

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for dimetyleter

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Direktoratet for arbeidstilsynet i henhold til rutinen for revisjon av administrative normer vedtatt av styret for Arbeidstilsynet på styremøte 03.05.2001.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) utarbeider kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentene. TEAN innhenter i dette arbeidet relevante publiserte vitenskapelige studier og bearbeider toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen for å fastsette administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter av annen art kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfellevurderte publiserte studier.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Dersom Direktoratet for arbeidstilsynet ved utarbeiding av grunnlagsdokumentet finner mangler, feil og uklarheter i data eller vurderinger, kan direktoratet ta dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Direktoratet for arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7 er utelukkende ansvaret til Direktoratet for arbeidstilsynet. Det samme gjelder kapittel 8, hvor den fastsatte administrative normen er angitt.

Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Nåværende administrativ norm	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	4
3. Fysikalske og kjemiske data	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	5
4.1 Toksikokinetikk	5
4.2 Toksikodynamikk	6
4.2.1 Organtoksisitet	6
4.2.2 Immunotoksisk effekt	7
4.2.3 Gentoksisk effekt	7
4.2.4 Kreftfremkallende effekt	8
4.2.5 Reproduksjonsskadelig effekt	8
4.3 Vurdering	8
5. Bruk og eksponering	10
5.1 Data fra Produktregisteret	10
5.2 Eksponering, måledokumentasjon	11
5.3 Prøvetakings- og analysemetode	11
6. Vurdering	11
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	11
8. Ny administrativ norm	12
9. Referanser	13

1. Stoffets identitet

Navn:	Dimetyleter
CAS-nr:	115-10-6
EINECS-nr:	204-065-8
Index-nr:	603-019-00-8
Synonymer:	metyleter, metyloksid, metoksimetan, oksibismetan, treeter, DME

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm er 200 ppm, 384 mg/m³.

2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2002 ¹	8 t: 1000 ppm, 1885 mg/m ³	
Sverige	AFS 2000:3, Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar ²	8 t: 500 ppm, 950 mg/m ³ Kortidsverdi: 800 ppm, 1500 mg/m ³	
Finland	HTP – värden 2002	8 t: 1000 ppm, 2000 mg/m ³	
Storbritannia	EH40/2002 Occupational Exposure Limits 2002	8 t: 400 ppm, 766 mg/m ³ Kortidsverdi: 500 ppm, 958 mg/m ³	
Nederland	Dutch OEL-list 2004 ³	8 t: 500 ppm, 950 mg/m ³ Kortidsverdi: 800 ppm, 1500 mg/m ³	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (September 2003)	8 t: 1000 ppm, 1900 mg/m ³	
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2003)	8 t: 1000 ppm	
EU	Kommisjonsdirektiv	8 t: 1000 ppm,	

	2000/39/EC	1920 mg/m ³	
NIOSH	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards ⁵	ikke fastsatt	
OSHA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	ikke fastsatt	
ACGIH	ACGHI [®] 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs [®])	ikke fastsatt	

Tabell 2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

¹ <http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/pdf/At-vejledninger/C01-GV-liste-oktober-2002.pdf>

² http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf

³ http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas

⁴ <http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

⁵ <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0000.html>

3. Fysikalske og kjemiske data

Kapittel 3 og 4 er basert på kriteriedokumentet fra EUs vitenskapskomité (SCOEL) [1], den svenske kriteriegruppen for hygieniske grenseverdier [2], Deutsche Forschungsgemeinschaft grenseverdidokumentasjon [3] og kriteriedokument [4] og PATTY's toxicology [5]. I tillegg er senere publiserte og relevante studier vurdert.

