Arbeidstilsynet

# Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

## 2- metoksyetanol ($C_3H_8O_2$)
## og
## 2-metoksyetylacetat ($C_5H_{10}O_3$)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for 2-metoksyetanol ($C_3H_8O_2$) og 2-metoksyetylacetat ($C_5H_{10}O_3$).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet
Statens hus, 7468 Trondheim
Tlf: 73 19 97 00
Utgitt dato: 12. desember 2011
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no
ISBN-nummer:
Foto forside:
Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for 2-metoksyetanol ($C_3H_8O_2$) og 2-metoksyetylacetat ($C_5H_{10}O_3$).

# Innhold


**Innhold** 3

**Innledning** 5

**1. Stoffets identitet** 5

**2. Grenseverdier** 6

**2.1. Nåværende administrative norm** 6

**2.2. Grenseverdier for EU** 6

**2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner** 6

**2.4. Stoffets klassifisering** 8

**2.5. Biologisk grenseverdi (BLV)** 8

**3. Fysikalske og kjemiske data** 9

**4. Toksikologiske data og helseeffekter** 10

**4.1. Opptak, metabolisme og utskillelse** 10

**4.2. Biologisk overvåkning** 11

**4.3. Mekanismestudier** 12

**4.4. Toksiske effekter** 12

**4.5. Anbefalinger fra SCOEL** 19

**4.6. TEAN kommentar** 22

**5. Bruk og eksponering** 22

**5.1. Forekomst/bruk** 22

**5.2. Opplysning fra Produktregistret** 23

**5.3. Eksponering og måledokumentasjon** 23

5.3.1 EXPO- data 23

5.3.2. Prøvetakings- og analysemetode 25

**6. Vurdering** 25

**7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm** 26

**8. Ny administrativ norm** 26

**9. Referanser** 27

**10. Vedlegg** 30

# Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.

# Innledning

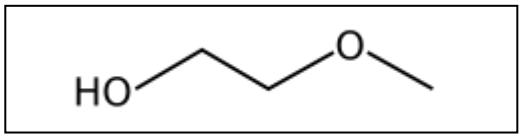
Dette grunnlagsdokumentet er basert på SCOEL dokument utarbeidet i 2007. I tilegg er dokumentet basert på et kriteriedokument (Johanson, 1999, 2000) et etterfølgende konsensus dokument fra den "Swedish Criteria Group for Occupational Standards (Montelius, 2000), oppdatert med flere nyere publikasjoner som dekker perioden 1999- 2004.

# 1. Stoffets identitet

2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat og dets molekylformler, synonymer av stoffenes navn, stoffenes identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1 og 2. Strukturformel er vist i Figur 1 og 2 av henholdsvis 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat.

**Tabell 1.** Stoffets navn og identitet, 2-metoksyetanol.

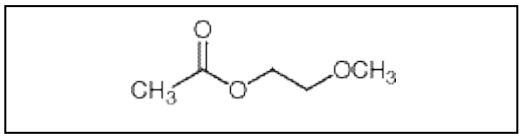
| | |
|---|---|
| **Navn** | 2-metoksyetanol |
| **Synonymer** | Etylenglykol, monometyleter (EGME), metylglykol |
| **CAS-nr.** | 109-86-4 |
| **INDEKS-nr.** | 603-011-00-4 |




**Figur 1.** Strukturformel av 2-metoksyetanol.

**Tabell 2.** Stoffets navn og identitet, 2-metoksyetylacetat.

| | |
|---|---|
| **Navn** | 2-metoksyetylacetat |
| **Synonymer** | Etylenglykolmonometyleteracetat (EGMEA), metylglykol acetat |
| **CAS-nr.** | 110-49-6 |
| **INDEKS-nr.** | 607-036-00-1 |




**Figur 2.** Strukturformel av 2-metoksyetylacetat.

# 2. Grenseverdier

## 2.1. Nåværende administrative norm

Nåværende administrativ norm i Norge for 2-metoksyetanol er: 5 ppm, 16 mg/m$^3$ med anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig)

Nåværende administrative norm for i Norge 2-metoksyetylacetat er: 5 ppm, 22 mg/m$^3$ med anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig)

## 2.2. Grenseverdier for EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value) for 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat: 1ppm
Anmerkning: H (hudopptak) for begge stoffer

## 2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 3 og 4 nedenfor.

**Tabell 3.** Grenseverdi for 2-metoksyetanol fra andre land og organisasjoner.

| Land/organisasjon | Kilde | Grenseverdi | Kommentar |
|---|---|---|---|
| Sverige | AFS 2005:17[1] | - | Grupp B1<br>Ämnen som enligt 23 § får hanteras endast efter tillstånd av Arbetsmiljöverket (Reproduksjonsskadelige emnen) |
| Danmark | At-vejledning C.0.1 August 2007[2] | 8 timers verdi:<br>5 ppm, 16 mg/m$^3$ | Anmerkning: H (Hud) |
| Finland | HTP-värden 2009. Koncentrationer som befunnits skadliga. Social- och hälsovårds-ministeriets publikationer 2009:12[3] | 8 timers verdi:<br>0,5 ppm, 1,6 mg/m$^3$ | Anmerkning: H(Hud) |
| Storbritannia | EH40/2005 Workplace exposure limits[4] | 8 timers verdi:<br>5 ppm, 16 mg/m$^3$ | Anmerkning: H (Hud) |
| Nederland | The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database[5] | 8 timer verdi:<br>1 mg/m$^3$ | Anmerkning: H (Hud)<br>Grenseverdi opphørt per 01.01.2007 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| NIOSH, USA | Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH[6] | 8 timers verdi: 0,1 ppm, 0,3 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) |
| OSHA PELs | Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH[6] | 8 timers verdi: 25 ppm, 80 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) |
| ACGIH, USA | Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH[6] | 8 timers verdi: 0,1 ppm, 0,3 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) NIC (Notice of intended changes)-BEI (Biological Exposure Indenx) |
| Tyskland, MAK | List of MAK and BAT Values 2010 Deutche Forshungsgemeinschaft[7] | 8 timers verdi: 1* ppm, 3,2 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) B (Risiko for fosterskade) *Sum av konsentrasjoner av CAS:109-86-4 og dets acetat i luft |
| Tyskland, myndighetene | TRGS 900, 2010[8] | 8 timers verdi: 1 ppm, 3,2 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) Z (Risiko for forplantningsevnen) |

[1] http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf
[2] http://www.at.dk/~/media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx
[3] Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf
[4] http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf
[5] http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx
[6] Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.
[7] Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.
[8] http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?__blob=publicationFile&v=7

**Tabell 4.** Grenseverdi for 2-metoksyetylacetat fra andre land og organisasjoner.

| Land/organisasjon | Kilde | Grenseverdi | Kommentar |
|---|---|---|---|
| Sverige | AFS 2005:17[1] | - | Grupp B1 Reproduksjonsskadelige stoffer som kun får handteres med tillatelse fra Arbetsmiljöverket |
| Danmark | At-vejledning C.0.1 August 2007[2] | 8 timers verdi: 5 ppm, 24 mg/m³ | Anmerkning: H (Hudopptak) |
| Finland | HTP-värden 2009. Koncentrationer som befunnits skadliga. Social- och hälsovårds-ministeriets publikationer 2009:12[3] | 8 timers verdi: 0,5 ppm, 2,5 mg/m³ | Anmerkning: H (Hudopptak) |
| Storbritannia | EH40/2005 Workplace exposure limits[4] | 8 timers verdi: 5 ppm, 25 mg/m³ | Anmerkning: H (Hudopptak) |
| Nederland | The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database[5] | 8 timers verdi: 1,5 mg/m³ | Anmerkning: H (Hudopptak)<br><br>Grenseverdi opphørt per 01.01.2007 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| NIOSH, USA | Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH[6] | 8 timers verdi: 0,1 ppm, 0,5 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) |
| OSHA PELs | Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH[6] | 8 timers verdi: 25 ppm, 120 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) |
| ACGIH, USA | Guide to occupational Exposure Values 2010, ACGIH[6] | 8 timers verdi: 0,1 ppm, 0,5 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) NIC (Notice of intended changes)-BEI (Biological Exposure Indenx) |
| Tyskland, MAK | List of MAK and BAT Values 2010 Deutche Forshungsgemeinschaft[7] | 8 timers verdi: 1* ppm, 4,9 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) B (Risiko for fosterskade) *Sum av konsentrasjoner av CAS:109-86-4 og dets acetat i luft |
| Tyskland, myndighetene | TRGS 900, 2010[8] | Grenseverdi 8 timer: 1 ppm, 4,9 mg/m³ | Anmerkning: H (Hud) Z (Risiko for for plantningsevnen) |

[1] http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf
[2] http://www.at.dk/~/media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx
[3] Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf
[4] http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf
[5] http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx
[6] Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.
[7] Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.
[8] http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?__blob=publicationFile&v=7

## 2.4. Stoffets klassifisering

2-metocyetanol er klassifisert som Rep. Kat 2: R60/61; Kan skade forplantningsevnen/Kan gi fosterskader, Xn; R20/21/22 Farlig ved innåndning/hudkontakt/svelging, R10 brannfarlig.

2-metoksyetylacetat er klassifisert som Xn; R20/21/22 Farlig ved innåndning/hudkontakt/svelging; R60/61; Kan skade forplantningsevnen/kan gi fosterskader.

2-metoxytanol og 2-metoksyetylacetat står på KLIF sin stoffliste (miljøvernmyndighetenes liste over helse- og miljøfarlige stoffer man skal være spesielt oppmerksom på). OBS-listen ble sist oppdatert med nye stoffer i 2002.

2-metoksyetanol er også satt på kandidatlista i REACH. 2-metocyetanol er definert som SVHC-stoff (stoff som gir stor grunn til bekymring). 2-metoksyetanol er klassifisert som reproduksjonsskadelig.

## 2.5. Biologisk grenseverdi (BLV)

For å beskrive eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi(BLV).
SCOEL fremmer et forslag til Biologisk grenseverdi (BLV) for 8 mg MAA/gram kreatinin, i urin samlet ved slutten av arbeidsuken etter minimum to uker på arbeid for 2-metoksyetanol og 2-etoxyetylacetat.

# 3. Fysikalske og kjemiske data

2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat er ved romtemperatur brennbare, flyktige, klare væsker med en svak, søt lukt og bitter smak. Begge substanser løser seg lett og fullstendig i vann så vel som polare og ikke-polare løsemidler.

