

**GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE
AV ADMINISTRATIV NORM FOR
DIETYLENGLYKOLDIMETYLETER**

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. STOFFETS IDENTITET: DIETYLENGLYKOLDIMETYLETER.....	3
2. GRENSEVERDIER.....	3
3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	3
4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER	4
4.1 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE	4
4.2 IRRITATIVE OG SENSIBILISERENDE EFFEKTER.....	5
4.3 EFFEKTER VED AKUTT EKSPONERING.....	6
4.4 EFFEKTER VED KORT- OG LANGTIDSEKSPONERING	6
4.4.1 <i>Inhalasjon</i>	6
4.4.2 <i>Oral</i>	6
4.5 GENTOKSISKE EFFEKTER.....	7
4.6 KARSINOGENE EFFEKTER	7
4.7 REPRODUKSJONSTOKSISITET.....	7
4.7.1 <i>Dyredata</i>	7
4.7.2 <i>Humandata</i>	9
4.8 KONKLUSJON	10
5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI.....	10
5.1 OPPLYSNINGER FRA KRITERIEDOKUMENTET	10
5.2 OPPLYSNINGER I PRODUKTREGISTERET	11
6. MÅLEDOKUMENTASJON.....	11
6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER	11
6.1 NIVÅ AV EKSPONERING	11
7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER.....	11
8. NY ADMINISTRATIV NORM.....	11
9. REFERANSER	11

Hvis ikke annet er nevnt, er grunnlagsdokumentet basert på MAK-dokumentasjon fra Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1994, og nyere publiserte artikler.

1. Stoffets identitet: Dietylenglykoldimetyleter

Synonymer: Diglykoldimetyleter, diglykolmetyleter, diglyme, dimetoksydietylenglykol, 2,2'-dimetoksydietyleter, dimetyldiglykol, (2-metoksyetyl)-eter, bis(2-metoksyetyl)eter, dimetylkarbitol, 2-(2-metoksyetoksy)-1-metoksyetan, dimetyldigol, 2,5,8-trioksanonan, 2,5,8-trioksynonan, DEGDME.

CAS-nr: 111-96-6
Einecs-nr: 203-924-4
Index-nr:
Elincs-nr:

2. Grenseverdier

Nåværende grenseverdi: Det finnes i dag ingen administrativ norm.

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2000	har ikke grenseverdi	
Sverige	AFS 2000:3	har ikke grenseverdi	
Finland	HTP-ARVOT 1998	har ikke grenseverdi	
Storbritannia	EH40/2000	har ikke grenseverdi	
Nederland	De Nationale MAC- lijst 1997-1998	5 ppm, 27 mg/m ³	
ACGIH	2000-lista	har ikke grenseverdi	
EU	Kommisjonsdirektiv 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC		
MAK	1999-lista	5 ppm, 28 mg/m ³ H	Pregnancy risk group: B ¹⁾

Note: 1) Currently available information indicates that a risk of damage to the embryo or foetus must be considered to be probable. Damage to the developing organism cannot be excluded when pregnant women are exposed, even when MAK and BAT values are observed

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylformel: C₆H₁₄O₃
Strukturformel: H₃C-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃
Molekylvekt: 134,17
Damptrykk: 2,3 hPa (mBar) (20 °C)
Kokepunkt: 155-165 °C

Smeltepunkt: -64 °C

Flammepunkt: 67,2-70 °C

Tetthet av væske: 0,95 g/ml (25 °C)

Løselighet: Løselig i vann, etanol, eter.

Omregningsfaktor: 1 ml/m³ (ppm) = 5,56 mg/m³

Dietylenglykoldimetyleter er en fargeløs væske med en mild smak av eter. Stoffet er et løsemiddel med høy flyktighet, men lav akutt toksisitet.

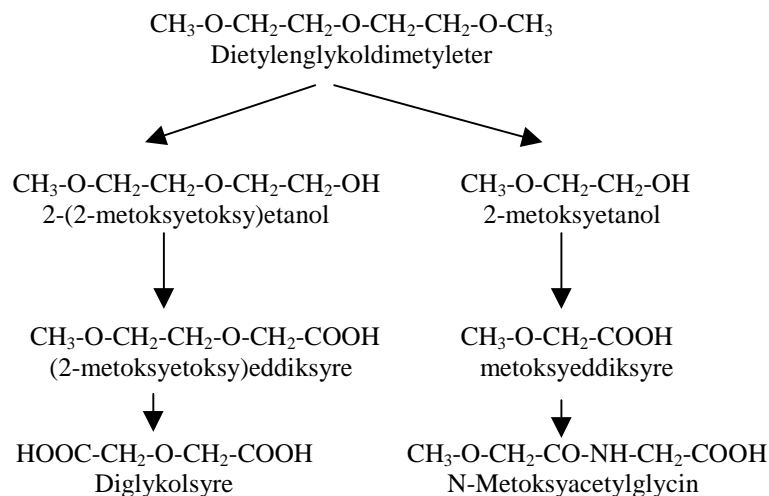
4. Toksikologiske data og helseeffekter

Dietylenglykoldimetyleter er ikke klassifisert av myndighetene.