Molekylformel:	C ₂ H ₆ O
Strukturformel:	CH ₃ OCH ₃
Molekylvekt:	46,07
Kokepunkt:	- 23,7 °C
Smeltepunkt:	-138,5 °C
Flammepunkt:	-40,6 °C
Laveste eksplosjonsgrense:	3,0 vol. %
Damptrykk ved 20 °C:	520 kPa / 3982 mm Hg
Damp tetthet:	1,62 (luft = 1)
Løselighet:	Løses både i vann og alkohol
Omregningsfaktor:	1 ppm = 1,91 mg/m ³
(20 °C, 101,3 kPa)	1 mg/m ³ = 0,523 ppm

Ved romtemperatur er dimetyleter en fargeløs gass med en søt, eterlignende lukt. Dimetyleter forekommer som væske under -23 °C. Dimetyleter tilhører gruppen alkyleter.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

Dimetyleter er en svært flyktig gass og tas hovedsakelig opp via inhalasjon.

I et forsøk referert i svensk [2] og tysk [4] grenseverdidokumentasjon [6] ble luft inneholdende 750-2000 ppm dimetyleter administrert intratrakealt til hannrotter (Wistar) i 60 minutter. Distribusjonen av dimetyleter var rask og etter 30 minutters eksponering for 1000 ppm ble likevektskonsentrasjoner på 14-22 ppm oppnådd i alle undersøkte vev (blod, hjerte, lunge, lever, milt, nyre, fett, muskler og hjerne). Opptak og utskillelse av dimetyleter var langsamst i fett- og muskelvev. Halveringstiden ble beskrevet som et to-fase system, med 10 minutter for α -fasen og 90 minutter for β -fasen. Dette ble bekreftet i en senere studie [7], hvor rottene inhalerte luft inneholdende 750-2000 ppm dimetyleter over 6 timer. Det ble ikke observert lagring i noen av vevene.

4.2 Toksikodynamikk

Studier på mennesker

Akutt toksisitet

Høye konsentrasjoner av dimetyleter påvirker sentralnervesystemet, men sammenlignet med dietyleter er dimetyleter mindre fettløselig og har en lavere narkotisk effekt. I en eldre studie fra 1926 [8] ble forsøkspersonen(e) (antall forsøkspersoner ikke oppgitt) eksponert for høye konsentrasjoner av dimetyleter (5 til 20 % i luft, tilsvarende fra 50 000 til 200 000 ppm) i ca. 60 minutter. 50 000 og 75 000 ppm (95 500 og 143 250 mg/m³) forårsaket redusert konsentrasjonsevne, 82 000 ppm (156 620 mg/m³) resulterte i problemer med koordinasjon og syn etter 21 minutter og lett fasial analgesi etter 30 minutter. Ved 144 000 ppm (275 040 mg/m³) viste de første symptomene på forgiftning seg etter 7 minutter og etter 26 minutter ble forsøkspersonene bevisstløse med kvalme ved oppvåkning. 200 000 ppm (382 000 mg/m³) førte til bevisstløshet etter 17 minutter. Rapporteringen i denne studien baserer seg kun på forsøkspersonen(e)s subjektive opplevelse av dimetyleters nevrotoksiske effekt, og ble gjort lenge før nevropsykologien ble etablert i 1940-årene.

I et noe tidligere studie ble det rapportert at dimetyleter i konsentrasjoner opp til 50 % (500 000 ppm) i luft inhalert ved laboratoriearbeid ble opplevd som svært ubehagelig [9].

Studier på forsøksdyr

4.2.1 Organtoksisitet

Akutt toksisitet

Dimetyleters akutte toksisitet er svært lav. Caprino og Togna [10] rapporterte om LC₅₀-verdier for mus på 494 000 ppm (943 540 mg/m³) etter 15 minutter og 386 000 ppm (737 260 mg/m³) etter 30 minutter. I en annen rotte-studie ble det rapportert om en LC₅₀-verdi på 164 000 ppm etter 4 timers eksponering (hel-kropp) fra 84 000 til 205 000 ppm dimetyleter [11,12].

I et forsøk hvor hunder ble eksponert for 100 000, 200 000 og 300 000 ppm (191 000, 382 000 og 573 000 mg/m³) dimetyleter over 5 minutter ble det rapportert om en svak sensibilisering av hjerte ved de to høyeste eksponeringene [7,12,13].