Det vises til tabell 5 og 6 for fysikalske og kjemiske data for 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat

**Tabell 5.** Fysikalske og kjemiske data for 2-metoksyetanol.

| | |
|---|---|
| **Kjemisk formel** | $CH_3$-O-$CH_2$- $CH_2$- OH |
| **Molekylvekt** | 76,09 |
| **Smeltepunkt (°C)** | -85,1 |
| **Kokepunkt (°C)** | 124 |
| **Tetthet (20 °C)** | 0,96 |
| **Damptrykk (20°C), kPa (9.7 mm Hg)** | 1,3 |
| **Relativ tetthet (luft=1)** | 2,6 |
| **Fordampningshastighet (butyl acetat = 1)** | 0,5 |
| **Metningskonsentrasjon(25 °C, ppm)** | 12,800 |
| **Omregningsfaktor (20°C)** | 1 ppm = 3,11 mg/$m^3$<br>1 mg/$m^3$ = 0,322 ppm |

**Tabell 6.** Fysikalske og kjemiske data for 2-metoksyetylacetat.

| | |
|---|---|
| **Kjemisk formel** | $CH_3$-O-$CH_2$-$CH_2$-O-CO-$CH_3$ |
| **Molekylvekt** | 118,13 |
| **Smeltepunkt (°C)** | - 65 |
| **Kokepunkt (°C)** | 145 |
| **Tetthet (20 °C)** | 1,005 |
| **Flammepunkt (°C)** | 55,6 (open cup) |
| **Damptrykk (20°C), kPa (2,0 – 3,7 mm Hg)** | 0,27 – 0,50 |
| **Relativ tetthet (Luft = 1)** | 4,07 |
| **Fordampingshastighet (butyl acetat = 1)** | 0,3 |
| **Metningskonsentrasjon (25 °C), ppm** | 3100 - 6000 |
| **Omregningsfaktor (20°C)** | 1 ppm = 4,90 mg/$m^3$<br>1 mg/$m^3$ = 0,200 ppm |

# 4. Toksikologiske data og helseeffekter

## 4.1. Opptak, metabolisme og utskillelse

Som indikert av den kjemiske strukturen og den høye oppløseligheten til 2ME og 2MEA, blir begge substansene effektivt absorbert via alle opptaksveier og raskt fordelt i hele kroppen. Det respirable opptaket er målt til 76 % av den inhalerte mengden.

Opptak av 2ME i frosset og tint human epidermis *in vitro* var 2,8 mg/cm$^2$/t (Dugard et al., 1984).

En gjennomsnittlig absorpsjons hastighet på 2,9 mg/m$^2$/t, med store interindividuelle variasjoner, ble målt for væske 2ME i en *in vivo* studie med frivillige. Eksponering av hender og nedre del av armene for EGME i væske form ble beregnet til å gi en absorpsjon hastighet 100 ganger i forhold til eksponering for 5 ppm i luft. Forfatterne beregnet også at med hel-kropp eksponering for EGME-damp vil 55 % av samlet opptak skje via huden (Kezic et al., 1997).

Ved bruk av ECETOC-kriteriene (eksponert hudområde 2000 cm$^2$, hud eksponering varighet 1time, inhalert volum 10 m$^3$ i 8 timer) på Kezic et al. sine data, ville en daglig dermal dose på 5 800 mg være ekvivalent til 580 mg/m$^3$ (186 ppm) EGME.

I en annen enkelt-arm eksponering av syv frivillige for EGME-damper ved 25 eller 300 ppm, perkutan absorpsjons hastighet på 1,4 og 13 µg/cm$^2$/t ble målt (Shih et al., 2000b). Ekstrapolering av disse data til helkropps eksponering for EGME-damper, ville 17-20 % av den totale dosen bli absorbert via hud (hud areal 1,8 m$^2$, lungeventilasjon 10 m$^3$/8h).

2ME blir fordelt ganske jevnt mellom blod og andre vev, med unntak av lav løselighet i fettvev. Metoksyeddiksyre MAA, en hovedmetabolitt av både 2ME og 2MEA, har også en forholdsvis jevn fordeling i kroppsvev.

2MEA blir effektivt hydrolysert til 2ME av karboksylesterasene i nese slimhinne, lever, nyrer, lunger og blod. Den viktigste stoffskifteveien for 2ME er oksidering via metoksyacetaldehyd (MALD) til MAA. Dette stoffskiftet kan hemmes av etanol, og betydningen av alkohol dehydrogenase blir illustrert av den kjensgjerningen at stoffskifte av 2ME er nesten totalt blokkert i rotter som har vært forbehandlet med pyrazol. Når menn ble eksponert for 5 ppm 2ME i 4 timer (i hvile), ble det estimert at 86 % av en inhalerte mengde av 2ME ble skilt ut i urin som MAA. Den rapporterte halveringstiden for MAA i human urin er 77 timer. Halveringstiden for MAA i serum og plasma ble rapportert å være ca. 6 timer hos mus og 20 timer hos aper.

I tillegg til MAA, ble metoksyetyl-glukuronid, metoksyetylsulfat, etylenglykol, glykolsyre, glycin, metoksyacetyl glukuronid, metoksyacetylglycin, metoksycitrat og metoksybutenisksyre påvist med kjernemagnetisk resonans spektrometri (NMR) analyse av urinprøver fra mus og rotter behandlet med $^{13}$C-merket 2ME. Samtidig administrering av acetat, en endogent dannet substans og en forløper i Krepssyklusen, økte andelen av 2ME-relaterte metabolitter og reduserte andelen av MAA-relaterte metabolitter. Disse resultatene viser at eter-spalting kan forekomme, og også at 2ME etter oksidasjon kan danne methoxyacetyl-coenzym A. Det har vært foreslått at dette "falske substratet" i Krepssyklusen kan relateres til de toksiske virkningene av 2ME på reproduksjonen.

## 4.2. Biologisk overvåkning

Det er vanskelig å bruke data fra arbeidsplasser til å finne sammenheng mellom yrkeseksponering for 2ME og urinutskillelse av MAA siden dermal absorpsjon kan ha bidratt betydelig til den samlede dosen i disse tilfellene. Videre, ingen av de hittil publiserte fysiologisk baserte toksikokinetiske modellene for 2ME er nyttige i denne sammenhengen. Men det er en eksperimentell studie av Groeseneken et al. 1989 som kan benyttes.

Opptaket og fordelingen av 2ME ble studert hos syv mannlige frivillige under eksperimentell eksponering for 5 ppm 2ME i 4x50 min. i hvile. Administreringen av 2ME damp var med maske, dermed ble det ikke dermal eksponering. Den gjennomsnittlige urinutskillelsens halveringstid av MAA var 77,1 timer og den totale mengde utskilt ble beregnet vha ekstrapolering til 86 % av den inhalerte dosen (Groeseneken et al., 1989.)

Basert på Groeseneken sin studie estimerte en NIOSH-rapport at 8 timer eksponering for 0,1 ppm 2ME ville føre til nær 0,8 mg MAA/g kreatinin ved slutten av skiftet. Ved bruk av en enkel farmakokinetisk en-kompartment modell og en arbeidsuke (5 dager x 8 timer) og eksponering ved 1 ppm, ville Groeseneken dataene svare til cirka 6-9 mg/g kreatinin på fredag og slutten av skiftet etter den første uken, 7-11 mg/g kreatinin etter den andre uken og 8-12 mg/g kreatinin etter flere ukers eksponering. Antatt flere ukers eksponering ville den predikerte forhøyelsen fra mandag morgen før skift til fredag ved slutten av skiftet være 3-5 mg/g kreatinin (se vedlegg 1).

I en studie av Shih et al. (2000a) på Taiwan, ble 8 t personlige prøver målt ved innåndingssonen og urin prøver før og etter skift samlet fra mandag til lørdag fra 27 arbeidere eksponert for 2ME og på fredag fra 30 kontroll arbeidere. Ingen urin-MAA ble påvist hos arbeidere i den ikke-eksponerte kontrollgruppen. For 18 regulære arbeidere som ikke brukte personlig beskyttelsesutstyr ble det funnet en signifikant korrelasjon ($r = 0,702$, $P = 0,001$) mellom urin-MAA på fredag etter skift og ukentlig gjennomsnittelig eksponering for 2ME. Regresjonsligningen indikerte at 5 d x 8 t eksponering for 1 ppm 2ME svarer til 8 mg MAA/g kreatinin. En signifikant korrelasjon ble også funnet mellom den ukentlige forhøyelsen av urin-MAA (fredag etter skift minus mandag før skift) og den ukentlige gjennomsnittlige eksponeringen for 2ME. I dette tilfellet, svarte 1 ppm til 4 mg MAA/g kreatinin.

Lignende resultater ble rapportert av Chang et al. (2004) i en studie hovedsakelig lagt an for å evaluere effektiviteten av hansker under yrkeseksponering for 2ME. I en gruppe på 25 arbeidere involvert i spesielle operasjoner (råstoff blanding, oppladning, maskinrengjøring) med begrenset bruk av hansker, der det gjennomsnittlige 2ME nivået i luft 8,1 ppm, mens MAA på slutten av fredags skiftet var i gjennomsnitt 73 mg/g kreatinin. Dette svarer til 9 mg/g kreatinin ved 1 ppm. En gruppe på 49 mindre eksponerte arbeidere (gjennomsnittlig 2,1 ppm) skilte ut betydelig mindre MAA gjennomsnittlig (5,4 mg/g kreatinin).

Verdiene i studiene Shih et al. (1999) og Chang et al. (2004) av 8 og 9 (slutten av fredag skift) og 4 (forhøyelse i løpet av uken) mg/g kreatinin er forenelig med de ekstrapolert fra Groeseneken et al. (1989) studie på henholdsvis 8-12 og 3-5 mg/g kreatinin.

## 4.3. Mekanismestudier

2ME hadde ingen virkning da det ble inkubert med humane erytrocytter, mens 0,5 mM av MAA økte deres osmotiske skjørhet. Når humane erytrocytt membraner (ghost) ble inkubert med MAA eller 2ME, ble membranbundet acetylkolinesterase (IC50 = 5,5 mM) og ATPase (IC50 = 1,4 mM) ble hemmet av MAA, men ikke av 2ME (Mori et al., 1989).

Samtidig administrasjon av flere andre forbindelser (format, acetat, glycin, glukose, serin, sarkosin) involvert i dannelsen av pyridin og purin - som igjen trenges for syntese av DNA og RNA – reduserer eller fullstendig eliminerer misdannede spermier og sammenbrudd av spermatogenesen forårsaket av 2ME i forsøksdyr.