4.1 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

Dokumentasjon på dermale og inhalatoriske absorpsjonshastigheter, er foreløpig ikke tilgjengelig. Ut ifra den lipofile strukturen til dietylenglykoldimetyleter er det grunn til å tro at den tas raskt opp over huden. I MAK-lista er stoffet gitt anmerkning om opptak gjennom huden.

Dietylenglykoldimetyleter metaboliseres via to stoffskifteveier. I studier på mus og rotter er det vist at 60-70 % av oralt tilført dietylenglykoldimetyleter metaboliseres til 2-(2-metoksyetoksy)etanol, som videre oksideres til (2-metoksyetoksy)eddiksyre (se figur 1). En mindre andel absorbert dietylenglykoldimetyleter blir omdannet til 2-metoksyetanol som videre metaboliseres av alkohol dehydrogenase til metoksyeddiksyre (Daniel *et al.* 1991; Cheever *et al.* 1988). Diglykolsyre er også blitt påvist som en metabolitt av dietylenglykoldimetyleter i rotte (Richards *et al.* 1993). Dietylenglykoldimetyleter og dets metabolitter skilles primært ut i urinen; opptil 90 % av oralt tilført dose (Cheever *et al.* 1988). Ved oral administrering til rotter er det vist at 77-83 % av dosen blir utskilt via urin i løpet av det første døgnet, mens 86-90 % er skilt ut etter fire døgn.



Figur 1: Metabolismen av dietylenglykoldimetyleter.

Daniel *et al.* (1991) testet en embryotoksisk oral dose av dietylenglykoldimetyler på 3,73 mmol/kg kroppsvekt (500 mg/kg) administrert på den 11. dagen av gestasjonen til drektige CD-1 mus. I denne studien ble dietylenglykoldimetyler hovedsakelig metabolisert ved O-demetylering til 2-(2-metoksyetoksy)eddiksyre med etterfølgende oksidasjon til (2-metoksyetoksy)eddiksyre. Utskillelse av denne metabolitten skjer via urin, og etter 48 timer er 63 % av dosen skilt ut. En mindre prosentandel av den administrerte dosen ble metabolisert via den sentrale eterbindingen, med dannelse av 2-metoksyetanol, som videre ble metabolisert av alkohol dehydrogenase til metoksyeddiksyre, et potent utviklingshemmende toksisk stoff. Undersøkelser av urin etter 48 timer viste at metoksyeddiksyre utgjorde 28 % av administrert dose. Ikke-metabolisert dietylenglykoldimetyler og metoksyeddiksyre ble funnet i embryoene fra disse dyrene. Embryoene som ble hentet ut etter 6 timer, viste påvisbare nivåer av metoksyeddiksyre. Teratogene effekter av dietylenglykoldimetyler skyldes trolig metoksyeddiksyre. Metabolismen kan skje enten embryonalt eller i morens lever, og metoksyeddiksyre blir deretter distribuert til embryonalt vev. Metoksyeddiksyre har en mye lengre halveringsstid i mennesker enn i gnagere, med en potensiell høyere risiko i mennesker fordi den kan bioakkumuleres etter gjentatt eksponering.

Daniel og medarbeidere fant fordelingen mellom de to metabolismeveiene i rotter. Toraason *et al.* (1996) forsøkte å relatere disse rottestudiene til menneskers måte å metabolisere glykoletere. Forskningsgruppen ønsket å finne sammenhengen mellom metabolismen av dietylenglykoldimetyler i hepatocytter (leverceller) fra rotte og mikrosomer fra mennesker. Dietylenglykoldimetyler er forbundet med økt forekomst av spontanaborter hos kvinner ansatt i computer chip industrien. Dietylenglykoldimetylers toksisitet blir tilskrevet dens metabolitt metoksyeddiksyre dannet fra 2-metoksyetanol. Metoksyeddiksyre blir dannet ved at den indre eterbindingen i dietylenglykoldimetyler blir kløyvd. Denne kløyvinga blir utført i cytokrom-P₄₅₀-isozymer.

