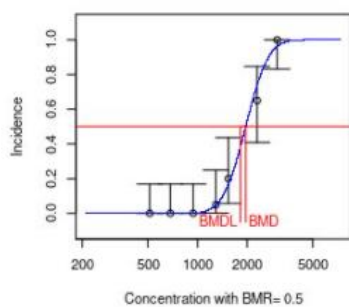
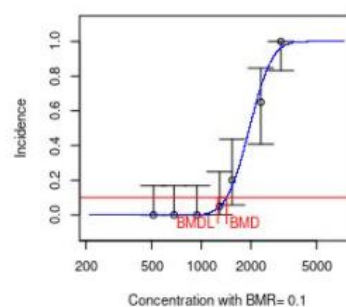
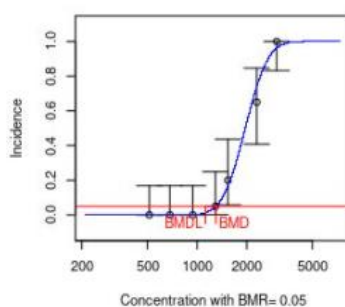
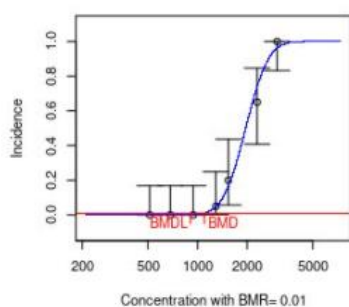
Data

#	Concentration	Subjects	Incidence
1	513	20	0
2	684	20	0
3	942	20	0
4	1292	20	1
5	1539	20	4
6	2299	20	13
7	3040	20	20

Convergence of Parameter Estimation= converged

Parameter Estimates:

Parameter	Estimate	Lower Conf. Limit	Upper Conf. Limit
slope (β)	4.024	3.035	5.191
intercept (α)	-30.51	-39.31	-23.04



Model fit :

Maximum Log Likelihood = -28.22

#	Scaled residuals
1	-0.000831
2	-0.0151
3	-0.179
4	0.0677
5	0.417
6	-0.914
7	0.897

Chi-square (χ^2) = 1.85

Goodness of Fit = 0.8695

Benchmark Dose Computation (Confidence Level = 0.95):

Benchmark Response	BMD	BMDL
0.01	1099	905.9
0.05	1302	1126
0.1	1425	1261
0.5	1960	1816

Benchmark Dose Extrapolation (Confidence Level = 0.95):

These results were obtained considering C^0T constant, with $n=3$ for durations shorter than in the data and $n=1$ for durations longer than in the data.

Benchmark Response	Duration	BMD	BMDL
0.01	1	6832	5630
0.01	10	3171	2613
0.01	20	2517	2074
0.01	30	2199	1812
0.01	60	1745	1438
0.01	120	1385	1141
0.01	240	1099	905.9
0.01	480	549.7	453
0.05	1	8093	6997
0.05	10	3756	3248
0.05	20	2981	2578
0.05	30	2605	2252
0.05	60	2067	1787
0.05	120	1641	1419
0.05	240	1302	1126
0.05	480	651.1	563
0.1	1	8857	7838
0.1	10	4111	3638
0.1	20	3263	2888
0.1	30	2851	2523
0.1	60	2263	2002
0.1	120	1796	1589
0.1	240	1425	1261
0.1	480	712.6	630.7
0.5	1	12180	11290
0.5	10	5653	5239
0.5	20	4487	4158
0.5	30	3920	3632
0.5	60	3111	2883
0.5	120	2469	2288
0.5	240	1960	1816
0.5	480	979.9	908