



**Comité d'experts du transport des marchandises dangereuses
et du Système général harmonisé de classification
et d'étiquetage des produits chimiques****Sous-Comité d'experts du transport des marchandises dangereuses****Soixante et unième session**

Genève, 28 novembre-6 décembre 2022

Point 3 de l'ordre du jour provisoire

Inscription, classement et emballage**Révision du classement de l'hydroxyde de
tétraméthylammonium****Communication de l'European Chemical Industry Council (Cefic)
et du Conseil consultatif des marchandises dangereuses (DGAC)¹****I. Introduction**

1. À la soixantième session du Sous-Comité, l'expert des Pays-Bas a soumis le document ST/SG/AC.10/C.3/2022/24, dans lequel il est proposé de reclasser l'hydroxyde de tétraméthylammonium (TMAH) et ses solutions en fonction de ses effets connus sur l'homme. Ce document officiel faisait suite à la présentation du document informel INF.12 à la cinquante-neuvième session.

2. Le TMAH est principalement utilisé par les fabricants de semi-conducteurs et d'écrans. Il est utilisé comme composant principal dans les révélateurs pour la photolithographie et joue un rôle essentiel dans le processus de fabrication des micropuces. Ainsi, toutes les puces électroniques et tous les écrans à cristaux liquides (LCD) ou à diodes électroluminescentes organiques (DELO) sont fabriqués en utilisant du TMAH. Pour ces applications, le TMAH est le plus souvent transporté en solution aqueuse simple à une concentration comprise entre 2,5 % et 25 %, bien que les solutions dont la concentration est inférieure puissent contenir des composants supplémentaires représentant moins de 1 % de la préparation. Ces solutions aqueuses sont conditionnées dans différents types d'emballages, tels que des grands récipients pour vrac (GRV), des fûts, des boîtes ou des jerricanes. Les solutions aqueuses à 25 % sont le plus souvent conditionnées dans des GRV et les auteurs estiment qu'environ 0,5 million de GRV contenant des solutions aqueuses à 25 % sont expédiés chaque année dans le monde. Le volume transporté de solutions ayant des concentrations inférieures est sans doute beaucoup plus élevé.

3. Il est nécessaire d'actualiser le classement du TMAH pour la sécurité des personnes, des biens et de l'environnement. Ce faisant, le Sous-Comité s'aligne sur le troisième objectif de développement durable, qui consiste à permettre à tous de vivre en bonne santé et à promouvoir le bien-être de tous à tout âge.

¹ A/75/6 (Sect. 20), par. 20.51.



II. Vue d'ensemble et examen de la question

4. Le TMAH figure actuellement dans le Règlement type pour le transport des marchandises dangereuses sous le No ONU 3423, classe 8, groupe d'emballage (GE) II. Les solutions de TMAH figurent sous le No ONU 1835, classe 8, groupe GE II/III (sans limites de concentration). Le document informel soumis à la cinquante-neuvième session et le document officiel soumis à la soixantième session font état de plusieurs incidents sur le lieu de travail où des travailleurs ont été exposés à différents types de solution de TMAH. Dans la plupart des cas, il s'agissait de solutions aqueuses simples, semblables à celles qui sont mentionnées au paragraphe 2 ci-dessus, mais dans d'autres cas, il s'agissait de préparations plus complexes. L'une de ces préparations contenait en concentration élevée d'autres composants que le TMAH et l'eau, à tel point que l'on peut se demander s'il s'agissait vraiment d'une « solution de TMAH » ou s'il serait plus exact de la décrire comme une solution d'alcool éthyloxy.

5. Le document ST/SG/AC.10/C.3/2022/24, qui a été établi après une étude de ces incidents, contient une proposition de révision du classement de la forme solide du TMAH (No ONU 3423) et du TMAH en solution (No ONU 1835). Deux options sont proposées :

Option 1 :

- Reclasse le TMAH solide (No ONU 3423), classe 8, GE II dans la classe 6.1 (8), GE I, et ajouter la disposition spéciale 279 dans la sixième colonne ;
- Ajouter une nouvelle rubrique concernant le GE I pour le TMAH en solution (No ONU 1835), dans laquelle les concentrations supérieures à 8,75 % sont reclassées dans la classe 6.1 (8), GE I, et y ajouter la disposition spéciale 279 (correspondant à la rubrique de la matière pure) ;
- Réviser la rubrique du GE II pour le TMAH en solution (No ONU 1835) de telle manière qu'elle s'applique aux solutions contenant au moins 2,38 % et au plus 8,75 % de TMAH, et reclasser ces solutions dans la classe 6.1 (8), II, au lieu de la classe 8, II ;
- Réviser la rubrique du GE III pour le TMAH en solution de telle manière qu'elle s'applique aux solutions contenant moins de 2,38 %, mais sans proposer de changement au classement existant, à savoir la classe 8, III.
- N'affecter la disposition spéciale 223 qu'à la rubrique du GE III, comme c'est le cas actuellement.

L'option 2 serait identique à l'option 1, mais elle ne prévoirait pas de limites de concentration.

6. Le Cefic et le DGAC, ainsi que la plupart des membres du Sous-Comité, estimaient que les incidents ayant donné lieu à des effets connus sur l'homme justifiaient l'ajout de la division 6.1 comme classement supplémentaire pour cette matière et pour ses solutions à concentration plus élevée. Toutefois, on a fait observer :

- Qu'il est difficile d'affecter une matière à un groupe d'emballage en se fondant uniquement sur les effets connus sur l'homme ;
- Que selon les données disponibles concernant les animaux les solutions aqueuses contenant moins de 25 % de TMAH devraient être affectées au GE II et non au GE I ;
- Que la proposition visait à reclasser toutes les solutions contenant du TMAH en se fondant uniquement sur la concentration, sans prendre en considération la complexité de la préparation (c'est-à-dire sans tenir compte de la présence ou de l'absence d'autres composants) ;
- Que la proposition visant à classer toutes les solutions de TMAH en concentration supérieure à 8,75 % était fondée sur un incident aux conséquences certes tragiques, mais isolé, où il y avait eu exposition à une préparation complexe contenant plusieurs produits chimiques, notamment un agent tensioactif (dans ce cas utilisé pour accroître

l'efficacité de médicaments agissant par voie cutanée) en concentration encore plus élevée que le TMAH ;

- Que le reclassement des solutions aqueuses de TMAH visant à les affecter au GE I au lieu du GE II aurait des conséquences importantes pour leur transport, notamment l'interdiction d'utiliser des GRV, alors qu'il s'agit actuellement du type d'emballage le plus courant.

Le Cefic et le DGAC ont soumis le document informel INF.22 (soixantième session), dans lequel ils font observer qu'il est nécessaire, avant de prendre une décision définitive concernant les affectations à des groupes d'emballage, de procéder à un examen minutieux des données disponibles, et se portent volontaires pour cela. Le Sous-Comité a accueilli favorablement la proposition d'examiner les données concernées et l'expert des Pays-Bas s'est dit prêt à soumettre, en vue de la prochaine session, une proposition révisée tenant compte des observations reçues.

7. Les professionnels concernés ont procédé à cet examen des données, comme ils s'y étaient engagés. Diverses études et sources d'information ont été évaluées. Un rapport global a été établi par Industrial Health and Safety Consultants (IHSC, LLC) et une étude complète du problème survenu avec la solution à 8,75 % a été réalisée par Charles River. Ces deux documents sont présentés respectivement dans les annexes 1 et 2 du présent document. En résumé, le Cefic et le DGAC estiment que les données disponibles justifient l'ajout de la division 6.1 dans le classement du TMAH et d'un grand nombre de solutions de cette matière, mais aussi que ces données permettent de conclure qu'il n'est pas possible de définir un ensemble unique de valeurs seuil pour déterminer le groupe d'emballage à affecter à chaque préparation contenant du TMAH. Ces conclusions concordent avec la méthode générale de classement présentée dans le Règlement type, qui consiste à classer un mélange en fonction de ses caractéristiques, plutôt que des caractéristiques des composants de ce mélange. Plus précisément, le Cefic et le DGAC estiment que les solutions aqueuses peuvent être classées de manière fiable en fonction de la concentration de TMAH dans l'eau, mais qu'une telle méthode ne convient pas pour les préparations plus complexes contenant du TMAH et d'autres composants. En résumé, les données disponibles justifient l'ajout de la division 6.1 dans le classement du TMAH et de la plupart des solutions de cette matière, mais ne justifient pas l'affectation au GE I des solutions aqueuses contenant moins de 25 % de TMAH (voir annexe 1).