Metabolismen av dietylenglykoldimetyler i hepatocytter fra Sprague-Dawley rotter og i hepatiske mikrosomer fra rotter og mennesker bekrefter at dannelsen av metoksyetanol er hovedårsaken til toksisiteten av dietylenglykoldimetyler. I urin og i hepatocytter fant Toraason *et al.* (1996) omtrent de samme metabolittene fra dietylenglykoldimetyler. Kløyvinga av dietylenglykoldimetyler til metoksyetanol var sammenlignbare i mikrosomer fra rotter og mennesker, men mikrosomer fra mennesker var mer effektive i kløyving av dietylenglykoldimetyler enn mikrosomer fra rotter. I *in vitro* modeller var CYP_{2E1}-P₄₅₀ isozym sterkt involvert i omdanningen av dietylenglykoldimetyler til metoksyetanol både i humane celler og rotteceller. Forbehandling av rotter med dietylenglykoldimetyler økte dannelsen av metoksyetanol. Forfatterne konkluderte med at kronisk eksponering for dietylenglykoldimetyler kan øke kløyvinga av dietylenglykoldimetyler til metoksyetanol i eksponerte arbeidstakere.

Glykoletere tas lett opp over hud og kan derfor gi risiko ved hudeksponering.

4.2 Irritative og sensibiliserende effekter

Jolanki *et al.* undersøkte i 1996 22 arbeidere for arbeidsrelatert kontaktdermatitt ved en skifabrikk og fant 8 tilfeller. Seks arbeidstakere var sensitive til epoksyforbindelser, en til kobolt i glass-fiber forsterkninger, og en til formaldehyd i ureaformaldehydlim og lakk. Fire arbeidstakere hadde irritativ kontaktdermatitt fra epoksyforbindelser, lakk, sandstøv eller

glassfiberstøv. Fire hadde kontaktallergi fra et nytt sensibiliserende stoff, nemlig dietylenglykoldimetyleter, i en reaktiv fortynningsvæske.

4.3 Effekter ved akutt eksponering

I en inhalasjonsstudie (10 mg dietylenglykoldimetyleter/l, 7 timer) overlevde alle rottene uten at dyrene ble skadet. Den orale toksisiteten til dietylenglykoldimetyleter er lav. Det har vært rapportert om en LD₅₀-verdi på 4760 mg/kg kroppsvekt for rotter, mens den for hunnmus ligger på 2978 mg/kg kroppsvekt (Plasterer, 1988).

4.4 Effekter ved kort- og langtidseksponering

4.4.1 Inhalasjon

Lee *et al.* (1989) har publisert et inhalasjonsstudie med 20 CD-rotter. Rottene ble eksponert for 0, 110, 370 eller 1100 ppm dietylenglykoldimetyleter, 6 timer/dag, 5 dager i uken, i 2 uker. Hos dyrene som ble utsatt for de høyeste dosene ble det vist effekter på blod, benmarg, thymus (brissel) og milt. Alle doser førte til nedsatt kroppsvekt. Hos hannrotter førte selv den laveste dosen til testikkelforandringer og forstyrret spermatogenese. Effekten på spermatogenesen var reversibel for de laveste dosene, men var ikke reversibel ved eksponering for 1100 ppm.

Den siste publiserte inhalasjonsstudien utført med dietylenglykoldimetyleter er av Valentine *et al* fra 1999. For å bestemme inhalasjonstoksisiteten til dietylenglykoldimetyleter ble grupper av 20 hann- og 10 hunnrotter eksponert kun via nese i 6 timer/dag, 5 dager/uke i 2 uker med enten 0 (kontroll), 110, 370 eller 1100 ppm dietylenglykoldimetyleter. For å sammenligne potensgraden ble 2-metoksyetanol også testet ved 300 ppm som en positiv kontroll. Rottene ble avlivet enten rett etter eksponering, eller etter en 14, 42 eller 84 dager rekonvalesens (kun hanner etter 42 og 84 dager). Parametrene som ble undersøkt inkluderte observasjon av levende dyr og kroppsvekt, klinisk patologi og histopatologi med organvekt. I den høyeste dosen testet på hunnrotter, ble det observert hematologiske effekter. Den mest utpregede effekten sett i alle testgrupper hos hannrotter var cellulær ødeleggelse av testiklene, sædblæra (vesicula seminalis), bitestiklene (epididymus) og prostata. Alvorlighetsgraden av disse effektene økte med konsentrasjon, men etter 84 dager etter endt eksponering ble forsøksdyrene delvis eller helt friske. Endringer i det hematopoetiske system ble funnet hos begge kjønn og involverte beinmargen, milt, thymus, hvite- (leukocytter) og røde- (erytrocytter) blodlegemer. Effekten dietylenglykoldimetyleter har på testikler er mindre fremtredende enn samme effekt sett etter eksponering for 2-metoksyetanol. NOEL for gjentatt inhalasjonseksponering for dietylenglykoldimetyleter i hunnrotter er satt til 370 ppm. Alle konsentrasjonene som ble testet, ga effekter på reproduksjonssystemet til hannrotter og det kunne derfor ikke settes en NOAEL.