Tilsetning av 10 μM MAA, men ikke 1 μM, reduserte den proliferative kapasiteten av føtale mus leverceller *in vitro*, observert som redusert inkorporering av tritium-merket tymidin. Ingen virkning på overlevelse av cellene ble observert (Holladay et al., 1994).
Studier med beinmarg celler fra en leukemipasient uten beinmarg involvering viste 50 % hemning etter 24 timer behandling med 3 mM MALD eller 3,9 mM MAA. Lignende resultater ble oppnådd med en human leukemi cellelinje (HL60). Caspase-3 enzym aktivitet, en effektor for apoptose, ble mye stimulert av MALD, og hemning av caspase-3 svekket MALD og MAA-indusert celledød (Takagi et al., 2002).

## 4.4. Toksiske effekter

*Dyreforsøk*

2ME og 2MEA har moderat akutt toksisitet. De rapporterte $LD_{50}$ verdiene for 2ME varierte fra 0,9 til 3,4 g/kg kroppsvekt, avhengig av art og metode for administrasjon. Den rapporterte $LC_{50}$ verdien for inhalasjon er 4600 mg/m$^3$ (1480 ppm). Fire timers eksponering for 1000 ppm resulterte i atrofierte spermier i hannrotter, og 625 ppm førte til skadede spermatider innen 24 timer. De rapporterte LD50 verdiene for 2MEA var fra 1,3 til 5,6 g/kg. De rapporterte $LD_{50}$ for MAA etter oral administrasjon (i vann) er fra 1 til 1,5 g/kg.

Korttids eksponeringer ved gavage, hud påføring, fôr og inhalasjon har lignende virkninger i flere arter, inklusiv redusert thymus, milt og testikkel vekt, redusert antall hvite og røde blodlegemer og blodplater, lavere hematokritt, hemoglobin nivåer og beinmarg cellularitet, høyere antall umodne granulocytter og forstyrrelse i spermatogenesen. Spermatogenesen blir avbrutt i en spesiell fase, den sene pachyten, og virkningen dukker opp senere i lavere spermieantall og eller aspermi. Toksisiteten er omtrent lik uansett eksponeringsmetode - gavage, drikkevann, hudpåføring eller inhalasjon.

Etter tester med kaniner, ble 2ME og 2MEA klassifisert ifølge EEC-kriterier som ikke irriterende for hud, og 2ME som ikke irriterende for øyne.

*Humane data*

Ingen rapporter på hudirritasjon, øyeirritasjon eller sensibilisering ble funnet i litteraturen.

Eldre studier rapporterer at gjentatt yrkeseksponering for produkter som inneholder 2ME kan føre til hodepine, svakhet, svimmelhet, ataxia, toksisk encefalopati og dempede reflekser. Ytterligere kasusrapporter er vist i tabell 1.

I en tverrsnittsstudie av 65 arbeidere som produserte og pakket 2ME, var målt konsentrasjon i arbeidsplassluften fra 4 til 20 ppm og personlige prøvetakere indikerte fra 5,4 til 8,5 ppm (tids-veid gjennomsnitt). Trender (ikke signifikant) til lavere leukocytt antall og redusert hemoglobin ble sett i de 40 eksponerte arbeiderne når de ble sammenlignet med de 25 ueksponerte arbeiderne. En nærmere studie av en undergruppe av 6 eksponerte og 9 ueksponerte arbeidere viste tendenser til reduserte leukocytt tall, lavere hemoglobin, reduserte testikkel størrelse, lavere spermie tall, forhøyde nivåer av luteiniserende hormon (LH) og lavere nivåer av testosteron og follikkel stimulerende hormon (FSH) i serum. Ingen av disse var statistisk signifikante (Cook et al., 1982).

Av 73 malere ved et skipsverft, hadde 10 % anemi og 5 % hadde granulocytopeni, sammenlignet med 0 % i en ueksponert kontrollgruppe. Ingen andre hematologiske forskjeller mellom gruppene ble observert. Målte eksponerings nivåer var 0-5,6 ppm for 2ME (geometrisk gjennomsnitt 0,35 ppm, N= 81; personlige prøver) og 0-21,5 for 2-etoksyetanol 2EE, (etylenglycol etyl eter, EGEE) geometrisk gjennomsnitt 2.6). En gjennomgang av pasient journaler avslørte at tilstanden hadde oppstått under sysselsetting som malere. Forfatterne listet opp ca. 60 substanser som malere ved et verft kan bli utsatt for, og av disse ble bly, benzen og glykol etere identifisert som potensielt skadelig for bloddannende organer. Alle blodbly nivåene var under 40 µg/dl og de fleste av dem var under 20 µg/dl. Luft monitorering og produkt oversikter indikerte ubetydelig eksponering for benzen, og forfatterne konkluderte at de observerte hematologiske effektene ikke kunne forklares av eksponering for bly eller benzen (Sparer et al., 1988, Welk og Cullen, 1988, Welk et al., 1988).

Hematologiske effekter ble undersøkt hos 53 impregneringsarbeidere fra to kobber plate laminat fabrikker hovedsakelig eksponert for 2ME, sammenlignet med en kontrollgruppe av 121 laminerings arbeidere med lite, indirekte eksponering for 2ME. Råstoffet som ble brukt i fabrikkene inkluderte epoxy og fenol harpikser, dicyanamid, 2-metylimidazole, antimon, aluminium, titan og silisium oksider, pigmenter, aceton og 2ME. Aceton og 2ME var de eneste flyktige substansene. Løsemiddelet inneholdt 30 % aceton og 70 % 2ME. Den gjennomsnittlige eksponeringen for 2ME var i impregnerings område hvor 4,0 ppm (n=55 personlige prøver) og 4,3 ppm (n=11), henholdsvis, i de to fabrikkene. Eksponeringen i lamineringsområdet (n=9) viste en range fra ikke-målbar til 0,28 ppm. De tilsvarende verdier for MAA i urin var: 20,0 og 20,9 (range 0-66 mg/g kreatinin i de eksponerte gruppene og 1,6 (0-4,2) mg/g kreatinin i kontrollene. Hemoglobin, pakket celle volum, og røde blodlegeme tellinger i de 47 eksponerte mannlige arbeiderne var signifikant lavere enn i 93 mannlige kontroller. Videre var frekvensen av anemi i den eksponerte gruppen (26,1 %) signifikant høyere enn i kontrollgruppen (3,2 %). Ingen forskjeller ble funnet mellom 6 eksponerte kvinnelige arbeidere og de 27 kvinnelige kontrollene. Ved bruk av en multippel regresjonsmodell med justering for kjønn, BMI og varighet av sysselsetting, ble røde blod celle antall signifikant negativt assosiert med luft konsentrasjoner av 2ME. Hemoglobin, pakket celle volum, og røde blod celle antall var signifikant negativt assosiert med urinkonsentrasjoner av MAA (Shih et al. 1999). Denne studien viser klare bevis på hematologiske effekter hos menn ved en gjennomsnittlig eksponering på ca. 4 ppm 2ME og et gjennomsnittlig MAA-nivå i urin på ca. 20 mg/g kreatinin. Individer i kontrollgruppen ble også eksponert for 2ME og effekter blant disse kan ikke utelukkes.

I en oppfølgende undersøkelse av hematologiske effekter, ble 29 eksponerte og 90 ikke-eksponerte arbeidere rekruttert. Hematologiske parametere, full uke, fullt skift personlig eksponering for 2ME, og urin-MAA ble gjentatte ganger målt i tre fortløpende undersøkelser innen seks måneder. Den gjennomsnittlige luftbårne eksponeringen av 2ME i tre undersøkelser falt fra 9,6 til 2,3 ppm etter 2,5 måneder og til 0,34 ppm etter 6 måneder (geometrisk gjennomsnitt). Til sammenligning, den gjennomsnittlige eksponeringen i kontrollgruppen var 0,08 (gm, n=9, rekkevidde n.d - 0.8 ppm).

I den første eksponeringsundersøkelsen av hemoglobin, pakket celle volum, og røde blod celler, antall var signifikant lavere blant de mannlig eksponerte arbeiderne enn blant kontrollene, mens lymfocytt og blodplate antallet var forhøyet. Hemoglobin innhold i erytrocyttene var forhøyet blant de eksponerte (signifikant forhøyelse i MCV, MCH, og MCHC) som tyder på forstyrret bloddannelse. Frekvensen av anemi var også signifikant forhøyet blant de eksponerte (42 % versus 3 % blant kontroller). De hematologiske effektene var signifikant assosiert med urin-MAA hos eksponerte arbeidere. De hematologiske effektene hadde vendt tilbake til normalverdier i den første oppfølgingsundersøkelsen og forble normal i den andre oppfølgingen. Forfatterne konkluderte at 2ME forårsaket de hematologiske effektene og at reduksjonen i eksponering gjennom både inhalasjon og potensiell dermal kontakt forklarte normaliseringen (Shih et al., 2003). Denne studien indikerer at de hematologiske effektene av 2ME er reversible. Men, eksponeringsnivåene i oppfølgings målingene bør ikke fortolkes som NOAELs, siden den tilsynelatende mangelen av effekt kan skyldes overkompensering i bloddannelse når eksponerings nivåene ble redusert, eller kontrollgruppen også ble utsatt for 2ME. Videre, forfatterne legger ikke fram statistiske analyser av de hematologiske effekter ved oppfølgingsundersøkelsene.

*Mutagenisitet*

Med unntak av studiene vurdert nedenfor, har 2ME og dets metabolitt MAA vært negative i alle gentoksisitetsstudier, inklusive Ames-test, i alle testede Salmonella stammer, både med og uten tilsetting av metaboliserende systemer (for review,se McGregor, 1996).

2ME forårsaket mutasjoner i *gpt* genet i en cellelinje fra kinesiske hamstere, men ingen mutasjoner i *hprt* genet i en annen cellelinje. Metabolitten MALD (metoksyacetaldehyd) var svakt mutagent i Salmonella (TA97a) og førte til økt antall mutasjoner, søster kromatid utbyttinger og kromosom endringer i kinesisk hamster celler *in vitro*, i konsentrasjons intervall 5-40 mM. Kromosom skade fra MALD ble også sett i humane lymfocytter etter 1 t ved 40 mM og etter 24 t ved 2,5 mM. Ingen kromosom skade ble observert i mus som ble gitt inntil 1000 mg/kg MALD eller inntil 2500 mg/kg 2ME med gavage.