III. Le classement en fonction des effets connus sur l'homme doit être affiné en utilisant les données relatives aux animaux

8. Un certain nombre de cas d'exposition de travailleurs au TMAH ont été signalés et des effets toxiques de cette exposition ont été observés (voir le tableau 1 du document ST/SG/AC.10/C.3/2022/24). Ces renseignements appuient la conclusion selon laquelle le TMAH doit être classé, pour le transport, pour sa toxicité aiguë en plus de sa corrosivité.

9. Si l'action accidentelle sur l'organisme humain peut certainement fournir des informations précieuses sur les dangers liés aux produits chimiques, il existe des limites inhérentes aux études d'observation rétrospectives concernant des incidents survenus dans des conditions non contrôlées. Comme indiqué dans une étude de Huang et al.¹, le petit nombre de cas mentionnés dans des études rétrospectives ne permet pas d'évaluer avec précision la gravité de l'empoisonnement au TMAH. Par exemple, les données ont souvent été collectées dans le cadre de consultations téléphoniques, ce qui, selon les auteurs de cette étude, entraîne probablement la mention de variations plus importantes entre les cas considérés.

¹ Huang, CK., Hall, A. H., Wu, ML., Yang, CC., Hung, DZ., Mao, YC. et Deng, JF. (2020) : Presentations of tetramethylammonium hydroxide dermal exposure and the valuable potential of diphoterine solution in decontamination: a retrospective observational study. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 21:83. (<https://doi.org/10.1186/s40360-020-00465-8>).

10. Comme le prévoit le Règlement type, lorsque la corrosivité ou la toxicité d'une matière pour l'homme est connue, la classe de danger correspondante doit lui être affectée en conséquence. Il est cependant beaucoup plus difficile d'affecter une matière à un groupe d'emballage de cette manière. L'absence de critères permettant de classer une matière en fonction de ses effets connus sur l'homme, la variabilité de la durée d'exposition, la diversité des signalements concernant les incidents, la diversité des circonstances, la non-reproductibilité des faits, ainsi que l'absence de contrôle des paramètres dans les cas où il a eu des incidences pour l'organisme humain sont autant de raisons expliquant la difficulté d'un classement exhaustif ne reposant que sur les effets connus sur l'homme. Il convient alors d'utiliser des données issues de l'expérimentation animale cohérentes, fiables et applicables, lorsqu'elles sont disponibles, pour affiner, sans les remplacer, les informations sur les effets connus sur l'homme.

11. Un grand très nombre de données issues de l'expérimentation animale peuvent servir à affiner le classement des solutions de TMAH, et elles ont été prises en considération dans le cadre de l'étude effectuée. Il est important de noter que, bien que ces données aient été obtenues dans le cadre d'essais effectués sur des rats, et non sur des lapins comme le prévoit le Règlement type, le rapport de l'IHSC explique de manière détaillée pourquoi elles sont privilégiées dans le cadre d'autres applications à visées réglementaires, et pourquoi elles sont utiles, valides, et peuvent remplacer celles des études sur les lapins, même pour le classement des matières pour le transport, sans risque de conduire à une sous-estimation de l'absorption cutanée chez l'être humain (voir annexe 1). Le Règlement type semble même anticiper ce problème, et autoriser cette possibilité, si l'on considère le nota du 2.6.2.3.3, qui prévoit, lors de l'examen des méthodes de classement d'un mélange toxique pour lequel on ne dispose pas de données, la possibilité de classer ce mélange sur la base des connaissances relatives à ses composants, à condition que ces informations soient *disponibles en ce qui concerne la même espèce* pour tous les composants » (italiques ajoutées).

IV. La solution à 8,75 % n'est pas représentative des solutions aqueuses

12. Le Cefic et le DGAC ne connaissent qu'un seul cas de décès signalé résultant d'une exposition à une solution de TMAH en concentration inférieure à 25 %. La victime n'a pas été exposée à une simple solution aqueuse de TMAH, mais à un mélange contenant 8,75 % de TMAH et plusieurs autres produits chimiques, dont 5 % de monoéthanolamine et 10 % d'alcool éthyloxy (un agent tensioactif non ionique). Cette préparation complexe mise au point pour le nettoyage des palettes n'est pas représentative des solutions aqueuses simples transportées pour l'industrie électronique. Cet accident industriel tragique imputable à de mauvaises méthodes de travail aurait dû être évité, mais il ne doit pas servir de prétexte à l'affectation de solutions aqueuses à certains groupes d'emballage pour le transport, car dans ce cas le mélange contenait un agent anesthésique et une quantité d'agent tensioactif importante. En ce qui concerne cet incident, Charles River estimait que :

« Compte tenu des circonstances, de la durée d'exposition extrêmement longue pour le pourcentage de surface exposée et du fait que la victime d'une autre exposition accidentelle signalée, plus importante, ait survécu, le cas dans lequel on a trouvé une concentration de 8,75 % de TMAH décrit dans Park et al. (2013) peut être considéré comme exceptionnel, et donc sa pertinence pour déterminer le pourcentage justifiant l'affectation au groupe d'emballage I (ONU) est discutable. (voir annexe 2) ».

13. Dans le document d'orientation intitulé « Guidance on dermal absorption »², qui porte sur les principaux aspects de la détermination des valeurs relatives à l'absorption cutanée à utiliser dans le cadre de l'évaluation des risques associés aux matières actives dans les produits phytopharmaceutiques, l'Autorité européenne de sécurité des aliments mentionne les agents tensioactifs parmi les « autres facteurs ayant un effet sur l'absorption ». En fait,

² Buist, H., Craig, P., Dewhurst, I., Hougaard Bennekou, S., Kneuer, C., Machera, K., Pieper, C., Court Marques, D., Guillot, G., Ruffo, F. et Chiusolo, A. (2017) : Guidance on dermal absorption. *EFSA Journal* ; 15(6):4873. (<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4873>).

lorsqu'on utilise les données relatives à l'absorption cutanée d'une matière active pour déterminer le degré d'absorption cutanée d'un produit qui la contient, la procédure prévoit que des données ou des justifications doivent être fournies si ce produit est à base d'eau et comprend des agents tensioactifs.

14. Bien que le Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) repose sur une approche légèrement différente, selon le Règlement type, les propriétés intrinsèques ne constituent pas ni le seul, ni même le principal, critère pour le classement. Ce qui compte, c'est l'effet d'une exposition à la matière (pure ou en mélange) résultant d'un écoulement incontrôlé et non planifié pendant le transport. (C'est souvent le cas dans la deuxième partie du Règlement type, où, par exemple, le classement des matières explosibles de la classe 1 repose sur une combinaison des caractéristiques de la matière explosible et du colis lui-même ; le classement des matières de la division 2.2 dépend souvent uniquement de la pression exercée dans l'emballage, si bien que les caractéristiques du gaz lui-même ne sont pas toujours prises en considération aux fins du classement ; le classement des matières explosibles désensibilisées dans la division 4.1 repose sur le fait que le mélange contient une quantité d'eau, d'alcool ou de plastifiant suffisante pour en supprimer les propriétés explosives ; le classement dans la division 6.1 fondé sur la toxicité aiguë en cas d'inhalation de poussières n'est pas pris en compte si la matière solide est composée d'un pourcentage suffisant de particules de poussière d'une taille supérieure à dix microns.)

15. Le rapport de l'IHSC qui figure à l'annexe 1 fait référence à plusieurs articles dans lesquels on montre comment les agents tensioactifs non ioniques, tels que l'alcool éthoxylé à 10 % (la concentration de l'agent tensioactif était incroyablement élevée dans l'incident survenu avec sur la solution à 8,75 %), peuvent être utilisés pour accroître l'absorption de médicaments par la peau. De plus, l'employé n'a pas réagi immédiatement après avoir renversé la solution sur ses vêtements, ses mains, ses bras et ses jambes. Un composant de la solution contenant 8,75 % de TMAH a sans doute eu un effet anesthésiant, à cause duquel l'employé a tardé à réagir. Ces éléments ont donc amplifié les effets de l'exposition, ce pourquoi le point de référence de 8,75 % ne doit pas être utilisé pour déterminer la limite de concentration appliquée au GE I pour toutes les solutions contenant du TMAH sans tenir compte des autres composants de la préparation.

V. Valeurs seuil pour les solutions aqueuses de TMAH

16. Des données de toxicité issues d'essais fiables menés sur des animaux sont disponibles pour les solutions aqueuses de TMAH et ont été examinées par des experts en toxicologie qui estiment qu'elles concordent avec ce que l'on sait des effets sur l'homme pour les groupes d'emballage de la division 6.1.