4.4.2 Oral

I et studie publisert av Nagano og medarbeidere (1984) fikk hannmus tilført 2 % dietylenglykoldimetyleter i drikkevannet i 25 dager. Det ble ikke observert endringer i kroppsvekt, blodsammensetning, testikkel- og sædblærevekt. Plasterer og medarbeidere (1985) gjorde et forsøk på 50 drektige hunnmus for å finne maksimal tolererbar dose (MTD) dvs. dosen hvor 10 % av de eksponerte musene døde. Følgende dosenivåer ble testet: 335, 670, 1340, 2680

eller 5360 mg/kg kroppsvekt daglig i 8 dager. Det ble konkludert med en MTD på 2000 mg/kg kroppsvekt, der maternell dødelighet var signifikant. Det ble videre bestemt en LD₅₀-verdi på 2978,7 mg dietylenglykoldimetyleter/kg kroppsvekt.

4.5 Gentoksiske effekter

Flertallet av publiserte mutagenitetstester viser ingen gentoksiske effekt av dietylenglykoldimetyleter. Flere Ames-tester har ikke kunnet vise at dietylenglykoldimetyleter er gentoksiske. Forbindelsen ga heller ingen effekt da den ble testet for UDS (unscheduled DNA synthesis) i embryofibroblaster fra mennesker. Det har vært gjort flere *in vivo*-tester for å kartlegge det gentoksiske potensialet til dietylenglykoldimetyleter, men effekter er sett først ved konsentrasjoner som fører til omfattende generell toksisitet (McGregor *et al.* 1983; Mortelmans *et al.* 1986).

McGregor *et al.* (1983) utførte et kromosomaberrasjonstudie med 2-metoksyetanol og dietylenglykoldimetyleter på 10 hann- og 10 hunnrotter med følgende doser gitt ved inhalasjon: 250 eller 1000 ppm, 7 timer/dag i 1 til 5 dager. Det ble ikke observert kromosomaberrasjon i benmargcellene. I samme studie viste en "Dominant Lethal Test" at fertiliteten til hannrotter ble påvirket i meiosefasen. Drektighetsfrekvensen var kraftig redusert og preimplantasjonstapene var store. I tillegg ble det påvist postimplantasjonstap. Det ble også påvist økt grad av unormale sædceller hos mus.

4.6 Karsinogene effekter

Det ble ikke funnet undersøkelser som har vært gjort for å se på dietylenglykoldimetyleters karsinogene effekt.

4.7 Reproduksjonstoksisitet

4.7.1 Dyredata

Ref.	Art	Dose	Adm.vei	Effekt
Driscoll <i>et al.</i> 1998	drektige Crk: CD BR rotter	0 (kontroll), 25, 100 eller 400 ppm, 6t/d, dag 7-16 i drektighetsperioden. Positiv kontroll med 25 ppm metoksyetanol	Inhalasjon	Dag en i drektigheten(D) ble bestemt fra den dagen kopulasjonspluggen ble oppdaget. Alle rottene ble avlivet på dag 21D og fosteret ble undersøkt. Maternell toksisitet viste seg som nedsatt næringsinntak ved 400 ppm og økt levervekt ved 100 ppm. Ved 400 ppm var det ingen levende fostre. Misdannelser hos fosteret var sett fra 100 og ned til 25 ppm. NOEL for morrotta ble satt til 25 ppm, men ingen NOEL for fosteret kunne bestemmes.
Hardin, 1983; McGregor <i>et al.</i> 1983	10 hannrotter	Eksponering for 250 eller 1000 ppm, 7 timer/dag i 5 dager. Deretter ble dyrene parret	Inhalasjon	Fertiliteten var ikke påvirket i 250 ppm-gruppen. I 1000 ppm-gruppen ble den mannlige forplantningskapasiteten nedsatt 3 til 8 uker etter eksponering. 10 uker etter eksponering var denne effekten ikke lenger