2ME og dets metabolitter ble testet for genotoksisitet og epigenetiske effekter i forskjellige test systemer. Forhøyd antall mikrokjerner og mitotiske uregelmessigheter ble sett *in vitro* ved 65 mM 2ME, 0,12 mM MALD og 3,2 mM MAA. Med MALD ble en forhøyet frekvens av mutasjoner sett ved 1-10 mM, av søsterkromatidutbyttinger og kromosom avvik ved 0,1-1 mM, og av morfologiske transformasjoner ved 0,1-0,3 mM. Forfatterne betrakter resultatene som svakt positiv for 2ME og MAA og klart positiv for MALD (Elias et al., 1996).

2MEA ble testet med flere Salmonella stammer, både med og uten metabolsk aktivering, i to forskjellige laboratorier. Et bedømte de til å være svakt mutagene, og det andre bedømte det til å være mulig mutagent (Zeiger et al., 1992).

*Kreftfremkallende effekt*

Det er ingen rapporter fra forsøksdyrestudier av karsinogenisitet av 2ME eller 2MEA. Ifølge en review av (McGregor 1996), bortsett fra noen få positive resultater i Ames tester (se avsnitt om Mutagenisitet), foreligger det ikke eksperimentelle bevis for at noen av forbindelsene er kreftfremkallende.

En oversikt over 198 kasus av akutt myelogen leukemi (AML) ble laget i en fransk kasus-kontroll studie. Blinde estimater over eksponering for ulike slags glykoletere og potensielle eksponeringsnivåer ble laget av et ekspert panel. Ingen sammenheng mellom AML og glykol etere ble sett (Hours *et al.* 1996).

*Reproduksjonstoksisitet*

**Dyreforsøks data**

Et stort antall dyre studier har gitt et klart og entydig bilde av de toksiske effektene på reproduksjon i begge kjønn. Hanndyr som fikk lave doser hadde reduserte testikkel vekter, histologiske endringer i testikler og lavt spermie antall, høyere doser forårsaket testikkelatrofi og aspermia. Virkningene var forbigående. Hunner har lavere fertilitet og høyere antall døde og resorberte foster. Avkommet har lavere post-natal overlevelse rate og høyere frekvens av skjelettanomalier, missdannede ekstremiteter og alvorlige deformiteter. Effekt på foster dukker opp ved doser med ingen synlige maternale effekter. Ved høye doser var det 100 % føtal dødelighet. Grad av føtal skade er særdeles følsom for eksponeringstiden. Disse effektene har blitt vist for alle administrasjonsmetoder og i flere forskjellige arter. Den kritiske studien ser ut til å være den av Hanley et al. (1984). De eksponerte rotter, kaniner og mus for 3, 10 eller 50 ppm 2ME i 6 t/d under graviditet. NOEL var 10 ppm, selv om forsinket forbening og økt resorpsjon ble sett hos kaniner ved dette nivået, men ikke vurdert å være relatert til eksponering. Ved 50 ppm (LOEL) ble det sett redusert maternal vektøkning, skjelettvariasjoner i avkom, og svak føtotoksisitet. I kaniner ble det sett økt resorpsjon, skjelett- og bløtvevsvariasjoner, og misdannelser i 91 av 145 fostre. Noen av de mer nyere studiene er sammenfattet nedenfor.

Kaniner ble gitt 2ME i drikkevann, 12,5-50 mg/kg/dag, 5 dager/uke i 12 uker: Det var doseavhengig reduksjon i flere parametere på sædkvalitet. Effektene var signifikante ved 37,5 og 50 mg/kg, og den mest markante virkningen var redusert antall spermier per ejakulat. Histologisk undersøkelse avslørte at spermatogenesis (antall runde spermatider per Sertoli celle) var noe redusert ved 25 og alvorlig forstyrret ved 37,5 mg/kg. Ved den høye dosen, 50 mg/kg, opphørte spermatogenesen nesten fullstendig i 5 av 7 kaniner. Ingen virkninger ble sett på libido eller fertiliteten av de kaninene som fremdeles hadde funksjonell spermie produksjon, og ingen andre patologiske eller histopatologiske effekter ble observert. Forfatterne konkluderte med at spermatogenese i kaniner er ca. 10 ganger mer følsom for 2ME enn i rotter og mus (Berndtson et al., 1997, Foote et al., 1995).

2ME gitt til hunnrotter i doser på 300 mg/kg/dag eliminerte fullstendig østrus syklusen: Hemning av eggløsning, hypertrofi av corpus luteum, permanent forhøyet progesteron nivåer og permanent lave nivåer av estradiol, follikel-stimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og prolaktin. Tilsetting av MAA til luteale celler in vitro resulterte i forhøyde progesteron nivåer i dyrkings mediet ved alle nivåer, 1 mM var den lavest testede konsentrasjonen (Davis et al., 1997). MAA ble også testet i et in vitro system med luteniserende granulosa celler fra mennesker. Inkubasjon med 0 - 5 mM MAA i 6 til 48 t ga en varighet- og konsentrasjonsavhengig forhøyelse av progesteron. Effekten var signifikant ved 1 mM, men en tendens var også tilstede ved 0,1 og 0,5 mM. Forfatterne assosierer disse observasjonene med effektene på menstruasjonssyklus og eggstokkfunksjon hos mennesker (Almekinder et al., 1997).

Drektige aper (Macaca fascikularis) ble gitt 2ME med gavage i doser på 12, 24, eller 36 mg/kg/dag på dag 20 til 45 i graviditet (under organogenesen). Effekter på mødrene (moderat til ekstrem appetittløshet, vekttap) ble observert på alle dosenivåer. De fleste dyrene i de to høye dosegruppene ble derfor gitt næring og/eller elektrolytter med gavage. Keisersnitt ble utført etter 100 dager: Alle 8 fostre i høydose gruppen var død eller resorbert. Det var også 3 av 11 i midtgruppen og 4 av 14 i lavdose gruppen. Dette kan sammenlignes med 0 av 6 i den ubehandlede kontrollgruppen og 0 av 3 i en kontrollgruppe behandlet med etanol (0,47 mmol/kg/dag). Forfatterne bemerket at de døde fostrene så forskjellig ut fra de spontant, medikamentinduserte eller etanolinduserte føtalt døde, og konkluderte at effekten ikke var sekundær til den maternale toksisitet, men en direkte effekt av 2ME. En av de døde fostrene i høyedose gruppen hadde ingen tær på forbeinene. Deformiteter av denne typen har ikke før blitt sett i aper, men har vært observert tidligere i mus og kaniner gitt 2ME. Andre deformiteter ble

også observert, men muligheten for at disse var sekundære til død av fosteret kunne ikke utelukkes. Ingen deformiteter ble sett i de levende fosterne (Scott et al., 1989).

Tilsetting av 10 μM MAA reduserte mitose i føtale leverceller in vitro (Holladay et al., 1994). Ifølge en toxikokinetisk modell var dette nivået ekvivalent til 8 timer inhalasjon eksponering for 1 ppm 2ME (Welsch et al., 1995.)

**Data fra mennesker**

I en undersøkelse av sædkvalitet hos arbeidere ved et skipsverft ble det funnet at malere hadde oligospermia (10/79 sammenlignet med 0/40), og azoospermia (4/79 sammenlignet med 0/40) oftere enn kontroller, så vel som en tendens til et lavere antall spermie per ejakulat. Gjennomsnittlige eksponering hos malerne var 0,8 ppm 2ME og 2,6 ppm 2EE. Urin analyser av 2EE metabolitten etoksyedikksyre indikerte betydelig hud eksponering (Welch et al., 1988).

I en tidligere sitert studie i kobber plate laminat fabrikker, ble det ikke sett signifikante forskjeller i spermie parametere (volum, spermie tall og morfologi), unntatt en lavere pH i sæd, ved en sammenligning mellom 14 høyt eksponerte (4,0-4,2 ppm) impregnerings arbeidere og 13 mindre eksponerte (< 0,28-ppm) laminat arbeidere (Shih et al. 1999).

En kvinne som hadde som oppgave under to graviditeter å skylle laboratorie glass i 2MEA fødte to gutter med genitale defekter (hypospadia, mikropenis, bifid type av skrotum) i begge tilfellene. Forfatterne fant ingen andre faktorer i arbeidsmiljøet, hjemmemiljøet eller arvelig årsaker som kunne forklare dem (Bolt and Golka, 1990).

Det foreligger en rapport om 44 pasienter i Matamoros, Mexico, som hadde et syndrom med karakteristiske ansiktsskjevhet og mental utviklingshemming. Alle var født i 1971-1977 og var barn av mødre som under graviditetene hadde arbeidet ved en fabrikk som framstilte kondensatorer. Det er ingen kvantitative data om eksponeringen, men under arbeidet hadde kvinnene dyppet hendene i en løsning bestående hovedsakelig av 2ME og etylenglykol. Det var ingen ventilasjon, og arbeidere brukte ingen beskyttelseshansker eller ansiktsmasker. Indikasjoner på akutt forgiftning, med tretthet, svimmelhet, kvalme og oppkast, hadde forekommet under arbeid. En nærmere undersøkelse av 28 av kasusene avslørte at alle også hadde muskeloskeletale defekter og at ca. halvparten av dem hadde øye og øredefekter i tillegg. Det var ingen familiære forhold mellom kasusene, og fødselsdefekter av denne type hadde ikke forekommet tidligere i noen av de berørte familiene (Saavedra et al,. 1997).

En forhøyet frekvens av spontane aborter (sammenlignet med ueksponerte kontroller) ble beskrevet hos kvinner i halvlederindustrien, og ble assosiert spesielt med diffusjon/dypping og fotolitografi. (For en kort beskrivelse av produksjonen av integrert kretskort, se f.eks. Britannica Online, 1999). Eksponering for glykol etere, xylen, toluen og heksametyl disilazane ble rapportert å forekomme under fotolitografisk arbeid, og til arsin, fosfin og diboran under diffusjonsarbeid. Ingen eksponeringsmålinger ble foretatt (Pastides et al., 1988). Denne rapporten var viktig og initierte flere videre epidemiologiske studier i halvlederindustri.

I en kohort studie av 6088 kvinner ansatt i 14 halvleder fabrikker ble 904 graviditeter og 113 aborter undersøkt. Etter kontroll for alder, røykevaner, etnisk bakgrunn, utdannelse, inntekt, dato for graviditet og stress nivåer, var det en tendens for kvinner i produksjonsarbeid å ha en høyere andel av aborter enn andre ansatte. En signifikant høyere frekvens ble sett blant kvinner som arbeidet med maskering. I denne gruppen ble den høyeste risikoen for abort assosiert med radering (Beaumont et al., 1995). I en delstudie, ble utfallet av 891 graviditeter sortert etter eksponering under det første trimesteret. Kvinner

som arbeidet med fotolitografi, som ble eksponert for etylenglykol etere (2ME, 2EE og deres acetater), fluorider og andre forbindelser, hadde en signifikant høyere risiko for abort (Swan et al., 1995).

