

4.2.2016

Difenyylieetteri

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	101-84-8
<i>EINECS No:</i>	202-981-2
<i>Kaava:</i>	C ₁₂ H ₁₀ O
<i>Synonyymit:</i>	Fenyylieetteri, bifenyylioksidi, fenyylioksidi, fenoksibentseeni, 1,1'-oksibisbentseeni
<i>Molekyylipaino:</i>	170,21
<i>Sulamispiste:</i>	27 °C (101,3 kPa)
<i>Kiehumispiste:</i>	257–258 °C (101,3 kPa)
<i>Tiheys:</i>	1,07 g/cm ³ (20 °C)
<i>Höyrynpaine:</i>	2,8 Pa
<i>Vesiliukoisuus:</i>	21 mg/l
<i>Log P_{ow} (n-oktanolivesi jakautumiskerroin):</i>	3,87–4,83
<i>Leimahduspiste:</i>	96 °C
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 7,08 mg/m ³ (20 °C, 101,3 kPa) 1 mg/m ³ = 0,141 ppm

Difenyylieetteri on väritön, nestemäisessä tai kiinteässä muodossa esiintyvä-organeninen aine. Difenyylieetterillä on hieman epämiellyttävä haju ja se on huonosti haihtuva. Hajukynnys on noin 0,008 mg/m³ (0,0012 ppm).

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit:
Ei luokitusta.

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta
<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

(EY 2008)

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Difenyylieetteriä käytetään esimerkiksi lämmönsiirtoaineena ja kemiallisena välituotteena pinta-aktiivisten aineiden ja liukastusaineiden valmistuksessa. Kyseessä voi usein olla difenyylieetteristä ja bifenyylieetteristä kostuvasta seoksesta. Difenyylieetteriä käytetään myös hajusteena.

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan difenyylieetteriä ei valmistettu Suomessa vuonna 2014. Sen maahantuontimäärä oli 0,16 tonnia. Rekisteriin on ilmoitettu 12 tuotetta, joiden pääasiallisia käyttötarkoituksia ovat puhdistus- ja pesuaineet (4 tuotetta), hajusteet (3 tuotetta) ja lämmönsiirtoaineet (2 tuotetta).

Difenyylieetterin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) annettu 7 mg/m^3 . Lyhytaikaiselle altistumiselle annettu DNEL-arvo on 14 mg/m^3 . (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Työperäinen altistuminen

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterin (TTL 2016) tietojen mukaan vuosina 2008–2015 työpaikoilla tehdyissä työilmapitoisuusmittauksissa difenyylieetterin keskiarvopitoisuus oli $0,08 \text{ mg/m}^3$ ja mediaanipitoisuus oli $0,007 \text{ mg/m}^3$. Korkein mitattu työilman pitoisuus oli $0,9 \text{ mg/m}^3$. Mittauksia tehtiin yhteensä 23 kpl.

Aineenvaihdunta

Difenyylieetterin imeytymistä inhalaatioaltistuksen jälkeen ei ole tutkittu. Rotilla ja kaneilla tehtyjen tutkimusten pohjalta on arvioitu että suun kautta annettuna 90 % difenyylieetteristä imeytyy (DFG 2004, HCN 2005, SCOEL 2012). Ihon kautta tapahtuvassa altistumisessa imeytyi rotalla noin 20 % annoksesta, kun taas *in vitro* malleissa imeytyminen on ollut vain noin 0,3 % (Api ja Ford 2003, Hotchkiss 1998). Ero selittyy käytetyllä liuottimella.

Rotalle intraperitoneaalisesti annosteltu difenyylieetteri jakautui tunnissa kaikkiin elimiin, pitoisuuksien ollessa korkeimpia maksassa, keuhkoissa, munuaisissa ja perässä (DFG 2004, HCN 2005, SCOEL 2012).

Altistumistavasta riippumatta difenyylieetteri metaboloituu pääasiassa erilaisiksi hydroksiderivaateiksi. Metaboliatuotteet erittyvät virtsaan sellaisinaan tai konjugaattimuodossa. (MAK 2004, HCN 2005, SCOEL 2012).

Terveysvaikutukset

Tarkempia kuvauksia difenyylieetterin haittavaikutuksista on esitetty useassa laajassa dokumentissa (DFG 2004, HCN 2005, SCOEL 2012). Tässä dokumentissa esitetään yhteenveto tärkeimmistä tutkimustiedoista.

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Hengitysteitse altistuminen 5 ppm:lle difenyylietteriä lyhytaikaisesti (alle 1 minuutti) ei aiheuttanut oireita (Hefner ym. 1975). Altistuminen difenyylietteristä ja bifenylietteristä koostuvalle seokselle (7-10 ppm) sen sijaan aiheutti voimakasta ärsytystä ja oksennusta. On oletettu että pahoinvointi johtui bifenylylistä (Kirwin ja Sandmeyer 1981).