		med ubehandlede hunner.		tilstede.
Lee <i>et al.</i> 1989	20 CD-hannrotter	0, 110, 370 eller 1100 ppm, 6 timer/dag, 5 dager/uke i 2 uker.	Inhalasjon	Dyrene fikk redusert kroppsvekt. For eksponering for 110 ppm og oppover ble det påvist effekter på spermatogenesisen. Ved eksponering for den høyeste konsentrasjonen ble det også registrert testikkelatrofi. Effekten var reversibel ved lav eksponering.
McGregor <i>et al.</i> 1983	10 B6C3F1-hannmus	250 eller 1000 ppm, 7 timer/dag i 4 dager.	Inhalasjon	Den høyeste konsentrasjonen førte til øket frekvens av unormale sædceller. Denne konsentrasjonen førte imidlertid også til at 4 av de 10 dyrene døde på den fjerde dagen.
Cheever <i>et al.</i> 1989b; 1985	5 Sprague-Dawley-hannrotter	684 mg/kg kroppsvekt i drikkevannet daglig i 20 dager	Oralt	Etter 6-8 behandlinger ble spermatogenesisen påvirket. Fra 12. behandlingsdag og til 8 uker etter endt behandling var testikkelvekten redusert.
Nagano <i>et al.</i> 1984	4 JCL-ICR hannmus	2% i drikkevannet daglig i 25 dager.	Oralt	Ingen endring i testikkel- eller sædblærevekt.
Price <i>et al.</i> 1988; Schwetz <i>et al.</i> 1992	Kaniner	0, 25, 50, 100 eller 175 mg/kg kroppsvekt daglig fra 6. til 19. svangerskapsdag.	Oralt	Embryo- og fetotoksiske effekter ble registrert fra 50 mg/kg, mens toksisk effekt på moren ble observert fra 175 mg/kg i form av forhøyet mortalitet (15% mot 4% i kontrollen). Det ble registrert forhøyet prenatal mortalitet, lett redusert føtal kroppsvekt og misdannelser (sammenvokste ribben og hydronefroser).
Price <i>et al.</i> 1985; 1987	CD1-Hunnmus	0, 62.5, 125, 250 eller 500 mg/kg kroppsvekt daglig fra dag 6 til dag 15 av svangerskapet.	Oralt (sondeforing)	Ingen toksiske effekter på moren. Fra 125 mg/kg ble det registrert nedsatt fetusvekt og fra 250 mg/kg økning i antall resorpsjoner og misdannelser (hovedsakelig skjelettforandringer og anencephali).
Hardin <i>et al.</i> 1986; 1987	CD1 Mus	Enkeltdose på 537 mg/kg kroppsvekt gitt 11. dag i svangerskapet.	Oralt	Ingen toksisitet hos moren. Fostrene ble undersøkt på den 19. dagen av svangerskapet. 81 av 201 fostre hadde misdannelser i lemmene. Denne misdannelsen fantes ikke blant kontrollene.
Hardin <i>en al.</i> 1987; Plasterer <i>et al.</i> 1985	50 CD1 hunnmus	Daglige doser på 3000 mg/kg kroppsvekt fra dag 6 til dag 13 av svangerskapet.	Oralt	100% av fostrene døde samtidig som mortaliteten blant mødrene var høy (41%).

Flere studier har undersøkt en eventuell teratogen effekt av hovedmetabolitten til dietylenglykoldimetyleter, 2-metoksyetoksy-etanol, hos kaniner (Scortichini *et al.* 1986; John *et al.* 1985) og rotter (Hardin, 1985; 1986). Stoffet hadde ingen effekt i noen av disse studiene. Det

har imidlertid vært vist at metabolittene 2-metoksyetanol og metoksyeddiksyre har teratogen virkning.

Kimmel (1996) publiserte en oversiktsartikkel der han hadde sett på reproduksjons- og utviklings-toksisitetsegenskaper ved flere metyl- og etyletere av dietylen- og trietylenglykoler. Utviklingstoksiske effekter omtalt i diverse artikler var prenatal mortalitet, redusert fostervekt og mange typer misdannelser. Effektene ble som oftest observert ved doser like ved eller under doser som gir maternell toksisitet. Kaniner ble funnet å være mer sensitive for glykoletere enn andre gnagere, både for maternell- og utviklingstoksisitet. Reproduksjonseffekter inkluderer forandring i testiklenes morfologi, redusert fertilitet og avkommets vekt.

4.7.2 Humandata

To epidemiologiske undersøkelser er blitt gjennomført ved University of California Davis (1992) og ett ved John Hopkins University (1993) for å undersøke sammenhengen mellom spontanaborter og prematur fødsel med yrkeseksponering for dietylenglykoldimetyleter (0,22-1,11 mg/m³ eller 0,04-0,2 ppm, 8 timer/dag, 2-10 år) ved produksjon av halvledere. Disse rapportene er unntatt offentlighet, og tallene er derfor hentet fra MAK dokumentet. Antall spontanaborter blant eksponerte kvinner lå på 30 %, mens den var på 11 % blant ikke-eksponerte. Kvinnene i halvlederproduksjonen ble i tillegg eksponert for andre kjemikalier.