17. Pour les solutions aqueuses simples, les données indiquent que la limite inférieure de concentration pour le GE I est supérieure à 25 %. Cette conclusion se fonde sur les valeurs les plus prudentes relatives à la DL_{50} chez les animaux. Les effets connus sur l'homme (voir le tableau 1 du document ST/SG/AC.10/C.3/2022/24) confirment cette estimation (voir également l'annexe 1). La limite de concentration inférieure pour le GE II pour la toxicité cutanée (6.1) est de 6,25 %. Toutefois, comme cette concentration correspond toujours à un classement dans le GE II pour la corrosivité (8), la limite de 6,25 % n'est pas pertinente pour déterminer le classement pour le transport et n'est pas reprise dans la proposition ci-dessous. La plage de concentration pour le GE III pour la toxicité cutanée est comprise entre plus de 2,5 % et moins de 6,25 %. En résumé, les données se traduisent par les plages de concentration suivantes :

> 25 % : GE I
de 6,25 % à 25 % : GE II
> 2,5 % et < 6,25 % : GE III.

18. En outre, sur la base de l'ordre de prépondérance donné dans les principes directeurs relatifs aux dangers, le Cefic et le DGAC estiment que, pour le GE II, le produit doit se voir attribuer un danger principal de la classe 8 et un danger subsidiaire de la division 6.1.

VI. Conclusion

19. L'approche initiale a conduit à considérer que le cas du produit contenant 8,75 % de TMAH en solution ne pouvait être pris en compte pour le classement des solutions aqueuses de TMAH en concentrations diverses actuellement transportées en grandes quantités dans le monde entier en vue de la fabrication de composants électroniques. Le Cefic et le DGAC ont souligné que ce produit contenait plusieurs autres composants chimiques, notamment un agent tensioactif (l'alcool éthoxylé) à une concentration encore plus élevée que le TMAH. La présence de cet agent tensioactif, ainsi que d'autres produits chimiques, avait incontestablement une incidence sur les caractéristiques de danger du produit incriminé, qui n'était donc pas assimilable à une simple solution aqueuse.

20. Cependant, ce produit ayant été mis au point pour être commercialisé, il serait probablement un jour ou l'autre transporté. Il était donc nécessaire de procéder aux ajustements nécessaires pour son classement. Cependant, on ne pouvait ni le classer au moyen des paramètres applicables aux solutions aqueuses existantes, ni l'utiliser de manière adéquate pour reclasser les solutions aqueuses. Il devait, tout comme les préparations analogues, faire l'objet d'un traitement distinct. Le Cefic et le DGAC considéraient également qu'il était nécessaire d'adapter les modalités de classement des solutions existantes contenant une faible concentration de TMAH et une concentration encore plus faible (généralement moins de 1 %) d'autres produits chimiques (même si les solutions de ce type étaient relativement peu nombreuses), ainsi que d'un nombre potentiellement illimité d'autres solutions, existantes ou futures, à la formulation inconnue.

21. En résumé, le Cefic et le DGAC ont constaté qu'il n'était pas possible d'utiliser un même No ONU, avec ses différentes combinaisons de dangers principaux et secondaires et ses différents groupes d'emballage, d'un côté en l'appliquant systématiquement à diverses solutions aqueuses simples ou diluées, et de l'autre pour classer de façon fiable des préparations plus complexes contenant du TMAH.

22. Par conséquent, le Cefic et le DGAC proposent d'apporter des améliorations au classement du TMAH et des solutions de cette matière. La proposition présentée prend en considération les données relatives aux effets connus sur l'homme dans leur ensemble, mais elle tient compte des différences entre les solutions aqueuses simples de TMAH et les préparations plus complexes. Elle repose sur une approche affinée, fondée sur les données issues de l'expérimentation animale relatives aux valeurs seuil pour les solutions aqueuses qui sont utilisées pour l'affectation au groupe d'emballage, et elle propose deux options pour le classement des préparations plus complexes. Bien que le Cefic et le DGAC soient plus favorables à l'option 1, ils font observer que l'option 2 correspond dans les grandes lignes à la proposition figurant dans le document ST/SG/AC.10/C.3/2022/24 en ce qui concerne les autres solutions que les solutions aqueuses simples.

23. Dans l'option 1, des valeurs seuil s'appliquant exclusivement aux solutions aqueuses simples sont prescrites pour les trois groupes d'emballage. Les préparations plus complexes doivent être classées selon les principes généraux du Règlement type, ce qui signifie qu'il faut classer le produit sur la base des caractéristiques du mélange, puis lui affecter une désignation officielle de transport ou un No ONU, générique ou non spécifié par ailleurs (N.S.A.), approprié. Dans cette option, proposée par les Pays-Bas dans le document ST/SG/AC.10/C.3/2022/24, on révisé aussi la rubrique de la matière (No ONU 3423) en lui attribuant une classe de danger principal 6.1, une classe de danger secondaire 8 et le groupe d'emballage I. Par ailleurs, on ajoute, comme l'ont proposé les Pays-Bas, une rubrique de GE I au No ONU 1835 et on apporte diverses modifications aux rubriques du GE II et du GE III existantes du No ONU 1835, notamment l'ajout d'une classe de danger principal 6.1 au GE II. On précise dans la deuxième colonne que le No ONU 1835 comprend uniquement les solutions aqueuses, et on ajoute une nouvelle disposition spéciale XXX visant à préciser le sens de l'expression « solutions aqueuses ».

24. Dans l'option 2, on fait également la distinction entre les solutions aqueuses et d'autres types de mélange, les dispositions relatives aux solutions aqueuses sont les mêmes que dans l'option 1 et les dispositions relatives à la matière (No ONU 3423) sont aussi les mêmes que dans l'option 1. Toutefois, un nouveau No ONU est proposé pour les solutions

ou les mélanges qui ne sont pas seulement aqueux, et un classement lui est attribué en utilisant les valeurs seuil proposées par les Pays-Bas dans le document ST/SG/AC.10/C.3/2022/24. Une nouvelle disposition spéciale YYY est également ajoutée afin de préciser la différence entre le No ONU 1835 et le No ONU XXXX.

25. Le Cefic et le DGAC estiment que, dans ces deux options, la disposition spéciale 279 est appropriée pour tous les groupes d'emballage de toutes les rubriques, et le Sous-Comité est invité à examiner si la disposition spéciale 223 est appliquée de manière appropriée.

VII. Propositions

26. Le Sous-Comité est invité à examiner l'analyse qui précède, les informations techniques plus détaillées présentées dans les annexes et la proposition ci-après.

Option 1

27. Dans le chapitre 3.3 du Règlement type, ajouter une nouvelle disposition spéciale XXX, libellée comme suit :

« XXX Cette rubrique ne s'applique qu'aux solutions aqueuses composées d'eau, d'hydroxyde de tétraméthylammonium (TMAH) et d'eau plus 1 % d'autres composants. Les autres préparations contenant de l'hydroxyde de tétraméthylammonium doivent être affectées à une rubrique générique ou N.S.A. appropriée (par exemple, No ONU 2389, Liquide inorganique toxique, corrosif, N.S.A.). ».