I en prospektiv studie laget ved de samme bedriftene ble 403 kvinner fulgt i 6 måneder med analyse av chorion gonadotropin i urin. Etter kontroll for mulig unnfangelse, bruk av prevensjon og alder, var det signifikant lavere fertilitet blant kvinnene som arbeider med dypping og den samme tendensen hos de som var eksponert for glykol etere. I tillegg, kvinnelige produksjonsarbeidere hadde en signifikant høyere risiko for spontanaborter enn dem som hadde andre typer arbeidsoppgaver. Alle tre graviditeter blant de kvinnene som var eksponert for etylenglykol etere endte i aborter. (Eskenazi et al., 1995). Den samme gruppen kvinner førte også dagbøker over deres menstruasjoner. Forlenget menstruasjonssykluser ble sett hos kvinner som arbeidet med dypping, og forkortere sykluser og et større antall uregelmessige menstruasjoner ble sett i fotolitografi gruppen (Gould et al., 1995).

I eksponeringsvurderinger laget på arbeidsplassene i den samme tiden er det slått fast at 15-20 % av fabrikkene brukte foto kjemikalier ("negative photo resist") som vanligvis inneholder 3 % 2ME. Alle personlige monitorer registrerte 2ME nivåer under 10 ppb, gjennomsnittlig eksponering for 2-etoksyetylacetat (2EEA, etylenglykol etyleter acetat, EGEEA) var 22 ppb, og eksponering for 1-metoksypropyl acetat var 8 ppb (Hammond et al., 1996). Eksponering for glykol etere var sterkt korrelert til eksponering for xylen og n-butyl acetat (Hines et al., 1996).

I en studie av 454 graviditeter blant 1368 kvinner ansatt i halvleder industrien viste tendenser til høyere risiko for spontanabort for dem som arbeidet i chip produksjon, og de med kjemisk eksponering utenfor chip produksjonen, enn for ueksponerte personer. Andelen av dødfødsler viste også en tendens til å være høyere i de to eksponerte gruppene. Forfatterne rapporterer at chip produksjon involverer eksponering for glykoletere og en rekke andre løsemidler, som de listet opp, men eksponeringen ble ikke målt (Pinney og Lemasters, 1996).

En annen studie i halvlederindustrien omfattet både kvinnelige ansatte (561 graviditeter) og konene til mannlige ansatt (589 graviditeter). For de kvinnelige ansatte, hadde de med høyest sannsynlighet for eksponering for etylenglykol etere signifikant redusert fertilitet og forhøyet risiko for spontanabort. Ingen forhøyet risiko for abort ble funnet blant ansatte menns koner, men det var en tendens til redusert fertilitet. Ingen personlige målinger ble utført, og bare generell informasjon om eksponeringen ble gitt. Noen målinger viste glykol eter nivåer under 0,2 ppm i den høyeste eksponeringsgruppen. Glykoletere nevnt i studien var dietylet glykol dimetyleter (DEGDME) og 2EEA, 2ME ble ikke nevnt. Samtidig eksponering for glykoletere og heksametyl disilazane forekom. Ingen forhøyet frekvens av de studerte effektene ble notert med eksponering for n-butyl acetat, N-methyl- 2-pyrrolidone eller xylen, med mindre der var samtidig eksponering for glykol eter (Correa et al., 1996).

I alle de refererte epidemiologiske studiene hevder forfatterene at det ikke var eksponering for andre faktorer enn glykol etere, kjent for å ha toksiske virkninger på reproduksjon. Ingen av studiene utført i halvleder industrien inneholder detaljert informasjon om eksponeringsnivåer. Ca. 400 luft prøver ble analysert i en særskilt studie, og gjennomsnittlige nivåer på 0,1 ppm 2ME og 0,01 ppm 2MEA ble funnet (Paustenbach, 1988).

*Immunotoksisitet*

**Dyreforsøk**

Alle kliniske, morfologiske og histologiske indikasjoner på leukemi forsvant i hannrotter som hadde blitt gitt subkutane innjeksjoner med humane leukemiceller når de ble gitt drikkevann som inneholdt 2,5 mg/ml 2ME. Tilsetting av 0,25 mg/ml, ekvivalent til en daglig dose på 15 mg/kg, halverte leukemi responsen. 2EE retarderte også leukemi respons, men var ti ganger mindre potent enn 2ME. Syv andre testede glykoler og glykoletere hadde ingen effekt. In vitro tester med den samme cellelinjen viste en konsentrasjonavhengig reduksjon i antall celler i doseintervallet 1-100 μM 2ME. Metaboliten MAA var om lag halvparten så effektiv, det betraktet forfatterne som en indikasjon på at den mitoseinhiberende virkning av 2ME ikke er på grunn av en cytotoksisk mekanisme alene (Dieter et al., 1990).

Mus gitt 2ME med gavage i doser på 500 eller 100 mg/kg/dag over 5 til 10 dager utviklet atrofi og tilbakegang i modne thymocyttter i thymus barken, men margen var uanfektet (Kayama et al., 1991).

Hunnrotter ble eksponert for 2ME i drikkevann, 2000 eller 6000 mg/l (ekvivalent til 161 eller 486 mg/kg/dag), i 21 dager: Behandlingen resulterte i en doseavhengig reduksjon av thymus vekt, økt aktivitet av dreper celler, redusert antistoff produksjon og et lavere antall celler i milten.Ved 6000 mg/l var det også nedsatt produksjon av gammainterferon. Hann rotter eksponert for 1600 eller 4800 ppm i drikkevann (200 eller 531 mg/kg/dag) viste alle disse virkningene så vel som reduserte testikkel vekt ved begge dosenivåene. Thymus atrofi og redusert interleukin-2 produksjon ble også sett ved den høye dosen (Exon et al., 1991).

Enkelt orale doser på 125 og 500 mg/kg forårsaket en 3 og 8 ganger høyere apoptotisk indeks i thymus, sammenlignet med ueksponerte rotter. Det var en parallell økning i kapasiteten til leveren å metabolisere MALD til MAA. Forbehandling med fenobarbital undertrykte denne virkningen nesten fullstendig (Balasubramanian et al., 1995).

Immunsresponser ble studert i rotter og mus som var blitt gitt 2ME, 2MEA, MALD eller MAA i orale doser på 50 til 400 mg/kg/dag i 10 dager. I rottene, gav de fire substansene lignende immunosuppression, uttrykt som redusert thymus og milt vekter og redusert antistoff plaque celle (PFC) respons. Virkningene var signifikante på det laveste dosenivå, og ekvimolare doser av de fire substansene produserte ekvivalent immunosuppresjon. Forbehadling med 4-metylpyrazol forårsaket at disse effektene forsvant som indikerer at metabolsk aktivering er påkrevd. Denne immunosuppressjonen ble observert i alle rotte stammene, men i ingen av muse stammene. Heller ikke MAA i subkutane doser inntil 1920 mg/kg/dag produserte immunosuppresjon hos musene, som indikerer at forskjellen mellom artene ikke kan forklares av forskjeller i biotilgjengelighet eller metabolsk hastighet.

Atrofi, doseavhengig reduksjon i cellularity, og endringer i thymocytt strukturen som indikerer forstyrrelser i tyhmocytt modning ble observert i thymus kjertler fra unge mus gitt 2ME i doser på 100-200 mg/kg/dag på dag 10 til 17 av graviditeten (Holladay et al., 1994). Det foreligger et stort antall andre dyrestudier som støtte disse resultatene av immunotoksiske virkninger av 2ME.

**Data fra mennesker**

Virkninger på flere typer leukocyter ble observert hos 9 gulvleggere når de ble sammenlignet med en ueksponert, matchet kontrollgruppe. Endringene innbefattet redusert antall eosinofile celler og segmenterte neutrofile celler og økt antall stavformede neutrofile og lymfocytter. Blant lymfocyttene var det et lavere antall T-celler og hjelpe celler, men høyere antall NK og B-celler. Ifølge forfatterne, ligner dette lymfocytt mønsteret det man ser i immunsvikt sykdommer. Tendenser til lavere hemoglobin verdier og redusert antall blodlegemer ble også observert. Gulvleggerene ble utsatt for mange løsemiddeler, inklusive 2ME (Gjennomsnitt 6,1, maksimum; 150 mg/m$^3$), 2EE, 2-butoksyetanol, butanol, isobutanol, toluen, xylen, metyletylketon og metylisobutylketon. Løsemiddelnivåer i blod indikerte at 2ME var den overveiende eksponeringen (Denkhaus et al., 1986).

Sweeney og kolleger 2001 brukte en tidligere utviklet PBPK modell (Gargas et al. 2000 og Monte Carlo-simuleringer for å avlede helsebasert OELs for 2ME og andre etylenglykoletere. Modellen ble benyttet for å beregne estimert menneskelig ekvivalent NOAELs, basert på interne konsentrasjoner i rotter eksponert for NOAEL-doser for utviklingsmessig toksisitet. En anslått NOAEL-verdi på 12 ppm for 2ME ble beregnet ved å benytte middelverdier for PBPK-modell parametrene. Usikkerheten i dette punktestimatet ble vurdert ut fra beregning av intern dose når verdiene for nøkkelparametrene i modellen varierte over forventede områder og gitt av sannsynlighetsfordelingen. Ved å bruke 95 percentilen, indikerte simuleringene en usikkerhets faktorer for variabilitet i toksikokinetikk for mennesker på 1,7 for 2ME, som er mindre enn defaultverdien på 3,3.

## 4.5. Anbefalinger fra SCOEL

Bedømt fra både dyredata og erfaring fra yrkeseksponering er de kritiske effektene til 2ME dets toksiske effekter på reproduksjon og bloddannelse.