Det ble publisert tre nye studier i 1996 vedrørende økt forekomst av spontanabort hos kvinnelige arbeidstakere i produksjon av halvledere. Gray *et al.* (1996) og Correa *et al.* (1996) utførte et retrospektivt reproduksjonsstudie blant kvinnelige og mannlige arbeidstakere samt konene til de mannlige ansatte som arbeidet i to fabrikker der halvledere ble produsert. De så på spontanabort hos kvinnelige arbeidstakere og subfertilitet (i.e. det tar mer enn ett år med ubeskyttet samleie før befruktning skjer). Dataene ble samlet inn over en 9-års periode fra 1980-1989. Reproduksjons- og arbeidstakerkartleggingen ble gjort ved at arbeidstakere og deres koner ble intervjuet. Den potensielle glykoletereksponeringen kunne finne sted når kjemikaliene ble blandet og i fotorommet. Tre eksponeringsnivåer ble definert: Høy, middels eller ingen bruk av glykoletere. I 581 graviditeter av kvinnelige arbeidstakere, var spontanabortraten 33,3 % i den høyest eksponerte gruppa, 18,9 % med middels eksponering og 14,8 % med ingen eksponering. tallene var statistisk signifikante. Når laveste eksponeringsgruppe ble satt som referansegruppe ble følgende relative risiker beregnet: 2,8 (95% CI 1,4-5,6) for høyest eksponert gruppe og 1,4 (95 % CI 0,8-2,6) for middels eksponert gruppe. Det ble ikke observert noen effekt av paternell glykoleter eksponering mhp. spontanaborter i 589 graviditeter, men dataene peker i retning av forsinket graviditet (OR 3,9 (Gray *et al.* 1996), 4,6 (Correa *et al.* 1996) med mer enn 1 år (hhv. 95 % CI 1,4-11,4 og 95 % CI 1,6-13,3).

Lamm *et al.* (1996) publiserte en artikkel der de sammenlignet universitetsstudiene (UC Davis og John Hopkins Univ.). I disse artiklene ble det funnet enn økt risiko av spontanaborter assosiert med eksponering for dietylenglykoldimetyleter under arbeid med fotolitografi og fotoresistente kjemikalier i første del av svangerskapet. De konkluderte med at denne økte risikoen for spontanaborter ikke kunne tilskrives kun ett kjemikalie.

Swan og Forest (1996) publiserte samme år en artikkel der de sammenlignet populasjoner og design av universitetsstudiene fra UC Davis og John Hopkins, samt betydning og konsekvens av disse funnene. Selv om disse studiene er forskjellige i design og populasjon, er det en stor overvekt av konsekventhet og overbevisning i de positive sammenhengene mellom glykoletere

og spontanaborter. Sammenhengen mellom glykoletere og spontanaborter øker med sannsynligheten av eksponering. Fekundabiliteten var ikke videre studert og funnene ved dette endepunktet er ikke gitt. Glykoletereksponering kunne ikke skilles analytisk fra eksponeringen for andre fotoresistent kjemikalier. Forfatterne konkluderer med at den mest sannsynlige årsak til økt reproduksjonsrisiko identifisert hos arbeidere i denne type industri er glykoletere fordi flere av glykoleterne har kjente reproduksjonstoksiske egenskaper.

Den siste artikkel om spontanaborter i halvlederproduksjon ble publisert av Elliott *et al.* i 1999. Utgangspunktet var å se om de fant samme sammenheng mellom bruk av glykoletere og spontanaborter i britisk halvlederindustri slik det var dokumentert i flere amerikanske studier. Det ble utført en "nested case-control" studie basert på 2207 kvinner som hadde arbeidet ved ett av åtte produksjonssteder i en 5 års retrospektiv tidsramme. Studien ble etablert med 36 tilfeller med 80 tilhørende referanser. Elliott og medarbeidere fant ingen sammenheng mellom spontanaborter og eksponering for glykoletere. Denne studien har en del større svakheter. Den hadde for liten populasjon til å gi statistisk signifikans, ei heller klarte de i seleksjonsprosessen å velge ut representative eksponerte arbeidstakere (arbeidstakere som ble matchet med casene, hadde sitt arbeid utenfor høy-risiko arbeidsområdene). Kvinner som allerede hadde spontanabortert ble tatt ut av studien, men det er kjent at kvinner som har spontanabortert tidligere vil ha en høyere risiko for å spontanabortere igjen, og kunne derfor være den mest sensitive gruppen for glykol eksponering.

4.8 Konklusjon

Den toksiske metabolitten av dimetylglykoldimetyleter er 2-metoksyeddiksyre. Det har vært forsøkt å lage modeller for å forutsi glykoleters utviklings og fertilitets potensiale, og modellene blir ofte sammenlignet med dietylenglykoldimetyleter fordi metabolismen av denne er kjent og godt undersøkt. (Cicolella, 1997; Figa-Talamanca, 1989; Catalano, 1997; Aerts, 1997; Williams og Ryan, 1997).