28. Modifier les rubriques du No ONU 1835 comme suit (les modifications figurent en caractères soulignés pour les ajouts et biffés pour les suppressions) :

No ONU	Nom et description	Classe ou division	Danger subsidiaire	Groupe d'emballage	Dispositions spéciales	Quantités limitées et exceptées		Emballages et GRV		Citernes mobiles et conteneurs pour vrac	
						7a)	7b)	Instructions d'emballage	Dispositions spéciales d'emballage	Instructions de transport	Dispositions spéciales
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7a)	7b)	8)	9)	10)	11)
<u>1835</u>	<u>HYDROXYDE DE TETRAMETHYLAMMONIUM EN SOLUTION AQUEUSE contenant plus de 25 % d'hydroxyde de tétraméthylammonium</u>	<u>6.1</u>	<u>8</u>	<u>I</u>	<u>279</u> <u>XXX</u>	<u>0</u>	<u>E5</u>	<u>P001</u>		<u>T14</u>	<u>TP2</u>
1835	HYDROXYDE DE TETRAMETHYLAMMONIUM EN SOLUTION AQUEUSE contenant au moins 2,5 % et au plus 25 % d'hydroxyde de tétraméthylammonium	8	<u>6.1</u>	II	<u>279</u> <u>XXX</u>	1 L	E2	P001 IBC02		T7	TP2
1835	HYDROXYDE DE TETRAMETHYLAMMONIUM EN SOLUTION AQUEUSE contenant moins de 2,5 % d'hydroxyde de tétraméthylammonium	8		III	<u>279</u> <u>223</u> <u>XXX</u>	5 L	E1	P001 IBC03 LP01		T7	TP2
3423	HYDROXYDE DE TETRAMETHYLAMMONIUM, SOLIDE	6.1	<u>8</u>	<u>II</u>	<u>279</u>	1 kg <u>0</u>	E2 <u>E5</u>	P002 IBC08 <u>IBC99</u>	B2, B4	T3 T6	TP33

Option 2

29. Dans le chapitre 3.3 du Règlement type, ajouter une nouvelle disposition spéciale XXX, libellée comme suit :

« XXX Cette rubrique ne s'applique qu'aux solutions aqueuses composées d'eau, d'hydroxyde de tétraméthylammonium (TMAH) et d'au plus 1 % d'autres composants. Les autres préparations contenant de l'hydroxyde de tétraméthylammonium doivent être affectées à une rubrique générique ou N.S.A. appropriée (par exemple, No ONU 2389, Liquide inorganique toxique, corrosif, N.S.A.). ».

30. Dans le chapitre 3.3 du Règlement type, ajouter une nouvelle disposition spéciale YYY, libellée comme suit :

« YYY Cette rubrique ne s'applique qu'aux préparations, aqueuses ou non, contenant de l'hydroxyde de tétraméthylammonium et plus de 1 % d'autres composants. ».

31. Ajouter le nouveau No ONU XXXX pour les préparations, aqueuses ou non, contenant de l'hydroxyde de tétraméthylammonium et plus de 1 % d'autres composants.

32. Modifier les rubriques des Nos ONU 1835 et 3423 et ajouter des rubriques pour le No ONU XXXX, comme suit :

No ONU	Nom et description	Classe ou division	Danger subsidiaire	Groupe d'emballage	Dispositions spéciales	Quantités limitées et exceptées		Emballages et GRV		Citernes mobiles et conteneurs pour vrac	
								Instructions d'emballage	Dispositions spéciales d'emballage	Instructions de transport	Dispositions spéciales
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7a)	7b)	8)	9)	10)	11)
1835	HYDROXYDE DE TETRAMETHYLAMMONIUM EN SOLUTION AQUEUSE contenant plus de 25 % d'hydroxyde de tétraméthylammonium	6.1	8	I	<u>279</u> <u>XXX</u>	0	E5	P001		T14	TP2
1835	HYDROXYDE DE TETRAMETHYLAMMONIUM EN SOLUTION AQUEUSE contenant au moins 2,5 % et au plus 25 % d'hydroxyde de tétraméthylammonium	8	6.1	II	<u>279</u> <u>XXX</u>	1 L	E2	P001 IBC02		T7	TP2
1835	HYDROXYDE DE TETRAMETHYLAMMONIUM EN SOLUTION AQUEUSE contenant moins de 2,5 % d'hydroxyde de tétraméthylammonium	8		III	<u>279</u> 223 <u>XXX</u>	5 L	E1	P001 IBC03 LP01		T7	TP2

Annexe I

[Anglais seulement]

**REPORT ON PACKING GROUP ASSIGNMENT
UNDER UN TDG FOR TETRAMETHYLAMMONIUM HYDROXIDE**

Prepared by:
IHSC, LLC
Milford, CT
August 21, 2022

As requested, I have reviewed the available toxicity data for tetramethylammonium hydroxide (TMAH) (CAS 75-59-2) to determine the appropriate transport packing groups for the substance and mixtures (aqueous solutions) based on dermal toxicity under the UN Model Regulations on the Transport of Dangerous Goods.

Division 6.1 covers toxic substances. Substances of Division 6.1 are assigned to three packing groups based on their degree of hazard. The UN Model regulations tell us that we need to take human experience into account but that in the absence of human experience, the assignment is based on animal data. The criteria for Class 6.1 dermal toxicity packing group assignment based on animal test data is shown below.

Packing Group	Dermal toxicity LD50 (mg/kg)
I	≤50
II	>50 and ≤200
III	>200 and ≤1000

This packing group assignment corresponds with the GHS dermal toxicities of categories 1, 2 and 3.

GHS Category	Dermal toxicity LD50 (mg/kg)
1	≤50
2	>50 and ≤200
3	>200 and ≤1000

The main source of data on the acute dermal toxicity of TMAH is the EU REACH Registration for the substance. These data are summarized below.

The National Library of Medicine's Hazardous Substance Data Bank (HSDB) reports 2 values from a 2011 article in Toxicology and Industrial Health. The article describes a dermal rat study but there is no reference to a standardized study methodology. The doses applied to the rats were not provided. The OECD method specifies that the chemical be applied to the dorsal/flank area of the rat after the fur is closely clipped the day prior to the test. The method states that care must be taken to avoid abrading the skin to avoid affecting the permeability of the skin. In the article it was stated that the hair was shaved with an electric razor, which could abrade the skin. In the OECD method, the test chemical is applied as uniformly as possible to the prepared area covering at least 10% of the total body surface (estimated to be approximately 25 cm²). In the article it is stated that glass rings with an internal diameter of 3.1 cm, 3.5 cm external diameter and 2.5 cm height were glued to the back of the rat. The test solutions were then applied to this small area (9.7 cm²). The exposure time was 4 hours while the OECD method requires 24 hours, and the area is covered so the animal cannot ingest the chemical. In the article some of the rats were dosed with atropine after 5 minutes. It is not clear whether this was a separate test or part of the protocol. It is unknown what effect this might have had on the results. Given these uncertainties, I have not used these results in my evaluation as they cannot be considered reliable and are not comparable to the standard study results.

All reported dermal studies were conducted in rats as specified by OECD Guideline 405 (Acute Dermal Toxicity) following Good Laboratory Practice (GLP). The duration of exposure for each was 24 hours. Each of the dermal studies reported in the REACH Registration were given a reliability rating of 1 (reliable without restriction). There were no dermal studies with pure TMAH. All 4 studies used aqueous solutions of TMAH, either 2.5% or 25%. From these results, the authors of 3 studies determined an equivalent LD50 for the pure substance (100% TMAH). The registrants concluded that the dermal toxicity classification for the substance TMAH is Category 1.

REACH Registration Reported Dermal Toxicity Data Summary

Study Number	Species	Test Material	Dermal LD50 mg/kg	Discussion
1	Rat	2.5% Aqueous Solution Equivalent 100%	>1000- <2000 >25- <50	Doses-200, 1000 and 2000 mg/kg 3 rats at 200 and 2000 mg/kg; 10 rats at 1000 mg/kg; all animals died at 2000 mg/kg; no mortality at 200 and 1000 mg/kg
2	Rat	25% Aqueous Solution Equivalent 100%	>50-200 >12.5 - <50	Doses – 50, 200, 1000 and 2000 mg/kg 10 rats at 50 and 200 mg/kg; 3 rats at 1000 and 2000 mg/kg

				All animals died at 1000 and 2000 mg/kg; at 200 mg/kg 8 of 10 animals died; no mortality at 50 mg/kg
3	Rat	25% Aqueous Solution Equivalent 100%	449.1 112	Doses – 200, 400 and 500 mg/kg 5 rats at 200 and 500 mg/kg and 10 rats at 400 mg/kg 3 of 5 animals died at 500 mg/kg; 2 of 10 animals dies at 400 mg/kg; no mortality at 200 mg/kg
4	Rat	25% Aqueous Solution Equivalent 100%	>200-<1000 >50 - <250	Doses – 200, 1000 and 2000 mg/kg 10 rats at 200 mg/kg, 3 rats at 1000 and 2000 mg/kg All animals died at 1000 and 2000 mg/kg; no mortality at 200 mg/kg

It is recognized that the transport regulations specify dermal toxicity testing in rabbits rather than rats. However, many experts have concluded that the dermal toxicity values for these two species are comparable and since 2017 OECD 402 has specified that the adult rats are the preferred species to be used for dermal toxicity testing. Prior to 2017, rats, rabbits and guinea pigs were listed as options.

The GHS specifies both rats and rabbits as the preferred species for dermal toxicity testing with no adjustment of the criteria. In the case where both rat and rabbit data are available and the data disagrees the GHS advises; “When experimental data for acute toxicity are available in several animal species, scientific judgement should be used in selecting the most appropriate LD50 value from among valid, well-performed tests.” This recognizes that all useful animal data should be used for classification, assigning both the hazard class and category (equivalent to the packing group).