Ärsyttävyys

Lyhytaikainen altistuminen 7-10 ppm difenyylietteristä ja bifenylietteristä koostuvalle seokselle aiheutti voimakasta silmien ja ylähengitysteiden ärsytystä (Kirwin ja Sandmeyer 1981). Epätäydellisen raportin mukaan on lisäksi viitteitä siitä, että 10 ppm difenyylietteripitoisuus johtaa sietämättömiin olosuhteisiin hajun ja ylähengitysteiärsytyksen takia (Johnson 1992).

Herkistävyys

25 vapaaehtoisella henkilöllä tehdyissä ihotesteissä 4 % difenyylietteriä vaseliinissa ei aiheuttanut ihon herkistymistä (Kligman 1970).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Tietoa ei ole raportoitu.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Difenyylietterin genotoksisista tai karsinogeenisista vaikutuksista ihmisillä ei ole tietoa.

Lisääntymistoksisuus

Difenyylietterin lisääntymismyrkyllisistä vaikutuksista ihmisillä ei ole tietoa

Eläinkokeiden havainnot

Akuutti myrkyllisyys

Suuret suun kautta annetut difenyylietteriannokset ovat aiheuttaneet piloerektiota, hypoaktiiviteettia, ruokahaluttomuutta ja yleistä heikkoutta koe-eläimissä. Lisäksi on havaittu veritukoksia keuhkoissa ja maksassa sekä maksan, keuhkojen ja munuaisten vaurioitumista korkeilla annoksilla. Oraalialtistumisen LD₅₀-arvoksi rotilla on saatu 2450–3990 mg/kg (DFG 2004, SCOEL 2012, ECHA 2016).

Hengitystiealtistumisen LC₅₀-arvoksi saatiin 2660 mg/m³ altistettaessa rottia difenyylietteristä (73,5 %) ja bifenylietteristä (26,5 %) koostuvalle seokselle. Altistuminen 28 ppm:lle difenyylietteriä kuuden tunnin ajan ei aiheuttanut toksisia vaikutuksia rotissa. Ihoaltistumisen LD₅₀-arvo on > 5000 mg/kg. (DFG 2004, SCOEL 2012).

Ärsyttävyys

Kaneilla tehdyssä ihoärsyttävyysskokeessa kerta-altistuminen laimentamattomalle difenyylietterille aiheutti lieviä, nopeasti häviäviä ärsytysvaikutuksia. Annosteltaessa laimentamatonta difenyylietteriä kanien silmiin, havaittiin myös lievää, ohimenevää ärsytystä. (ECHA 2016).

Herkistävyys

Difenyylietteri ei aiheuttanut ihon herkistymistä marsuilla tehdyssä tutkimuksessa (ECHA 2016).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Hefner ym. (1975) altistivat rottia, kaneja ja koiria 0, 5 ja 10 ppm:n difenyylietteri-höyrypitoisuuksille 7 tuntia päivässä, yhteensä 20 päivänä 30–33 päivän jakson aikana. Lisäksi kokeessa oli rottaryhmä, jota altistettiin 20 ppm:lle difenyylietteriä. Rotilla havaittiin silmien ja nenän ärsytystä 10 ja 20 ppm:n pitoisuudessa. Myös 10 ppm:lle difenyylietteriä altistuneilla kaneilla nähtiin silmä- ja nenä-ärsytystä. Koirilla sen sijaan ei havaittu ärsytystä. Korkeimmalle pitoisuudelle altistuneilla rotilla nähtiin painon alenemaa, mutta muita altistumisesta johtuvia systeemisiä, vaikutuksia ei esiintynyt. Tulosten perusteella vaikutukseton annostasoa (NOAEL) oli 5 ppm.

Rotille 13 viikon ajan ruoan kanssa annettu difenyylietteri (200–5000 ppm) ei aiheuttanut haittavaikutuksia (ECHA 2016).

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Difenyylietteri ei aiheuttanut genotoksisuutta useassa eri in vitro-kokeessa (DFG 2004, SCOEL 2012, ECHA 2016).

Difenyylietterin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Annettaessa difenyylietteri-bifenyylietteriseosta (suhteessa 73,5:26,5) suun kautta raskaana oleville rotille havaittiin emoilla yleisiä altistumiseen liittyviä oireita, kuten ruokahaluttomuutta, vähentynyttä painonlisääntymistä ja lisääntynyttä syljeneritystä). Lisäksi todettiin poikueissa elävänä syntyneiden poikasten määrällistä vähenemistä sekä keskenmenojen lisääntymistä, mikä todennäköisesti johtui emotoksisuudesta. Kehitysmyrkyllisiä vaikutuksia ei havaittu (DFG 2004, SCOEL 2012).