Den kritiske effekt etter eksponering for dietylenglykoldimetyleter synes å være utviklingstoksisitet. I Valentine *et al.* (1999) sin inhalasjonsstudie ble det funnet effekter hos hannrottene ved 110 ppm. Disse effektene var cellulær ødeleggelse av testiklene, sædblære (vesicula seminalis), bitestiklene (epididymus) og prostata. NOEL for hannrotter er derfor lavere enn 110 ppm. Hos hunnrottene i samme studien ble det funnet en NOEL på 370 ppm. Drektige hunnrotter synes å være mer utsatt for reproduksjonsskadelige effekter. I studien fra Driscoll *et al.* (1998) ble maternell NOAEL funnet å være 25 ppm. Misdannelser på fosteret ble observert helt ned til den laveste dose testet (25 ppm). Reproduksjonsskadelige effekter har også vært rapportert hos mennesker og epidemiologiske studier viser at spontanaborter er relatert til glykoletere. Fra rapporter og refererte epidemiologiske studier, er det vist en forhøyet frekvens av spontanaborter blant kvinnelige arbeidere i halvlederproduksjon sammenlignet med referanser.

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Det foreligger ingen opplysninger om bruksområdet for dietylenglykoldimetyleter.

5.2 Opplysninger i Produktregisteret

Dietylenglykoldimetyleter er ikke registrert i Produktregisteret (1998) og inngår derfor ikke i produkter som er registreringspliktige i Produktregisteret. Det foreligger følgelig ingen opplysninger om hvilke typer produkter stoffet eventuelt inngår i og ingen opplysninger om bransjeanvendelse fra registeret.

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle- og analysemetoder

Prøvetaking på kullrør, analyse med gaskromatografi, metode N 1403

6.1 Nivå av eksponering

Vi har ikke måledata på dietylenglykoldimetyleter.

7. Eventuelle erstatningsstoffer

Erstatningsstoffer er ikke kjent.

8. Ny administrativ norm

Fastsettelse av administrativ norm ble utsatt til en senere revisjon. På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble anmerkningen Rep 3 fastsatt for dietylenglykoldimetyleter.

9. Referanser

Aerts, M., Declerck, L. Molenberghs, G. Likelihood misspecification and same dose determination for clustered binary data. *Environmetrics* 8 (1997) 643-627).

Catalano, P.J. Bivariate modelling of clustered continuous and ordered categorial outcomes. *Stat Med* 16 (1997) 883-900.

Cheever, K.L., Richards, D.E., Weigel, W.W., Lal J.B., Dinsmore, A.M., Daniel, F.B. Metabolism of bis(2-methoxyethyl)ether in the adult male rat: Evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicol Appl Pharmacol* 94 (1988) 150-159.

Cheever, K.L., Weigel, W.W., Richards, D.E., Lal, J.B., Plotnick, H.B. Testicular effects of bis(2-mehoxyethyl)ether in the adult male rat. *Toxicol Ind Health* 5 (1989 b) 1099-1199.

Cheever, K.L., Weigel, W.W., Richards, D.E., Lal, J.B., Plotnick, H.B. Testicular effects of bis(2-methoxyethyl)ether in the adult male rat: Equimolar dose comparison with 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol. *Toxicologist* 5 (1985) 140.

Cicolella, A. Evaluation of risks of glycol ethers for the reproductive health. *Sante Publique* 9 (1997) 157-83 (fransk)

Correa, A., Gray, R.H., Cohen, R., Rothman, N., Shah, F., Secat, H., Corn, M. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am Journal of epi* 143 (1996) 707-717.

Daniel, G.B., Cheever, K.L., Begley, K.B., Richards, D.E., Weigel W.W., Eisenmann, C.J. Bis(2-methoxyethyl)ether: Metabolism and embryonic disposition of a developmental toxicant in the pregnant CD-1 mouse. *Fundam Appl Toxicol* 16 (1991) 567-575.

Driscoll, C.D., Valentine, R., Staples, R.E., Chromey, N.C., Kennedy, G.L. Jr. Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 21 (1998) 119-136.

Elliott, R.C., Jones, J.R., McElvenny, D.M., Pennington, M.,J., Northage, C., Clegg, T.A., Clarke, S.D., Hodgson, J.,T., Osman, J. Spontaneous abortion in the British semiconductor industry: an HSE investigation. *Am Journal Ind med* 36 (1999) 557-572.

Figa-Talamanca, I. Limits of exposure in the prevention of damage of reproduction and operational proposal. *G Ital Med Lav Ergon* 20 (1998) 5-9 (italiensk).

Gray, R.H., Correa, A., Hakim, R., Cohen, R., Corn, M., Shah, F., Rothman, N., Hou, W., Secat, H. Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occupational Hygiene* 2 (1996) 331-338.