In a 2004 article by C. Auletta titled “Current in vivo Assays for Cutaneous Toxicity: Local and Systemic Toxicity Testing” published in the journal *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* the author states:

“The albino rabbit has historically been the model of choice for local toxicity (irritation) and for acute and subchronic systemic toxicity evaluations. The choice of this model was based on factors such as size and ease of handling and the high permeability of its skin. However, because of the rabbit’s enhanced sensitivity to dermal insult, it is generally considered to be over-predictive and the relevance to humans of irritation seen in rabbits has been questioned (National Academy of Sciences 1977). Many current regulations specify the albino rat as preferable to the rabbit, although the rabbit is still the standard for local toxicity (irritation) evaluations. The guinea pig is generally listed in testing guidelines as an acceptable species, but it is rarely used in toxicity evaluations.”

In the OECD Guidance Notes on Dermal Absorption (Draft Second Edition) from October 2019, it is stated “However, the rat is the preferred species for in vivo studies because of consistency and the fact that more extensive and complete data can be collected in this species (e.g. excreta and carcass).” It further states “As rat (or rabbit) skin is more permeable than human skin, an appropriately conducted in vitro or in vivo study is unlikely to underestimate dermal absorption in humans.”

Based on the fact that the current OECD method for dermal toxicity specifies the rat as the preferred species and many other regulatory systems require these tests for registration and other regulatory purposes, almost all new testing is being conducted with rats. Both GHS and transport classifications are being based on these data. To conduct an additional test in rabbits solely for transport classification would result in unnecessary animal testing. In this case, as we have no valid rabbit test data, it is appropriate to use the rat data that was generated using accepted international standards and good laboratory practice to assign transport packing groups.

Under the GHS, some countries have reviewed TMAH and have assigned hazard classifications for TMAH as a substance. In some cases these classifications are mandatory and in others advisory. The following are Competent Authority Assigned Dermal Toxicity Classifications for TMAH.

- Japan – Category 2 (recommended)
- Australia – Category 3 (recommended)
- New Zealand – No dermal classification
- Korea – Category 1 (mandatory)

Australia has developed a Human Health Tier II assessment for TMAH and its pentahydrate. This was published June 28, 2019, and is available [here](#). The data reported are the same as cited above from the REACH Registration. This assessment concluded a GHS classification of Acute Toxicity Oral and Dermal Category 3, relying on the 112 mg/kg data point.

The findings in laboratory animals are consistent with the human experience with TMAH and the toxic effects are similar. In these dermal studies TMAH was absorbed through the skin to cause acutely lethal effects when the doses were high enough. These studies were all conducted following internationally accepted standardized methods using good laboratory practice. Based on both human experience and the animal data presented above, it is appropriate to conclude that TMAH should be assigned during transport to Division 6.1 (in addition to any other hazards). Since 2 of the 4 studies indicate a dermal toxicity of <50 mg/kg, it would seem appropriate to assign 100% TMAH to packing group I based on dermal toxicity.

Human Experience

There have been a number of reported cases of worker exposure to TMAH where toxic effects were observed. These reports support the conclusion that TMAH should be classified for acute toxicity in addition to corrosivity for transport. These cases were summarized in the report by Charles River Laboratories titled: "Expert Statement on the co-exposure of TMAH and Ethoxylated Alcohols and its toxicological relevance" In the summary, it is observed that there has been only one case of death resulting where the exposures were to concentrations below 25%. In that case, the individual was exposed to a mixture containing several additional chemicals including 5% monoethanolamine and 10% ethoxylated alcohol (a non-ionic surfactant). The concentration of TMAH in the mixture was 8.75%. This exposure was not to a simple aqueous solution of TMAH.

This exposure was not a transportation accident. The exposure occurred when an employee was conducting a demonstration of a pellet cleaning formulation. The worker had created a temporary enclosure for the cleaning solution by placing pallets to form a well in the center for the cleaning bath. While standing in the well, he opened the bung of the drum. The liquid quickly poured out wetting his Skin and work clothing on his legs, hands and arms. He was not wearing any impervious protective clothing – only safety shoes, cotton gloves and normal work clothing. He continued to fill the bath with the cleaner and water for about 10 minutes while wearing the wet clothing. He went to a washroom to rinse his clothes after approximately 18 minutes but returned 2-3 minutes later stating that he could not rinse his clothing there. He was directed to a shower room a few minutes later. The worker was found unconscious in front of the shower room door an hour later. He was undressed but was not wet so had apparently not actually showered. The authors of the article on this accident did not discuss the label or SDS for this cleaner but since the product contained 8.75% TMAH, it should have been classified minimally as corrosive and appropriate protective clothing and equipment including impervious gloves, clothing, boots and eye/face protection should have been used. A safety shower and eye wash should have been in the immediate area where corrosive chemicals are handled. This was a tragic industrial accident resulting from extremely poor work practices that could easily have been prevented.

It is well known that surfactants enhance skin absorption of chemicals. Surfactants are currently used as penetration enhancers in dermal drug delivery systems. In the articles "Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery Systems" by A. Pandey et al. published in the Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Processes" in 2014 and "Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery" by I. Som et al. published in the Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences in 2012, the authors observe that surfactants are used to increase the transfer of drugs through the skin. Both articles discuss the use of nonionic surfactants such as ethoxylated alcohols in these applications. The presence of this surfactant in this mixture could have acted to enhance the absorption of TMAH resulting in a more serious poisoning than would have occurred with a simple aqueous solution.

This case supports the conclusion that TMAH presents a dermal toxicity hazard but should not be used to assign a degree of hazard to aqueous TMAH solutions because of the confounding factors.

Mixture Classification

While incidental human exposure can certainly provide valuable information regarding potential hazards of chemicals, these unfortunate incidents cannot accurately inform us on assignment of packing groups. The information from these incidents is not detailed or well reported enough to provide the dose data needed to assign packing groups under the agreed criteria. While we cannot ignore human experience, where good quality animal test data are available, we should rely on those data for assignment of the appropriate packing group.

Under the UN TDG Regulations, the toxicity of mixtures is determined following the procedures at 2.6.2.3 to classify and assign the packing group.

2.6.2.3 Methods for determining oral and dermal toxicity of mixtures

2.6.2.3.1 When classifying and assigning the appropriate packing group to mixtures in Division 6.1, in accordance with the oral and dermal toxicity criteria in 2.6.2.2, it is necessary to determine the acute LD₅₀ of the mixture.

2.6.2.3.2 If a mixture contains only one active substance, and the LD₅₀ of that constituent is known, in the absence of reliable acute oral and dermal toxicity data on the actual mixture to be transported, the oral or dermal LD₅₀ may be obtained by the following method:

$$\text{LD}_{50} \text{ value of preparation} = \frac{\text{LD}_{50} \text{ value of active substance} \times 100}{\text{percentage of active substance by mass}}$$

Aqueous solutions of TMAH contain only one active substance but 2.6.2.3.2 states that the dermal toxicity of the mixture is determined using the formula in the absence of reliable data on the actual mixture to be transported. We have three reliable animal studies of 25% aqueous solutions of TMAH. The lowest reported LD₅₀ from these studies is >50 – 200 mg/kg. That would result in this mixture being assigned to packing group II. We also have one reliable study with a 2.5% aqueous solution that would result in that mixture not being classified as 6.1 for transport.

If the mixture contains only one active substance, and the LD₅₀ of that constituent is known, in the absence of reliable data on the actual mixture, the dermal LD₅₀ may be obtained by calculation using the formula above. This approach can also be used to determine the concentration of the active substance in a mixture at which a packing group assignment would be applied.

We know that the 2 lowest substance dermal LD₅₀ based on reliable animal studies are >12.5 - <50 mg/kg and >25 - <50 mg/kg. Based on these data, we can conclude that the LD₅₀ of the substance is between 25 and 50 mg/kg. If we use the active substance LD₅₀ value of 25 mg/kg we can calculate that concentration which would be assigned to PG II using the formula.

$$51 \text{ mg/kg} = \frac{25 \times 100}{X} \quad x = 49\%$$

If we use the lowest value that can fall within the range of >12.5 - <50 mg/kg, the calculated LD 50 that would result in a PG II assignment would be 24.7%.

$$51 \text{ mg/kg} = \frac{12.6 \times 100}{X} \quad x = 24.7\%$$

Using 12.6 mg/kg, we can calculate very conservatively that the PG II concentration would be at least 24.7%. However, we have 3 reliable dermal rat studies with 25% aqueous solutions of TMAH with the reported dermal LD₅₀s above 50 mg/kg (>50 – 200 mg/kg, 449.1 mg/kg and >200 – 1000 mg/kg).