Økt føtal død ble observert i aper gitt 2ME i orale doser på 12 mg/kg/dag under drektigheten (Scott et al., 1989). Ved 25 mg/kg/dag var det effekter på testikler og spermie i kaniner (Berndtson et al., 1997, 16), og i rotter prolongert drektighet, mindre kull og deformerte avkom. Doser på 50 mg/kg/dag påvirket thymus, undertrykker immunsresponser, er toksisk og teratogent for foster av gnagere samt eliminerer fullstendig spermatogenese hos kaniner. Ved doser omkring 100 mg/kg/dag er disse effektene vesentlig sterkere, og beinmarg depresjon, forstyrrelser i hematopoese og redusert fertilitet sees også. Inhalasjonseksponering for 50 ppm har føtotoksisk effekt på gnagere, som fører til skjelett aberrasjoner og deformasjoner. Det er vært å merke at de fleste av disse effektene sees i alle arter og med alle administrasjonsmetoder, selv om det påkrevde eksponerings nivået varierer. Disse variasjonene kan sannsynligvis delvis forklares av forskjeller i studie design. Det er derfor vanskelig å gi en enkelt kritisk effekt. Immunologiske effekter av inhalasjonseksponering har ikke blitt studert med moderne metoder. Men i flere dyrearter dukker reprotoksiske effekter opp ved de laveste dosene. Ved å bruke resultatene til Hanley et al. (1984) kan en NOAEL avledes til 10 ppm for embryotoksisk, føtotoksisk, og teratogene effekter hos rotter, kaniner og mus.

Skadelige effekter assosiert med yrkeseksponering for 2ME er listet i Tabell 8.

Welch og kolleger (Sparer et al., 1988, Welch og Cullen, 1988, Welch et al., 1988) rapporterte økt prevalens av anemi og granulocytopeni hos skipsverftsmalere eksponert for 0,35 ppm 2ME (geometrisk gjennomsnitt). Disse arbeiderne ble også eksponert for den relaterte glykol eter 2-etoksyetanol (geometriske gjennomsnitt 2,6 ppm), og bly (de fleste bly blod nivåene var under 20 µg/dl) og benzen (eksponering bedømt å være neglisjerbar) gjør at dataene vanskelig kan brukes som basis for en OEL (administrativ norm "kommentar oversetter"). På lignende måte rapporterte en nyere studie anemi blant 26 % av arbeidere som arbeidet i kobber plate laminering og eksponert utelukkende for 2ME på gjennomsnittlige nivåer på omkring 4 ppm 2ME i luft og 20 mg MAA/g kreatinin (Shih 1999).

Flere studier rapporterer forhøyd forekomst av abort, menstruasjonsuregelmessigheter og lav fertilitet blant kvinner i halvlederindustri. I det omfanget denne eksponering for 2ME forekommer, ville luftnivåer i denne konteksten være under 1 ppm. Men da bidraget av 2ME i forhold til andre stoffer ikke er sikre, kan disse studiene ikke benyttes for å avlede en OEL.

I betraktning av at hematologiske effekter funnet blant arbeidere ved 4 ppm (Shih et al. 1999) og som ikke lengre ble observert ved et eksponering nivå på 2,3 ppm (Shih et al. 2003), anbefaler SCOEL en helsebaseret OEL på 1 ppm. Denne verdien beskytter også mot reproduktive effekter i dyr for hvilken en NOEL på 10 ppm ble avledet i flere arter. Ingen irritasjon eller andre umiddelbare effekter forekommer nær dette nivået, derfor er ingen STEL verdi blitt ansett for nødvendig.

2ME (og 2MEA) er effektivt biotransformert til den aktive metaboliten MAA. Biologisk monitorering av MAA i urin er foretrukket foran monitorering av ME i omgivelsesluft siden den førstnevnte (1) fanger både dermalt så vel som inhalasjonseksponering for ME og (2) mer nøye avspeiler kropps mengden (body burden –oversetter kommentar) av aktiv metabolitt. Pga. den lange halvtiden (77 timer), vil urin-MAA akkumulere over noen få arbeidsuker.

Ekstrapolering av en 4-timers human eksponerings studie gjort i hvile Groeseneken et al. (1989) tyder på at i en arbeider eksponert i hvile over minst to uker ved 1 ppm 2ME, og med ingen ekstra dermal eksponering, vil urinutskillelse av MAA nå 8-12 mg/g kreatinin ved slutten av fredag skiftet i de følgende ukene. Dette ble også støttet av data fra feltstudier. I overensstemmelse med dette blir BLV satt til 8 mg MAA/g kreatinin for dermed å matche OEL på 1 ppm. Urin bør samles ved slutten av det siste skiftet av arbeidsuken etter minste to uker på arbeid.

2MEA blir raskt omdannet til 2ME i kroppen, og i dyreforsøk er de to stoffene like toksiske. Helsefarene for 2MEA burde derfor bli ansett som ekvivalent til helsefarene for 2ME. I overensstemmelse med dette blir OEL for 2MEA også satt til 1 ppm og BLV til 8 mg MAA/g kreatinin.

2ME og dets acetat ester 2MEA blir effektivt absorbert via både inhalasjon og hud eksponering. Hud gjennomtrengning kan redegjøre for en stor del av det samlede opptaket hvis huden blir utsatt for væsker eller til og med til damp som inneholder 2ME eller 2MEA. En hud notasjon er dermed klart påkrevd.

Det er ikke antatt at det blir måleproblemer for de anbefalte OEL og BLV.

**Tabell 7.** Helseeffekter assosiert med arbeidsrelatert eksponering for 2 ME

| Exposure level, ppm | Exposure situation | Number of persons | Observed effects | References |
|---|---|---|---|---|
| am[1] 0.8, median 0.44, range 0-5.6 | Shipyard painters, also exposed to 2EE: am 0.42, median 1.2, range 0-21.5 ppm | 73 men | 10% had anaemia and 5% had granulocytopenia (0% in controls), low sperm counts. | Sparer et al., 1988, Welch and Cullen, 1988, Welch et al., 1988 |
| am 2, peak 48 | Floor layers; also exposed to 2EE and other solvents | 9 men | Higher numbers of rod neutrophils, lymphocytes, NK and B cells. Lower numbers of eosinophils, segmented neutrophils, T cells and helper cells. Tendencies to lowered Hb and erythrocyte counts. | Denkhaus et al.,1986 |
| am 4.0-4.2 | Copper clad lamination - impregnation | 47 men, 6 women | Reduced Hb, red blood cell count and packed cell volume. 26.1% anemic workers vs 3.2% in control group. | Shih et al., 1999 |
| Control group: n.d. - 0.28 | | Control group: 93 men, 28 women | No significant haematological effects in women. | |
| 5 – 9 | Production and packaging of 2ME | 65 men | Tendencies to lowered white blood cell count, Hb, testicle size, sperm count and serum testosterone and FSH. Tendency to elevated leuteinizing hormone in serum (studied in different subgroups). | Cook et al., 1982 |
| about 8 | Manual cleaning, skin exposure | 2 men | Bone-marrow depression, pancytopenia. | See Johanson, 2000 |
| gm[2] 9.6<br>Follow-up 3 mo later: gm 2.3<br>6 mo later: gm 0.34<br>Control group: n.d. - 0.28 | Copper clad lamination - coating | 24 men, 5 women<br>Control group: 67 men, 23 women | Lowered Hb, packed cell volume, and red and blood cell count. Increased white blood cell, lymphocyte and platelet counts 42% anaemic workers vs 3% in control group.<br>No haematological effects 3 and 6 mo later. | Shih et al., 2003 |
| 18 – 58 | Production and cleaning of microfilm | 1 man | Apathy, fatigue, increased need for sleep. Lowered Hb, hematocrit, red and white blood cell and platelet counts. | See Johanson, 2000 |
| 60 – 4000 (reconstruct-tion) | Print shop cleaning; large surfaces, skin exposure | 6 men | Symptoms of poisoning, CNS effects. Hypocellular bone marrow (examined in only one of the men) | See Johanson, 2000 |

[1] am = arithmetic mean
[2] gm = geometric mean

## 4.6. TEAN kommentar

Dokumentet inneholder tilstrekkelig med dokumentasjon til å sette en administrativ norm. Det foreligger eksponerings og effekt data fra arbeidsplassundersøkelser som SCOEL har lagt vekt på når de satte grenseverdien (OEL). Det foreligger data som muliggjør vurdering av effekter som kreftfremkallende effekt, mutagen virkning og effekter på reproduksjonen.

Korttidsverdi (STEL) basert på retningslinjene til SCOEL, se SCOEL metodebeskrivelse. Der det står følgende: " Målet med STEL (korttidsverdi) er å forebygge helseskader og andre uønskede effekter (f.eks irritasjon, nedsatt oppmerksomhet, nedsatt evne til selvstendig redning, ubehag) på grunn av toppeksponering som ikke vil bli kontrollert med en 8 timers TWA grense. Dokumentet 2-Metoksyetanol og 2-Metoksyetylacetat henviser til at det ikke er funnet data for irritasjon og det er heller ikke referert til andre effekter som gir grunn til å sette korttidsverdi.

Dokumentet ble ferdigstilt september 2006 og nyeste referanse i dokumentet er fra 2004. TEAN har foretatt søk etter nyere litteratur i første halvdel av 2010. Det er ikke funnet litteratur som vi har funnet grunner til å inkludere her. Følgende artikkel inneholder relevante data: *Hematological follow-up of an intervention program adding rubber glove-wearing to local ventilation for 2-ethoxyethanol acetate-exposed workers. Chen HI, Liou SH, Hsieh MH, Shih TS, Sun CW, Wu TN, Chang HY, Loh CH. J Occup Health. 2007 Jul;49(4):285-93. Department of Surgery, Tri-Service General Hospital, and Institute of Occupational Safety and Health, Kaohsiung Medical University, Taipei, Taiwan.*

ECHA/PR/10/16 Helsinki, 30 August 2010 Public Consultation on Eleven Potential Substances of Very High Concern. Methoxyethanol er på listen med følgende data:
2-Methoxyethanol, EC number 203-713-7 CAS number 109-86-4, CMR (toxic for reproduction, cat. 2) and Mainly used as solvent, chemical intermediate and additive for fuels.

# 5. Bruk og eksponering

## 5.1. Forekomst/bruk

2-metoksyetanol blir produsert ved en reaksjon mellom metanol og etylenoksid. 2-metoksyetylacetat blir produsert fra 2-metoksyetanol med konvensjonell forestering. Kjente urenheter i 2-metoksyetanol blir rapportert å være < 0,1 % metanol ,< 0,1 % dietylenglykolmetyleter og < 0.02 % etylenglykol.