Effekt på lever

Collins og medarbeidere [14] eksponerte rotter (Wistar) for ren luft, 200, 2 000 eller 20 000 ppm (0, 382, 3820 eller 38200 mg/m³) dimetyleter i 6 timer/dag, 5 dager i uken i 30 uker. Ingen av dosene ga noen toksikologisk signifikant effekt på kroppsvekt eller matinntak. Etter 24 ukers eksponering ble det funnet unormalt høyt nivå av SGPT (alaninaminotransferase i serum) i noen få rotter. Etter 30 uker ble det i gruppen med høyest eksponering funnet en statistisk signifikant økning i SGPT for begge kjønn sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble også rapportert en signifikant økning i SGOT-nivået (aspartataminotransferase i serum) hos hannrotter i gruppen eksponert for 2 000 ppm dimetyleter. Det ble ikke funnet noen histopatologiske endringer. Også Reutzel og medarbeidere [15] rapporterte om økt SGPT aktivitet hos hannrotter (Wistar). For informasjon om studien se 4.2.2 Immunotoksisk effekt.

4.2.2 Immunotoksisk effekt

Britteli og Smith [11] rapporterte om et lavere antall hvite blodlegemer sammen med et økt antall neutrofiler hos rotter (Chr-CD) eksponert for 50 000 ppm (95 500 mg/m³) 6 timer/dag i 10 dager.

Reutzel og medarbeidere har publisert to studier hvor forsøksdyr har vært eksponert for dimetyleter. I den første [15] ble rotter (Wistar) eksponert for 0, 2 000, 10 000 eller 20 000 ppm (0, 3820, 19 100 eller 38 200 mg/m³) dimetyleter 6 timer/dag, 5 dager i uken i 13 uker. 10 000 ppm dimetyleter forårsaket en signifikant reduksjon i antall lymfocytter og en økning i antall neutrofiler. I det andre forsøket [16] ble samme protokoll benyttet, men rottene ble eksponert for 0, 1 000, 5 000, 10 000 eller 20 000 ppm (0, 1910, 9550, 19 100 eller 38 200 mg/m³) dimetyleter. Det ble definert en "no effect level" for hvite blodlegemer på 10 000 ppm.

4.2.3 Gentoksisk effekt

Det har ikke vært vist gentoksisk effekt av DME. Okada og medarbeidere [17] rapporterte at DME ikke forårsaket cytogenetisk effekt i pattedyrceller *in vivo*. I flere upubliserte studier referert i tysk grenseverdidokumentasjon [3,4,12] ble det ikke påvist mutagen/gentoksisk effekt etter eksponering for DME på bakterier eller pattedyrceller *in vitro*, på bananflue (28 000 ppm over 14 dager) eller med et host-mediert assay på mus (10 000 og 20 000 ppm over 3 timer).

4.2.4 Kreftfremkallende effekt

I en upublisert inhalasjonsstudie [7,12], hvor bare sammendraget av studien er tilgjengelig, ble rotter (CrI:CD, 100 av hvert kjønn) eksponert for 0, 2000, 10 000 eller 25 000 ppm dimetyleter (3820, 19 100 eller 47 750 mg/m³) 6 timer/dag, 5 dager i uken i to år. Det ble rapportert om økt insidens av tumorer i bryst (godartede og ondartede) hos hunnrotter eksponert for 25 000 ppm dimetyleter. Siden insidensen av tumorer var ukarakteristisk lav i kontrollgruppen sammenlignet med tidligere kontrollstudier ved samme laboratorium, ble det konkludert med at effekten ikke hadde sammenheng med eksponeringen for dimetyleter. Studien er vurdert i tysk grenseverdidokumentasjon [3,4] og det ble konkludert med at dimetyleter ikke viste karsinogen effekt. Det ble konkludert med en NOAEL-verdi på 2000 ppm dimetyleter basert på økt kroppsvekt og redusert overlevelse hos rotter eksponert for 10 000 eller 25 000 ppm dimetyleterdamp i 6 måneder.

4.2.5 Reproduksjonsskadelig effekt

De studiene som har vært gjort mhp. reproduksjonsskadelig effekt har vært negative eller gitt effekt på avkom (redusert fostervekt og skjelettvariasjoner) samtidig med effekt på mordyret [7,12].