Therefore, based on the both the calculation method in the TDG and reliable animal test data, we can conclude that an aqueous solution of TMAH with a concentration of 25% and lower would be assigned to packing group II. The actual concentration limit for PG I should fall somewhere between >25-49%.

Based on this analysis using the reliable animal data, the calculation would suggest that aqueous solutions of TMAH should be classified as follows:

>25% PG I, 6.25 - 25% PG II and >2.5 - <6.25% PG III.

However, since we have reliable LD₅₀ data on a 2.5% aqueous TMAH solution of 1000-2000 mg/kg, which would not result in classification as 6.1, a higher concentration limit for packing group 3 may be more appropriate.

Respectfully Submitted;



Denese A. Deeds, CIH, FAIHA, SDSRP
Senior Consultant

DocuSign Envelope ID: 49F9A16D-4563-48C5-9408-BC68D99637A7



FINAL STATEMENT

**Expert Statement on the co-exposure of TMAH and Ethoxylated Alcohols
and its toxicological relevance**

SPONSOR:
SACHEM Europe
Van Voordenpark 15
5301 KP ZALTBOMMEL
The Netherlands

TEST FACILITY:
Charles River Laboratories Den Bosch BV
Hambakenwetering 7
5231 DD 's-Hertogenbosch
The Netherlands

DocuSign Envelope ID: 49F9A16D-4563-48C5-9408-BC68D99637A7



FINAL STATEMENT

**Expert Statement on the co-exposure of TMAH and Ethoxylated Alcohols
and its toxicological relevance**

SPONSOR:
SACHEM Europe
Van Voordenpark 15
5301 KP ZALTBOMMEL
The Netherlands

TEST FACILITY:
Charles River Laboratories Den Bosch BV
Hambakenwetering 7
5231 DD 's-Hertogenbosch
The Netherlands

Page 1 of 13

AUTHENTICATION STATEMENT

We confirm that the information used in this statement is in accordance with the information provided by the sponsor. This information represents the current understanding and knowledge of the products. If more (detailed) information becomes available or if updated guidance becomes available, the statement might be subject to review.



DocuSigned by:
F.G.V. Schrouff
891F475E30E61A...

(Author signature)

(Date) 24 May 2022

F.G.V. Schrouff, MSc
Regulatory Toxicologist
Charles River Laboratories Den Bosch B.V.



DocuSigned by:
E.C.M. Tonk
0A5A0021983F4EE...

(Reviewer signature)

(Date) 24 May 2022

E.C.M. Tonk, PhD, ERT
Senior Regulatory Toxicologist
Charles River Laboratories Den Bosch B.V.

Final Statement

Page 4

1. RESPONSIBLE PERSONNEL**1.1. Test Facility**

Test Facility

Charles River Laboratories Den Bosch BV
Hambakenwetering 7
5231DD 's-Hertogenbosch
The Netherlands

1.2. Sponsor

Sponsor

SACHEM Europe
Van Voordenpark 15
5301 KP ZALTBOMMEL
The Netherlands

Sponsor Study Monitor/Representative

Mr. M. van der Werf

2. SUMMARY

The objective of this study was to determine the relevance of an accident with 8.75% TMAH for classification as described in Park, et al. (2013).

TMAH is known for its corrosive properties and for its effect on the central nervous system as a cholinergic agonist. In several case studies, accidents with TMAH were described (Huang, et al., 2020; Lin, et al., 2010). Deadly cases only occurred with 25% TMAH at a dose of ≥ 42.5 mg/kg bw. In all other cases, victims exposed to $< 25\%$ TMAH survived the accident, except for the case exposed to 8.75% TMAH. In this case the accidental dose TMAH was 25.5 mg/kg bw (Park, et al., 2013). However, it should be noted that there was an incident with 25% TMAH where the potential exposure was 30.36 mg/kg bw and the victim survived. It is therefore possible that the deadly outcome with 8.75% TMAH is an exception which can be explained by circumstances and possible co-exposure.

During the incident with TMAH (8.75%) with deadly outcome the victim was exposed to a mixture containing, besides TMAH (8.75%), also ethoxylated alcohol (10%) (Park, et al. 2013). Ethoxylated alcohols are widely used, for instance in laundry and cleaning detergents. In cases of unintended exposure clinical effects have been reported, such as coma, seizure, pulmonary edema, and respiratory arrest. In animal studies, ethoxylated alcohols have been reported to produce neuropharmacological and local anesthetic effects. Therefore, it is possible that the pain caused by the corrosive properties of TMAH was masked due to the anesthetic properties of ethoxylated alcohols. As a consequence, an inadequate response, due to a delayed pain stimulus, resulting in a longer exposure time and potentially more severe effects may have occurred.

In conclusion, ethoxylated alcohol and TMAH both affect the central nervous system. The effects observed in the accidental human exposure to a pallet cleaner described in Park, et al. (2013) were reported to be the result of TMAH poisoning. Based on the available data the neuropharmacological effects and/or local anesthetic effects of ethoxylated alcohol have potentially contributed to the deadly outcome by hampering an adequate response to the TMAH exposure. Based on the circumstances, extremely long exposure duration for the surface percentage exposed and given that a higher incidental exposure was reported where the victim survived, the case with 8.75% TMAH described in Park, et al. (2013) can be considered an exceptional case and therefore its relevance for determining the percentage warranting UN packaging group I is questionable.

3. BACKGROUND/SCOPE

The transport classification of the substance tetramethylammonium hydroxide (TMAH; CAS No.: 75-59-2) is being revised. Available data (human and animal data) is being evaluated by the authorities to determine the appropriate classification. Among the data is a paper describing an incident involving human exposure to a mixture containing 8.75% TMAH (Park, et al., 2013).

The incident was described as following:

The victim was a 39-year-old male researcher with 7 years of work experience employed by a surfactant production company. The accident occurred when he was conducting a field test of a newly developed pallet cleaner. The researcher spilled the cleaner on his work clothes in the area of both the hands/arms and legs. He was unconscious when discovered. An autopsy found no damage or injury that could have resulted in death other than burns to 12% of his body, and the cause of death was found to be acute poisoning by TMAH.

The following components were part of the pallet cleaner:

Components	CAS No.	Contents (%)
Water	7732-18-5	49.5 (75.75)
Tetramethylammonium hydroxide (TMAH, 25% solution)	75-59-2	35 (8.75)
Monoethanolamine	141-43-5	5
Sodium nitrilotriacetate	18662-53-8	0.5
Ethoxylated alcohol	8413-50-6	10

The actual contents of water and TMAH in the mixture are indicated in parentheses.

In the evaluation of data, the observed effects in this incident are concluded to be the results of TMAH poisoning and it is considered that 8.75 % TMAH solutions can have lethal toxic effects which results in a packing group I classification.

However, during the incident the victim was exposed to a mixture containing, besides TMAH (8.75%), also ethoxylated alcohol (10%). Available literature indicates that ethoxylated alcohols show relevant toxicological effects.

In this expert statement information from literature on ethoxylated alcohol and TMAH has been evaluated to determine whether the effects described in Park, et al. can be attributed to TMAH poisoning or whether a combined effect of TMAH and ethoxylated alcohol is more likely.

4. MATERIALS AND METHODS

4.1. Relevant substances

Identification	TMAH
CAS number	75-59-2
Chemical name	Tetramethylammonium hydroxide
Identification	Ethoxylated alcohol
CAS number	84133-50-6
Chemical name	Alcohols, C12-14-secondary, ethoxylated

5. RESULTS

5.1. TMAH

TMAH is known for its corrosive effects, as was observed in both human and animal data (Lin et al., 2010; Huang et al., 2020; Huntingdon Life Sciences Ltd., 2001). However, in an acute oral toxicity study in rats with 25% TMAH performed according to OECD 423 and in accordance with GLP principles clinical effects were observed associated with disturbance of the central nervous system, such as tremors, uncoordinated movements, and ptosis (NOTOX B.V., 2004). In another acute oral toxicity study in rats with 25% TMAH performed according to OECD 425 and in accordance with GLP principles deaths were preceded by clinical signs, e.g. lethargy, sagging eyelids, coma and ataxia (MB research Laboratories, 2005). Furthermore, in an acute dermal toxicity study in rats performed with 25% TMAH according to OECD 402 and in accordance with GLP principles clinical effects were observed, such as tremors, quick breathing and shallow respiration (NOTOX B.V., 2004). These data indicate the effects of TMAH on the central nervous system for which TMAH is classified (STOT SE 1) under the Classification and Labelling regulation (Regulation No 1272/2008).