Hardin, B.D. Reproductive toxicity of the glycol ethers. *Toxicology* 27 (1983) 91-102.

Hardin, B.D., Eisenmann, C.J. Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the mouse. *Teratology* 33 (1986) 85C.

Hardin, B.D., Eisenmann, C.J. Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD1 mouse. *Teratology* 35 (1987) 321-328.

Hardin, B.D., Goad, P.T., Burg, J.R. Developmental toxicity of diethylene glycol monomethyl ether (diEGME). *Fundam Appl Toxicol* 6 (1986) 430-439.

Hardin, B.D., Goad, P.T., Burg, J.R. Teratogenicity of diethylene glycol monomethyl ether in the rat. *Teratology* (1985) 54A.

Hardin, B.D., Shuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazelden, K.P., McKenzie, K.M., Piccirillo, V.J., Smith, K.N. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 7 (1987) 29-48.

John, J.A., Scortichini, B.H., Jeffries, T.K., Berdasco, N.M., Quast, J.F. Diethylglycolmonoethylether: dermal teratology study in rabbits, Report to chemical

manufacturers association, Washington D.C. In: ECETOC Technical Report nr. 17 (1985) Brussels.

Jolanki, R., Tarvainen, K., Tatar, T., Estlander, T., Henriks-Eckerman, M.L., Mustakallio, K.K., Kanerva, L. Occupational dermatoses from exposure to epoxy resin compounds in a ski factory. *Contact Dermatitis* 34 (6) (1996) 390-396.

Kimmel, C.A.: Reproductive and developmental effects of diethylene and triethylene glycol (methyl-, ethyl-) ethers. *Occupational Hygiene* 2 (1996) 131-151.

Lamm, S.H., Kutcher, J.S., Morris, C.B. Spontaneous abortions and glycol ethers used in the semiconductor industry: an epidemiologic review. *Occupational Hygiene* 2 (1996) 339-354.

Lee, K.P., Kinney, L.A., Valentine, R. Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl)ether and 2-methoxyethanol in rats. *Toxicology* 59 (1989) 239-258.

McGregor, D.B., Willins, M.J., McDonald, P., Homstrøm, M., McDonald, D., Niemeier, R.W. Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 70 (1983) 303-316.

Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B., Zeiger, E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8 Suppl 7 (1986) 1-119.

Nagano, K.E., Nakayama, E., Oobayashi, H., Nishizawa, T., Okuda, H., Yamazaki, K. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Perspect* 57 (1984) 75-84.

Plasterer, M.R., Bradshaw, W.S., Booth, G.M., Carter, M.W., Shuler, R.L., Hardin, B.D. Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse; naphthalene, *p*-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *J Toxicol Environ Health* 15 (1985) 25-38.

Price, C.J., George, J.D., Marr, M.C., Kimmel, C.A. Teratogenicity of diethylene glycol dimethyl ether (DYME) in mice. *Teratology* 31 (1985) 57 A.

Price, C.J., George, J.D., Marr, M.C., Morrissey, R.E., Schwetz, B.A., Kimmel, C.A. Developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether (diEGdiMe) in New Zealand White rabbits. *Teratology* 37 (1988) 483.

Price, C.J., Kimmel, C.A., George, J.D., Marr, M.C. The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundam Appl Toxicol* 8 (1987) 115-126.

Richards, D.E., Begley, K.B., DeBord, D.G., Cheever, K.L., Weigel, W.W., Tirmenstein, M.A., Savage, R.E.Jr. Comparative metabolism of bis(2-methoxyethyl)ether in isolated fat hepatocytes and the intact rat: effects of ethanol on in vitro metabolism. *Arch Toxicol* 67 (1993) 531-537.

Schwetz, B.A., Price, C.J., George, J.D., Kimmel, C.A., Morrissey, R.E., Marr, M.C. The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 19 (1992) 238-245.

Scortichini, B.H., John-Greene, J.A., Quast, J.F., Rao, K.S. Teratologic evaluation of dermally applied diethylene glycol monomethyl ether in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 7 (1986) 68-75.

Swan, S.H. og Forest, W. Reproductive risks of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing. *Occ Hyg* 2 (1996) 373-385.

Toraason, M., Richards, D.E., Trimenstein, M.A. Metabolism of Diglyme by rat hepatocytes and human microsomes. *Occ Hyg* 2 (1996) 33-43.

Valentine, R., O'Neill, A.J., Lee, K.P., Kennedy, G.L. Jr. Subchronic inhalation toxicity of diglyme. *Food Chem Toxicol* 37 (1999) 75-86.

Williams, P.L., Ryan, L.M. Dose-response models for developmental toxicology. *Handbook of developmental toxicology* 1997 635-66.