4.3 Vurdering

Det foreligger ingen epidemiologiske studier for langtidsvirkninger på mennesker. Studier på forsøkspersoner har vist akutt nevrotoksisk effekt, men forsøkspersonen(e) ble i studiet [6] utsatt for svært høye konsentrasjoner av dimetyleter (50 000 til 200 000 ppm).

Den kritiske effekten ved eksponering for dimetyleter er effekt på lever hos rotter. I studien av Collins og medarbeidere [14] ble det rapportert signifikant økt nivå av SGPT hos rotter av begge kjønn sammenlignet med kontrollgruppen etter eksponering for 20 000 ppm dimetyleter. Det ble også rapportert signifikant økt nivå av SGOT hos hannrotter etter eksponering for 2000 ppm dimetyleter. Effekten var imidlertid bare signifikant på mellomdosen og viste ingen doseresponsammenheng. Vi mener derfor at et "no-effect level" for effekt på lever i denne studien ligger et sted mellom 2000 og 20 000 ppm dimetyleter.

Ved eksponering for 10 000 [15] og 20 000 ppm [16] dimetyleter har det også vært rapportert om et redusert antall hvite blodlegemer hos rotter. I en upublisert studie fra DuPont [12], vektlagt av den tyske grenseverdikommisjonen, ble det konkludert med en NOAEL-verdi for rotter på 2000 ppm basert på økt kroppsvekt og redusert overlevelse. Studien er ikke offentlig tilgjengelig og er derfor ikke vurdert.

Tilgjengelige data tyder ikke på at dimetyleter er kreftfremkallende, gentoksisk eller reproduksjonsskadelig.

5. Bruk og eksponering

Dimetyleter er en drivgass som kan fremstilles fra naturgass, biomasse eller metanol. I dag blir DME hovedsakelig brukt som drivgass i spraybokser. Det virker ikke ødeleggende på ozonlaget, og erstatter halogenerte hydrokarboner. DME har en rekke egenskaper som gjør det til et miljøvennlig alternativ til drivstoff i dieselmotorkjøretøyer.

5.1 Data fra Produktregisteret

Basert på opplysninger i Produktregisteret (2002) anvendes dimetyleter innen en rekke bransjer med gjennomgående få produkter innen hver bransje. Det er totalt registrert 114 produkter som inneholder dimetyleter. Samlet stoffmengde for alle produktene utgjør 44,7 tonn.

I overkant av 45 % av produktene innen de fleste produkttypene har et dimetyleter innhold på 30 - 60 %.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		44,7
PR.3	Industri generelt	1,4
PR.1	Privat anvendelse	1,6
50.2	Vedlikehold og reparasjon av motorkjøretøyer	1,6
34	Produksjon av motorkjøretøyer, tilhengere og deler	2,6
35.4	Produksjon av motorsykler og sykler	2,6
50	Handel med, vedlikehold og reparasjon av motorkjøretøyer og motorsykler. Detaljhandel med drivstoff til motorkjøretøyer og motorsykler	2,6
93	Annen personlig tjenesteyting	4,6
45	Bygge- og anleggsvirksomhet	6,0
24	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	9,0

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer hvor dimetyleter benyttes.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		42,4
I1520	Andre termiske isolasjonsmaterialer	1,3
U0510	Fugemidler (fugemasse)	3,4
M0599	Andre malinger og lakker	6,6

M0570	Rustbeskyttende maling	7,0
L1030	Løsemiddelbaset lim	7,9
U0540	Andre utfyllingsmiddler	9,4

Tabell 5.2.2 Oversikt over produkttyper som inneholder dimetyleter

5.2 Eksponering, måledokumentasjon

Det finnes ingen måledokumentasjon for dimetyleter i STAMIs database EXPO, og vi har ikke fått tilsendt målinger fra berørte bedrifter for dimetyleter.

5.3 Prøvetakings- og analysemetode

Prøvetaking på kullrør, analyse med gasskromatografi, metode N 1610.