2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat forekommer ikke i naturen. Verdensomspennende rapportert bruk for de to glykol eterne er i malinger og emaljer, trykksverte, plastinnpakking for matvarer, pigmenter for silketrykk, fotografiske og fotolitografiske prosesser (inkludert produksjon av offsetplater), CDer, kretskort og integrerte kretskort, rengjøringsmidler for hjemmebruk og industriell bruk, og kjølevæske i hydrauliske væsker og flydrivstoff. I 1994 ble 2-metoksyetanol og 2-metoxy-etylacetat klassifisert av EU som reprotoksisk og bruk i forbrukervarer ble da forbudt. Bruken ble da betydelig redusert. For eksempel, ifølge det Svenske kjemiske produkt register, falt den årlige bruken av 2-metoksyetanol fra 260 tonn i 1993 til 19 tonn i 1997. Den årlige bruken av 2-metoksyetylacetat i Sverige var rapportert å være under 0,1 t/år i 1997.

Rapporterte gjennomsnittlige eksponerings nivåer var i området < 0.1 til 23 mg/m$^3$ (< 0.3 til 7,4 ppm) for 2-metoksyetanol, og fra< 0.1 til 143 mg/m$^3$ (< 0.2 til 29 ppm) for 2-metoksyetylacetat. Eksponering har blitt rapportert fra halvleder og kretskort produksjon, trykking, maling (spesielt maling av biler og skip), møbellakking, malingsproduksjon og bilreparasjon.

## 5.2. Opplysning fra Produktregistret

Produktregisteret inneholder opplysninger om mengde og bruk av 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat. Disse opplysningene er gitt i tabell 8.

**Tabell 8.** Data over antall deklarasjoner og maksimal mengde over 0,4 tonn for 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat.

| Stoffnavn | Antall deklarasjoner | Maksimal mengde (tonn) |
|---|---|---|
| 2-metoksyetanol | 3 | Ca 1700 |
| 2-metoksyetylacetat | 0 | 0 |

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter 2-metoksyetanol inngår utover det som nevnes i 5.1. 2 - metoksyetanol benyttes i store mengder, men kun av et firma.

## 5.3. Eksponering og måledokumentasjon

### 5.3.1 EXPO- data

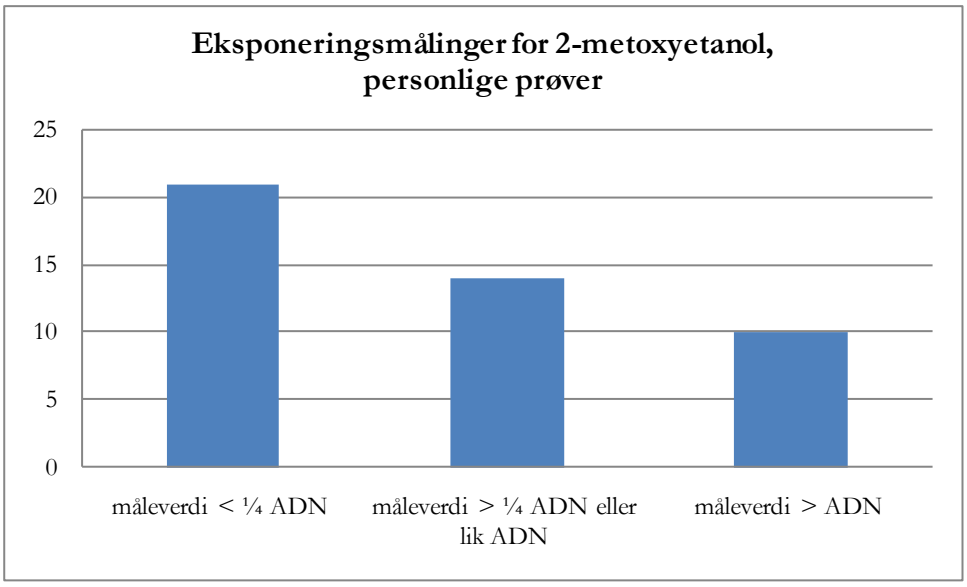
Rapporterte målinger av 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

EXPO innholder totalt 45 målinger for 2-metoksyetanol i perioden 1983-1989 og 39 målinger for 2-metoksyetylacetat i perioden 1983-1990. Alle målingene ble utført som personbårne prøver og var tatt under normale arbeidsforhold.

Gjennomsnittlig prøvetakingstid for 2-metoksyetanol var 272 minutter og for 2-metoksyetylacetat var gjennomsnittlig prøvetakingstid på 302 minutter.

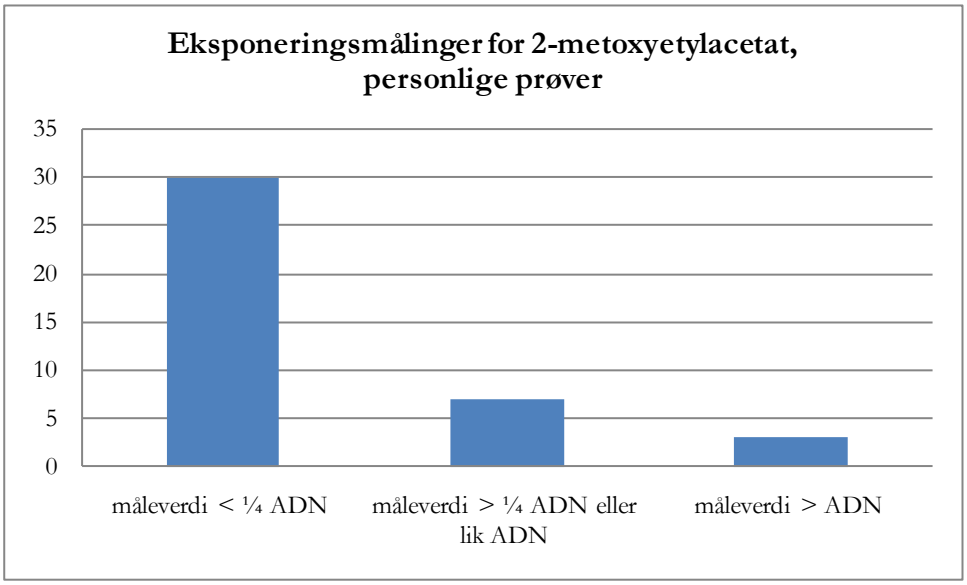
Måleresultatene er vurdert etter tre intervaller: måleverdi < ¼ ADN (¼ av administrativ norm lik 1,25 ppm), måleverdi > ¼ ADN eller lik ADN samt måleverdi > ADN (Veiledning: Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfæren, Arbeidstilsynet, best.nr.450).

I figur 3 og 4 er eksponeringsmålinger for henholdsvis 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat vist.




**Figur 3.** Eksponeringsmålinger for 2-metoksyetanol

Eksponeringsmålingene er for 2-metoksyetanol tatt i forbindelse med produksjon av maling og lakk, produksjon av ikke-elektriske husholdningsmaskiner og apparater, samt produksjon av sportsartikler.




**Figur 4.** Eksponeringsmålinger for 2-metoksyetylacetat.

Eksponeringsmålingene for 2-metoksyetylacetat er tatt i forbindelse med produksjon av keramiske husholdningsartikler og dekorasjonsgjenstander, produksjon av ikke- elektriske husholdningsmaskiner, samt produksjon av sportsartikler.

5.3.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 9 er metoder for prøvetaking og analyser av 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat presentert.

**Tabell 9.** Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat.

| Stoff | Prøvetakingsmetode | Analysemetode | Referanse |
|---|---|---|---|
| 2-metoksyetanol | Kullrør | Gasskromatografi m/FID[1] | NIOSH metode 1403[2], OSHA metode 79[3] |
| 2-metoksyetylacetat | Kullrør | Gasskromatografi m/FID[1] | NIOSH metode 1451[2], |

[1]FID, Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)
[2]www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154
[3]www.osha.gov/dts/sltc/methods /toc.html

# 6. Vurdering

2-metoksyetanol blir raskt omdannet til 2-metoksyetylacetat i kroppen og i dyreforsøk er de to stoffene like toksiske. Helsefarene for 2-metocyetanol bør derfor bli ansett som ekvivalent til helsefarene for 2-metoksyetylacetat.

De kritiske effektene av 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat er på reproduksjon og blodcelledannelse, som er påvist hos forsøksdyr og yrkeseksponering.

I betraktning av at hematologiske effekter funnet blant arbeidere ved 4 ppm (Shih et al. 1999) og som ikke lengre ble observert ved et eksponeringsnivå på 2,3 ppm (Shih et al. 2003), anbefaler SCOEL en helsebasert OEL på 1 ppm.

SCOEL henviser til at det ikke er funnet data for irritasjon og det er heller ikke referert til andre effekter som gir grunn til å sette korttidsverdi.

2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat tas lett opp gjennom hud (væske eller damp) og bidrar signifikant til det samlede opptak. Det anbefales å beholde anmerkningen H (Hud) for begge stoffene.

Et stort antall dyre studier har gitt et klart og entydig bilde av de toksiske effektene på reproduksjon i begge kjønn. Flere studier rapporterer forhøyd forekomst av abort, menstruasjonsuregelmessigheter og lav fertilitet blant kvinner i halvlederindustri. I en undersøkelse av sædkvalitet hos arbeidere ved et skipsverft ble det funnet at malere hadde oligospermia (10/79 sammenlignet med 0/40), og azoospermia (4/79 sammenlignet med 0/40) oftere enn kontroller, så vel som en tendens til et lavere antall spermie per ejakulat (Welch et al., 1988).

2-metoksyetanol er plassert på kanditatlisten for SVHC-stoffer (Substances of Very High Concern) på grunn av dets reproduksjonsskadelige egenskaper. Anmerkning med R (reproduksonsskadelig) opprettholdes.

EXPO innholder totalt 45 målinger for 2-metoksyetanol i perioden 1983-1989 og 39 målinger for 2-metoksyetylacetat i perioden 1983-1990. Tilstanden kan ha endret seg i løpet av disse årene, så det er noe usikkerhet knyttet til hvor representative disse eksponeringsmålingene er for dagens eksponering.

# 7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til ny administrativ norm baserer seg på en vurdering av de eksisterende toksikologiske dataene i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5. På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon forslås det at dagens administrative norm for 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat reduseres til 1 ppm, og at anmerkningen hudopptak (H) og reproduksjonsskadelig (R) beholdes.