In a simplified table (Table 1) the incidental dose of cases described in Park, et al. (2013), Huang, et al. (2020) and Lin, et al. (2010) are described according to the calculation as reported by the UN (2022). This calculation takes both the concentration as well as the exposed surface area into account and assumes a body weight of 70 kg. In this table it can be observed that all victims exposed to $\leq 2.38\%$ TMAH survived the accident. The highest calculated incidental dose observed when exposed to 2.38% TMAH is 16.18 mg/kg bw. Victims exposed to 25% TMAH survived when the dose was ≤ 30.36 mg/kg bw and died at a dose ≥ 42.50 mg/kg bw. The person exposed to 30.36 mg/kg bw TMAH was treated with diphoterine, but still first degree burns were reported and therefore it can be assumed that TMAH was also available systemically.

Table 1 Accidental cases with TMAH and the incidental dose (mg/kg bw) per case

TMAH solution	Exposed body surface area	Elapsed time to decontamination	Incidental dose (mg/kg bw) ¹	Clinical abnormalities and laboratory abnormalities	Outcome	Reference
2.36 %	< 2 %	N/A	1.15	None	Supportive/survived	Huang et al.

Final Statement

2.38 %	28%	10 min	16.18	Second to third degree chemical burn, dyspnea, salivation, respiratory failure, weakness, hyperglycemia, leukocytosis	Intensive care/survived	Lin et al.
2.38 %	5%	<10 min	2.89	First to third degree chemical burn, dermal pain, skin rashes	Supportive/survived	Lin et al.
2.38 %	<1 %	<10 min	0.58	None	Supportive/survived	Lin et al.
2.38 %	<1 %	<10 min	0.58	None	Supportive/survived	Lin et al.
2.38 %	18%	Unknown	10.40	First to second degree chemical burn	Supportive/survived	Lin et al.
2.38 %	5 % (face)	<1 min	2.89	Limb weakness, skin rashes	Supportive/survived	Lin et al.
2.38 %	1 % (finger)	2 h	0.58	Dermal pain and swelling, skin rashes	Supportive/survived	Lin et al.
2.38 %	2%	<1 min	1.16	First to second degree chemical burn, dermal pain, skin rashes	Supportive/survived	Lin et al.
2.38 %	< 1 %	N/A	0.58	First-degree chemical burn	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	< 1 %	N/A	0.58	First-degree chemical burn. Diphtherine used	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	< 1 %	N/A	0.58	First-degree chemical burn	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	< 1 %	N/A	0.58	First-degree chemical burn	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	< 1 %	N/A	0.58	None	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	1%	N/A	0.58	First-degree chemical burn	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	< 1 %	< 5 min	0.58	None	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	< 1 %	< 5 min	0.58	None	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	< 1 %	N/A	0.58	First-degree chemical burn	Supportive/survived	Huang et al.
2.38 %	2%	N/A	1.16	First-degree chemical burn	Supportive/survived	Huang et al.
8.75 %	12%	15 - 80 min	25.50	Chemical burns	Died	Park et al.
20 % diluted	1%	< 1 min	4.86	First-degree chemical burn	Supportive/survived	Huang et al.
25%	3%	<30 min	18.21	Second to third degree	Supportive/survived	Lin et al.

				chemical burn, dermal pain, skin rashes		
25%	7%	<1 min	42.50	Second to third degree chemical burn, coma, dyspnea, shock, ventricular tachycardia, hyperglycemia, leukocytosis, metabolic acidosis	Intensive care/died	Lin et al.
25%	7%	<1 min	42.50	Second to third degree chemical burn, coma, dyspnea, shock, hyperglycemia, leukocytosis	Intensive care/died	Lin et al.
25%	29%	>30 min	176.07	Bradycardia, second to third degree chemical burn, coma, miosis, shock, salivation, weakness, hyperglycemia, leukocytosis, metabolic acidosis	Intensive care/died	Lin et al.
25%	5%	5 min	30.36	First to second degree chemical burn, dyspnea, drowsiness, bradycardia. Diphoterine used.	Supportive, intensive care/survived	Huang et al.
25%	2%	N/A	12.14	Second-degree chemical burn	Supportive, intensive care/survived	Huang et al.
25%	1%	< 1 min	6.07	First-degree chemical burn. Diphoterine used.	Supportive/ survived	Huang et al.
25%	< 1 %	< 1 min	6.07	First-degree chemical burn. Diphoterine used.	Supportive/ survived	Huang et al.
25%	< 1 %	N/A	6.07	First-degree chemical burn	Supportive/ survived	Huang et al.
25%	1%	N/A	6.07	First-degree chemical burn	Supportive/ survived	Huang et al.

¹ Cases where the TMAH concentration or exposed surface area were not specified were not included in this table since no incidental dose could be determined.

Deadly cases only occurred with 25% TMAH at a dose of ≥ 42.5 mg/kg bw. In all other cases, victims exposed to $< 25\%$ TMAH survived the accident, except for the case 8.75% TMAH. In this case the calculated incidental dose TMAH was 25.5 mg/kg bw (Park, et al., 2013). This is lower than the calculated incidental dose for the incident with 25% TMAH where the potential exposure was 30.36 mg/kg bw and the victim survived. It is therefore possible that the deadly outcome with 8.75% TMAH is an exception which can be explained by circumstances and possible co-exposure.

5.2. Ethoxylated alcohols

During the incident with TMAH (8.75%) with deadly outcome the victim was exposed to a mixture containing, besides TMAH (8.75%), also ethoxylated alcohol (10%) (Park, et al. 2013).

Ethoxylated alcohols are a group of non-ionic surfactants characterized by a hydrophobic alkyl chain attached via an ether linkage to a hydrophilic ethylene oxide chain. Ethoxylated alcohols are widely used in, for example, household laundry and cleaning detergents. Children are sometimes unintentionally exposed to laundry detergent pods. In a study in the US, data was examined from children (younger than 6 years) exposed to detergent pods (Valdez, et al., 2014). Generally, clinical effects observed in children that ingested laundry detergent pods are less serious effects, such as vomiting or nausea. However, in some cases very serious effects were observed such as coma, seizure, pulmonary edema, and respiratory arrest (Valdez, et al., 2014). Furthermore, automatic dishwashing rinse aids typically contain concentrations of $\leq 30\%$ of ethoxylated alcohols. One of the observations reported after ingestion of these rinse aids is central nervous system depression (Day, et al., 2020). This effect could be explained by the presence of the ethoxylated alcohols (HERA, 2009). The acute oral toxicity of alcohol ethoxylates has been extensively evaluated in numerous studies with rats (HERA, 2009; Gingell and Lu, 1991). Effects reported in these studies are, among other things, decreased activity, ataxia, changes in breathing, lethargy, and tremors. Furthermore, in acute dermal toxicity studies with ethoxylated alcohols similar effects were reported (HERA, 2009). In a study by Zerkle, et al. (1987), rats were dosed intraperitoneally with ethoxylated alcohols and showed severe neuropharmacological effects, such as ataxia, loss of righting reflex, at the lowest dose tested (110 mg/kg bw) (Zerkle, et al., 1987). Apart from these neuropharmacological effects it has been reported that ethoxylated alcohols produce local anesthetic effects when injected subcutaneously to rats. It was described that ethoxylated alcohols delayed or prevented pain-induced responses (Talmage, 1994).

LD50 values for oral exposure in rats were reported to be between 0.6 and > 10 g/kg bw (HERA, 2009). For dermal exposure, the LD50 values in rats were reported to be between 0.7 - 5 g/kg bw and in rabbits 2-5.2 g/kg bw (HERA, 2009). In comparison, in one study where ethoxylated alcohols were administered intravenously to rats the LD50 was reported to be 41 mg/kg bw. In another study, using a similar protocol an LD50 of 164 mg/kg bw was calculated (Talmage, 1994). Furthermore, in two studies where ethoxylated alcohols were administered intraperitoneally to rats the LD50 values were calculated to be 190 mg/kg bw and 760 mg/kg bw (CIR, 1988). It was observed that ethoxylated alcohols are more toxic when administered intravenously/intraperitoneally compared to oral/dermal administration. The reason for these difference in LD50 for the different routes is not known. A potential explanation for the higher oral LD50 value could be the first pass effect, which reduces the concentration of ethoxylated alcohols greatly before becoming systemically available. Furthermore, the higher dermal LD50 value could be explained by the barrier function of the

skin, which results in a lower bioavailability of ethoxylated alcohols. See Table 2 for an overview of the administration routes and reported LD50 values.