Dimetyleter kan måles med direktevisende utstyr dersom det ikke forekommer andre interfererende stoffer i arbeidsatmosfæren samtidig. Fotoionisasjons- og flammeionisasjonsinstrumenter, IR- og fotoakustiske IR-instrumenter er de mest aktuelle typer instrumenter.

N 1610 henviser til metode i NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA, 1984, med oppdateringer: <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

6. Vurdering

Den kritiske effekten for dimetyleter er leverskade hos rotter.

Studier på mennesker viser at dimetyleter har lav akutt toksisitet, men ved svært høye konsentrasjoner (50 000 til 200 000 ppm), medfører dimetyleter akutt nevrotoksisk effekt. Det foreligger ingen epidemiologiske studier for langtidsvirkninger på mennesker.

Sammenlignet med dietyleter er dimetyleter mindre fettløselig og har lavere narkotisk effekt. På dette grunnlaget mener vi det er tilrådelig å foreslå en høyere administrativ norm for dimetyleter enn for dietyleter.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Vi har ikke eksponeringsdata for dimetyleter, og har dermed ikke grunnlag for å ta tekniske og økonomiske hensyn i vår vurdering. Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene og en parallellvurdering med dietyleter. På dette grunnlaget foreslår vi å beholde nåværende administrative norm for dimetyleter:

200 ppm, 384 mg/m³.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for dimetyleter fastsatt til:

200 ppm, 384 mg/m³.

9. Referanser

1. Recommendation of the EC Scientific Expert Group (SEG), Dimethyleter. *Kopi kan fås ved henvendelse til STAMI.*
2. Arbete och Hälsa. Vetenskapligt underlag för Hygieniska Gränsvärden 16 (ed. Per Lundberg). Dimetyleter (DME). 1995;18:12-6.
3. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Toxikologisch-arbeitsmedizinische begründungen von MAK-Werten. 1988.
4. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. 1991;1:125-31.
5. PATTY'S toxicology. Ethers. 2001;Utgave 5:863-79.
6. Eckard R, Kemper FH. Mass Fragmentographic Study of the Pharmacokinetic and Tissue Distribution of Dimethylether (DME) Naunyn-Schmiedelberg's Arch Pharmacol 307: R19 Suppl. S 1979.
7. Daly JJr, Kennedy GL. Dimethyl ether: a safety evaluation. Chem Times Trends 1987;10:40-54.
8. Davidson BM. Studies of intoxication.VI.The action of methyl ether. J Pharmacol Exp Ther 1926;26:43-8.
9. Brown WE. Experiments with anesthetic gases propylene, methane, dimethyl-ether. J Pharmacol Exp Ther 1924;23:485-96.
10. Caprino L, Togna G. Toxicological aspects of dimethylether. European Journal of Toxicology 1975;8:287-90.
11. Britтели MR, Smith LW. Acute and subacute inhalation toxicity of dimethylether in rats. Toxicologist 1981;1:79.
12. Du Pont de Nemours & Co. DuPont SHE Excellence Center: Robust data summary and test plan. 2000.
13. Reinhardt CF, Azar A, Maxfield ME, Smith PE, Mullin LS. Cardiac arrhythmias and aerosol "sniffing". Arch Environ Health 1971;22:265-79
14. Collins CJ, Cobb LM, Purser DA. Effects of chronic inhalation of dimethyl ether in the rat. Toxicology 1978;11:65-71
15. Reutzel PGJ, Bruyntjes JPB, Beems RB. Sub-chronic (13-week) inhalation toxicity study with dimethyl ether in rats. Report No. R 5717*). Aerosol Report 1981;20:23-8
16. Reutzel PGJ, Woutersen RA. Inhalation Toxicity Studies of Dimethylether: 4-Week Study in Hamsters and a 13-Week Study in Hamsters and Rats. Division for Nutrition and Food Research. TNO, Nederland. 1983
17. Okada TA, Roberts E, Brodie AF. Mitotic abnormalities produced by juglone in Ehrlich ascites tumor cells. Proc Soc Exp Biol Med 1967;126:583-8