Forslag til nye administrativ norm:

**Administrativ norm (8 timers TWA) for 2-metoksyetanol:** 1 ppm, 3,1 mg/m$^3$
**Anmerkning:** H (Hudopptak) og R (Reproduksjonsskadelig)

**Administrativ norm (8 timers TWA) for** 2-metoksyetylacetat**:** 1 ppm, 4,9 mg/m$^3$
**Anmerkning:** H (Hudopptak) og R (Reproduksjonsskadelig)

# 8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for 2-metoksyetanol og 2-metoksyetylacetat fastsatt til:

**Administrativ norm (8 timers TWA) for 2-metoksyetanol:** **1 ppm, 3,1 mg/ m$^3$**
**Anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig)**

**Administrativ norm (8 timers TWA) for 2-metoksyetylacetat:** **1 ppm, 4,9 mg /m$^3$**
**Anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig)**

# 9. Referanser


Almekinder J L, Lennard D E, Walmer D K, Davis B J (1997) Toxicity of methoxyacetic acid in cultured human luteal cells. *Fundam Appl Toxicol* 38:191-194.

Balasubramanian H, Kaphalia L, Campbell G A, Moslen M T (1995) Induction of apoptosis in the rat thymus by 2-methoxyethanol is decreased by phenobarbital pretreatment. *Occup Hyg* 2:275-281.

Beaumont J J, Swan S H, Hammond S K et al (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: Epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *Am J Ind Med* 28:735-750.

Berndtson WE, Foote RH (1997) Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 11:29-36.

Bolt HM, Golka K (1990) Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadia in offspring: A case report. *Br J Ind Med* 47:352-353.

Britannica Online (1999) Electronics: Principal devices and components, Integrated circuits, Manufacturing technology. http:www.eb.com.

Chang HY, Lin CC, Shih TS, Chan H, Chou JS, Huang YS (2004) Evaluation of the protective effectiveness of gloves from occupational exposure to 2-methoxyethanol using the biomarkers of 2-methoxyacetic acid levels in the urine and plasma. Occup Environ Med 61:697-702.

Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC et al (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch Environ Health* 37:346-351.

Correa A, Gray RH, Cohen R et al (1996) Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 143:707-717.

Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G, Wilson R, Maronpot RR (1997) Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 142:328-337.

Denkhaus W, Steldern D, Botzenhardt U, Konietzko H (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 57:109-115.

Dieter M P, Jameson C W, Maronpot R R, Langenbach R, Braun A G (1990) The chemotherapeutic potential of glycol alkyl ethers: Structure-activity studies of nine compounds in a Fischer-rat leukemia transplant model. *Cancer Chemother Pharmacol* 26:173-180.

Dugard P H, Walker M, Mawdsley S J, Scott R C (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect* 57:193-197.

Elias Z, Danière M C, Marande A M, Poirot O, Terzetti F, Schneider O (1996) Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: Results of different short-term tests. *Occup Hyg* 2:187-212.

Eskenazi B, Gold E B, Samuels S J et al (1995) Prospective monitoring of early foetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 28:833-846.

Exon J H, Mather G G, Bussiere J L, Olson D P, Talcott P A (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoksyethanol: Thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 16:830-840.

Foote R H, Farrell P B, Schlafer D H et al (1959) Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reprod Toxicol* 9:527-539.

Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ, Hays SM (2000) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. Toxicol Appl Pharmacol 165:53-62.

Gold E B, Eskenazi B, Hammond S K et al (1995) Prospectively assessed menstrual cycle characteristics in female water-fabrication and nonfabrication semiconductor employees. *Am J Ind Med* 28:799-815.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989). Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 61:243-247.

Hammond S K, Hines C J, Hallock M F, Woskie S R, Kenyon E M, Schenker M B (1996) Exposures to glycol ethers in the semiconductor industry. *Occup Hyg* 2:355-366.

Hanley TR Jr, Yano BL, Nitschke KD, John JA (1984) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 75:409-22.

Hines C J, Selvin S, Samuels S J et al (1996) Hierarchical cluster analysis for exposure assessment of workers in the semiconductor health study. *Am J Ind Med* 28:713-722.

Holladay S D, Comment C E, Kwon J, Luster M I (1994) Foetal hematopoietic alterations after maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether: Prolymphoid cell targeting. *Toxicol Appl Pharmacol* 129:53-60.

Hours M, Dananche B, Caillat-Vallet E et al (1996) Glycol ethers and myeloid acute leukemia: A multicenter case control study. *Occup Hyg* 2:405-410.

Johanson G (1999) SCG basis for an occupational health standard – Ethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether acetate. Arbete och Hälsa 13:1-43.

Johanson G (2000) Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. Crit Rev Toxicol 30:307-345.

Kayama F, Yamashita U, Kawamoto T, Kodama Y (1991) Selective depletion of immature thymocytes by oral administration of ethylene glycol monomethyl ether. *Int J Immunopharmacol* 13:531-540.

Kezic S, Mahieu K, Monster A C, de Wolff F A (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup Environ Med* 54:38-43.

McGregor D (1996) A review of some properties of ethylene glycol ethers relevant to their carcinogenic evaluation. *Occup Hyg* 2:213-235.

Mori K, Kaido M, Fujishiro K, Inoue N (1989) Testicular toxicity and alterations of glutathione metabolism resulting from chronic inhalation of ethylene oxide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 101:299-309.

NIOSH (1991) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether and their acetates. DHHS (NIOSH) Pub. No. 91-119; NTIS Pub. No. PB-92-167-147. National Technical Information Service, Springfield, VA.

Pastides H, Calabrese E J, Hosmer D W, Harris D R (1988) Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *J Occup Med* 30:543-551.

Paustenbach D J (1988) Assessment of the developmental risks resulting from occupational exposure to select glycol ethers within the semiconductor industry. *J Toxicol Environ Health* 23:29-75.

Pinney S M, Lemasters G K (1996) Spontaneous abortions and stillbirths in semiconductor employees. *Occup Hyg* 2:387-401.

Saavedra D, Arteaga M, Tena M (1997) Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann N Y Acad Sci* 837:126-137.

Scott W J, Fradkin R, Wittfoht W, Nau H (1989) Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology* 39:363-373.

Shih TS, Hsieh AT, Chen YH, Liao GD, Chen CY, Chou JS, Liou SH (2003) Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. *Occup Environ Med* 60:130-135.

Shih TS, Hsieh AT, Liao GD, Chen YH, Liou SH (2000a) Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate factories. *Occup Environ Med* 57:348-352.

Shih TS, Liou SH, Chen CY, Chou JS (1999) Correlation between urinary 2-methoxyacetic acid and exposure of 2-methoxyethanol. *Occup Environ Med* 56:674-678.

Shih TS, Wang PY, Chen CY, Smith TJ, Hu YP (2000b) Measurement of percutaneous uptake of 2-methoxy ethanol vapor in humans. *J Occup Environ Med* 42:475-482.

Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. I. Evaluation of exposure. *Am J Ind Med* 14:497-507.

Swan S H, Beaumont J J, Hammond S K et al (1995) Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: Agent-level study. *Am J Ind Med* 28:751-769.

Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, Corley RA, Reitz RH, Paustenbach DJ, Holson JF, Whorton MD, Thompson KM, Gargas ML (2001) Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. Toxicol Sci 62:124-139.

Welch LS, Cullen MR (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 14:527-536.

Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 14:509-526.

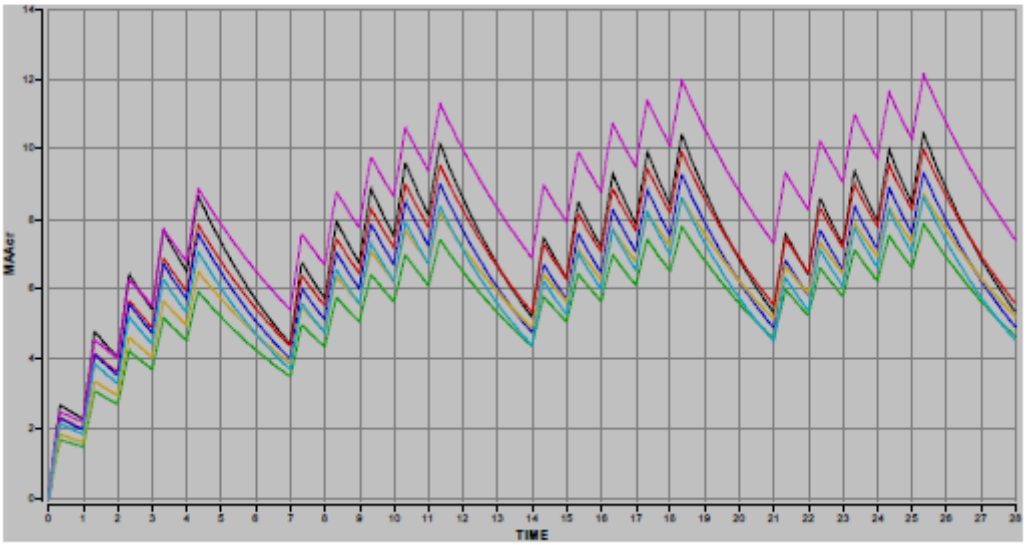
Welsch F, Blumenthal GM, Conolly RB (1995) Physiologically based pharmacokinetic models applicable to organogenesis: Extrapolation between species and potential use in prenatal toxicity risk assessments. *Toxicol Lett* 82-83:539-547.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1992) Salmonella mutagenicity tests. V. Results from testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 19:2-141.

# 10. Vedlegg

Toxikokinetisk beregning av MAA nivået i urin. Avgangs punkter:

- Bruk en-kompartment modell i Berkeley Madonna-programvare, anta tids-invariant lineær kinetikk (ingen metabolsk metning, ingen enzym induksjon, etc.)
- Beregn MAA utskillelse i urin ifølge de å følgende betingelser:
  - Bruk individuelle verdier for lungeventilasjon 7,0-9,8 l/min, lunge (pulmonary) EGME retensjon (73-79 %), og urin rekovery (gjenfinning) (78.6-91.5 %) og halveringstid (66,1-89,7) av MAA som rapportert av Groeseneken et al. (1989) for kontrolert 4-timer eksponering (Groeseneken et al., 1989)
  - Normalisere faktisk eksponering av hvert individ (15,6-16,3 mg/m$^3$) er til 3,11 mg/m$^3$ (1 ppm).
  - Anta mg MAA/g kreatinin er ekvivalent til µg MAA/min (dvs. urinkreatinin utskillelse er 1 mg/min)

- For hvert individ, simulere MAA i urin (mg/g kreatinin for 4 ukers eksponering (5d/uker x 8timer/d) ved 1 ppm 2ME

| MAA in urine, mg/g Cr | 1st week of exposure | 4th week of exposure |
|---|---|---|
| Monday, before shift | 0 | 5-7 |
| Monday, after shift | 1.7-2.7 | 6-9 |
| Friday, after shift | 6-9 | 8-12 |
| Increase during work week | 6-9 | 3-5 |