Table 2 Administration route and reported LD50 values

Administration route	Reported LD50 values
Oral	600 and > 10000 mg/kg bw (rats)
Dermal	700 - 5000 mg/kg bw (rats); 2000-5200 mg/kg bw (rabbits)
Intravenously	41 mg/kg bw (rats); 164 mg/kg bw (rats)
Intraperitoneally	190 mg/kg bw (rats); 760 mg/kg bw (rats)

6. DISCUSSION AND CONCLUSION

Park, et al. (2013) reported that exposure to a mixture, containing both TMAH and ethoxylated alcohol, blocked nerve conduction from the nerve cells and blocked depolarization, which can cause respiratory and cardiac arrest in a short period of time. Furthermore, the paper describes that TMAH can be the only ingredient of the cleaner to cause acute poisoning. However, the information presented above shows that ethoxylated alcohols can also affect the central nervous system and even cause very serious effects related to central nervous system depression such as coma, seizure and respiratory arrest. Similar effects were observed in animal studies (e.g. tremors, changes in breathing, and ataxia) when comparing the clinical effects of ethoxylated alcohols and TMAH. Animal studies thus show that both TMAH and ethoxylated alcohols can cause acute poisoning. Furthermore, the corrosive properties of TMAH resulted in burns on 12% of the skin of the victim, as described in Park, et al. (2013). Therefore, the corrosive properties of TMAH affected the barrier function of the skin, which could result in an easier uptake of the ethoxylated alcohol and a higher systemic bioavailability. This is why the LD50 data as described in acute dermal toxicity studies are not applicable in this case since these are performed on intact skin. Because of the affected barrier function, the LD50 values after intravenous/intraperitoneally administration are likely most comparable due to the high bioavailability. If it is assumed that, besides all of the TMAH, all ethoxylated alcohol that was in contact with the skin was absorbed in the case described in Park, et al. (2013), the incidental exposure of 29.1 mg/kg bw ethoxylated alcohol approximates the lowest intravenous LD50 value of 41 mg/kg bw reported and neuropharmacological effects could occur.

The exposure time in Park, et al. was quite long (15-80 minutes). As previously described in this statement, ethoxylated alcohols have been reported to produce local anesthetic effects. Therefore, it is possible that the pain caused by the corrosive properties of TMAH have been masked due to the anesthetic properties of ethoxylated alcohols. As a consequence, an inadequate response, due to a delayed/absent pain stimulus, could have resulted in a longer exposure time and potentially more severe effects.

Deadly cases only occurred with 25% TMAH at a dose of ≥ 42.5 mg/kg bw. In all other cases, victims exposed to <25% TMAH survived the accident. The incidental dose in Park, et al. (2013) was calculated to be approximately 25.5 mg/kg bw TMAH. This calculated exposure is lower than the calculated incidental dose of 30.36 mg/kg bw for the incident with 25% TMAH where the victim survived. Furthermore, it should be taken into account that the incidental dose of ethoxylated alcohol was calculated to be 29.1 mg/kg bw (calculated with the same calculation as for TMAH (UN, 2022)) which approximates dose levels where neuropharmacological effects and death have been describe in animal studies. For ethoxylated alcohols the working mechanism is not clear. Based on the animals studies ethoxylated alcohols affect the central nervous system. However, a similar mechanism as

TMAH (cholinergic agonist) is not likely. Still, simultaneous exposure to both substances could lead to a more severe outcome, as the neuropharmacological effects and local anesthetic effects of ethoxylated alcohol could hamper an adequate response to TMAH exposure. Apart from the toxicological effects observed in Park, et al. (2013) it is important to note that this case study only describes one single case, while the other case studies (Huang, et al., 2020; Lin, et al., 2010) report multiple cases in which TMAH is the only component. Moreover, the case described in Park, et al (2013) is very unique since ethoxylated alcohols and TMAH are rarely combined. Furthermore, the exposure duration was extremely long given the surface percentage that was exposed. This combination of circumstances has likely led to the deadly outcome. This is supported by the incident with 25% TMAH resulting in a higher incidental exposure of 30.36 mg/kg bw, compared to the 8.75% TMAH incident, where the victim survived.

Available animal data suggest very steep dose-response curve for TMAH related CNS effects. In human case studies, calculated incidental exposures up to 18.21 mg/kg bw were reported not needing intensive care. Calculated incidental exposures between 12.14 and 30.36 mg/kg bw were reported needing intensive care while calculated incidental exposures above 42.50 mg/kg bw led to death. These observations are in line with the steep dose-response observed in animal studies. Only limited human data is available between 2.38% and 25% TMAH. Therefore, a conclusion on what percentage TMAH (below 25%, but above 2.38%) warrants classification as UN packing group I cannot be drawn.

In conclusion, ethoxylated alcohol and TMAH both affect the central nervous system. The effects observed in the accidental human exposure to a pallet cleaner described in Park, et al. (2013) were reported to be the result of TMAH poisoning. Based on the available data, acute toxicity and neuropharmacological effects, ethoxylated alcohol, another component of the pallet cleaner, has potentially contributed to the deadly outcome by hampering an adequate response to the TMAH exposure. Based on the circumstances, extremely long exposure duration for surface percentage exposed and given that a higher incidental exposure was reported where the victim survived, the case with 8.75% TMAH described in Park, et al. (2013) can be considered an exceptional case and therefore its relevance for determining the percentage warranting UN packaging group I is questionable.

7. REFERENCES

- Chun-Chi Lin, Chen-Chang Yang, Jiin Ger, Jou-Fang Deng & Dong-Zong Hung (2010) Tetramethylammonium hydroxide poisoning, *Clinical Toxicology*, 48:3, 213-217, DOI: 10.3109/15563651003627777
- CIR (Cosmetic Ingredient Review) Expert Panel of the American College of Toxicology. 1988. Final report on the safety assessment of steareth-2, -4, -6, -7, -10, -11, -13, -15, and -20. *J. Am. Coll. Toxicol.* 7:881-910.
- Day R, Bradberry SM, Sandilands EA, Thomas SHL, Thompson JP, Vale JA. (2020) Features reported after exposure to automatic dishwashing rinse aids. *Human and Experimental Toxicology*. Vol. 39(6) 828–833. <https://doi.org/10.1177/0960327120901580>
- Gingell R, Lu CC. (1991) Acute, Subchronic, and Reproductive Toxicity of a Linear Alcohol Ethoxylate Surfactant in the Rat. *Journal of the American College of Toxicology*;10(4):477-486. doi:10.3109/10915819109078644
- HERA. Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products. Alcohol ethoxylates. Version 2.0. (2009).
- Huang, CK., Hall, A.H., Wu, ML. et al. (2020) Presentations of tetramethylammonium hydroxide dermal exposure and the valuable potential of diphoteryne solution in decontamination: a retrospective observational study. *BMC Pharmacol Toxicol* 21, 83. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00465-8>
- Huntingdon Life Sciences Ltd., 2.38% TMAH Skin irritation to the rabbit (2001), not published
- MB Research Laboratories, Acute Oral Toxicity- Up and Down Procedure (UDP) (2005), not published
- NOTOX, B.V., Assessment of acute dermal toxicity with TMA 25 in the rat (2004), not published
- NOTOX B.V., Assessment of acute oral toxicity with TMA 25 in the rat (acute toxic class method) (2004), not published
- Park SH, Park J, You KH, Shin HC, Kim HO (2013) Tetramethylammonium hydroxide poisoning during a pallet cleaning demonstration. *J Occup Health*;55(2):120-4. doi: 10.1539/joh.12-0143-cs. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23327884.
- Talmage, S. (1994), Nonionic surfactants – Alcohol ethoxylates and Alkylphenol ethoxylates.
- Valdez, A. L., Casavant, M. J., Spiller, H. A., Chounthirath, T., Xiang, H., & Smith, G. A. (2014). Pediatric exposure to laundry detergent pods. *Pediatrics*, 134(6), 1127-1135.
- Zerkle, T.B., J.F. Ross and B.E. Domeyer. 1987. Alkyl ethoxylates: an assessment of their oral safety alone and in mixtures. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 64:269-272.