Difenyylieetterin riskinarviointia

SCOEL (2012) totesi dokumentissaan, että difenyylieetterin ei tiedetä aiheuttavan systeemisiä vaikutuksia. Pääasialliset haittavaikutukset liittyvät ilmassa olevan difenyylieetterin aiheuttamaan silmien ja ylähengitysteiden ärsytykseen. SCOEL:in tietojen mukaan ei ole ihmisten altistumiseen liittyvää kvantitatiivista dataa, jonka pohjalta voitaisiin asettaa työhygieenisiä raja-arvoja. Tämän takia SCOEL:in raja-arvosuositus pohjautuu elämällä saatuun tietoon. SCOEL:in suosittelema raja-arvo 1 ppm (7 mg/m³; 8 h) on johdettu Hefner ym. (1975) tutkimuksesta, jossa ärsytysvaikutuksia ei rotilla tai kaneilla nähty 5 ppm (35 mg/m³) pitoisuudessa. Tämän lisäksi SCOEL suosittelee difenyylieetterin lyhytaikaisen altistumisen (15 min) arvoksi 2 ppm (14 mg/m³), jotta työntekijöillä ei esiintyisi ärsytysvaikutuksia myöskään hetkellisesti altistuttaessa.

ACGIH:n vuonna 2001 laaditussa muistiossa on myös päädytty 8 tunnin raja-arvoon 1 ppm, sekä 15 minuutin arvoon 2 ppm, käyttäen Hefner ym. (1975) tutkimusta lähtökohdiana. Perusteena arvolle on pyrkimys välttää difenyylieetterin hajuhaittoja ja sen aiheuttamaa pahoinvointia. (ACGIH 2015). Myös MAK-komissio päätyi arvoon 1 ppm (7 mg/m³), joka koskee sekä lyhyt- että pitkäaikaista altistumista (DFG 2004).

Myös Health Council of the Netherlands (HCN 2005) perusti arvionsa Hefner ym. (1975) tutkimukseen ehdottaessaan raja-arvoa 1,4 ppm (10 mg/m³).

HTP-arvon perusteet

Difenyylieetterin työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen silmiä ja ylähengitysteitä ärsyttävät vaikutukset.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että difenyylieetterin haittoja voidaan vähentää asettamalla HTP-arvoksi 1 ppm (7 mg/m³) (8 h). Lisäksi esitetään lyhytaikaiselle altistumiselle 15 minuutin arvoa 2 ppm (14 mg/m³).

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	8 h ppm	8 h mg/m ³	15 min ppm	15 min mg/m ³	Huomautukset
Suomi	2014	1	7,1	3	21	
Ruotsi	2012					
Norja	2015	1	7			
Tanska	2012	1	7	2	14	
Belgia	2016	1	7	2	14	
Iso-Britannia	2016	1	7,1			
Ranska	2015	1	7			
Saksa (AGS)	2016	1	7,1	1	7,1	
Saksa (DFG)	2016	1	7,1	1	7,1	
Sveitsi	2016	1	7	1	7	
EU (SCOEL)	2012	1	7	2	14	
USA (ACGIH)	2014	1	7	2	14	
USA (OSHA)	2015	1	7			
Ehdotus, Suomi	2016	1	7	2	14	

(ACGIH 2015, IFA 2016, STM 2014)

* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu Gestis-tietokannasta (IFA 2016).

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2015). 2015 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0113CD. Cincinnati, USA.
- Amoore JE, Hautala E (1983). Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatiles for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3:272-290.
- Api AM, Ford RA (2003). Evaluation of the dermal subchronic toxicity of diphenyl ether in the rat. *Food Chem Toxicol* 41:259-264.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2004): Diphenyl ether. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10184damd0039/pdf>
- ECHA, European Chemicals Agency (2016). Diphenyl ether, Registration dossier. <http://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14971/7/7/2/?documentUUID=dc3e6794-cd87-48cb-b675-fe3ae901dcde>
- EY, Euroopan yhteisö (2008). Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI. .
- HCN, Health Council of the Netherlands (2005). Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits – diphenyl ether. 2000/15OSH/147. Health Council of the Netherlands, the Hague. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0015osh147.pdf>
- Hefner RE, Leong BKJ, Kociba RA, Gehring PJ (1975). Repeated inhalation toxicity of diphenyl oxide in experimental animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 33:78-86.
- Hotchkiss SAM (1998). Absorption of fragrance ingredients using in vitro models with human skin. Julkaisussa: Frosch PJ, White IR: *Fragrances: beneficial and adverse effects*. Springer Verlag Berlin. Siteerattu julkaisussa DFG 2004.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2015): GESTIS-International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- Johnson WD, Ehrlich JP, Hatoum NS, Yermakoff JK (1992). Thirteen week oral (diet) toxicity study of diphenyl ether in rats. *The Toxicologist* 12:117. Siteerattu julkaisussa DFG 2004.
- Kirwin CJ, Sandmeyer EE (1981). *Ethers*. Kirjassa *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Vol 2A, 3.painos. John Wiley and Sons, New York.
- Kligman AM (1970). Report to research institute for fragrance materials on the contact sensitizing potential of four fragrance materials. Ivy Research Laboratories Inc, Philadelphia, Pennsylvania. Siteerattu julkaisussa SCOEL 2012.
- Ruth JH (1986). Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47:795-800.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2012): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for diphenyl ether. SCOEL/SUM/182 December 2012. <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=12432&langId=en>
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2014): HTP-arvot 2014. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisu 2014:2 <http://www.julkari.fi/handle/10024/116148>
- TTL, Työterveyslaitos (2016). Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx