

**GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV
ADMINISTRATIV NORM FOR
N,N-DIMETYLAMIN**

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. STOFFETS IDENTITET: N,N-DIMETYLAMIN.....	3
2. GRENSEVERDIER.....	3
3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	4
4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER	4
4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING	4
4.2 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE.....	4
4.3 HELSESKADELIGE EFFEKTER.....	5
4.4 IRRITATIV EFFEKT PÅ HUD, SLIMHINNER OG RESPIRASJONSSYSTEM.....	6
4.5 KARSINOGENE EFFEKTER.....	7
4.6 GENTOKSISK EFFEKT	8
4.7 KONKLUSJON.....	8
5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI.....	9
5.1 OPPLYSNINGER FRA KRITERIEDOKUMENTET	9
5.2 OPPLYSNINGER FRA PRODUKTREGISTERET	9
6. MÅLEDOKUMENTASJON.....	9
6.1 MÅLE OG ANALYSEMETODER	9
6.2 NIVÅ AV EKSPONERING.....	10
7. EVENTUELLE ERSTATNINGSTOFFER	10
8. NY ADMINISTRATIV NORM.....	10
9. REFERANSER	10

Grunnleggsdokumentet er blant annet basert på Nordic expert group for criteria documentation of health risks from chemicals, 110, *Arbete och hälsa* 1994:23 (Anderson & Järholm, 1994) og Dutch expert committee for occupational standards (1990): Health-based recommended occupational exposure limits for dimethylamine (met Nederlandstalige samenvatting), Voorburg Directorate-General of Labour of the Ministry of Social Affairs and Employment. I tillegg er senere publiserte studier innhentet.

1. Stoffets identitet: N,N-dimetylamin

Synonymer: N-metylmetanamin
 Cas-nr: 124-40-3
 Eines-nr: 204-697-4
 Indeks-nr: -
 Elincs-nr: -

2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 10 ppm, 18 mg/m³.

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner (eventuelle korttidsverdier, 15 minutter, er oppgitt i parentes)

Land/ Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2000	2 ppm, 3,7 mg/m ³	Fra 1996
Sverige	AFS 2000:3	2 ppm, 3,5 mg/m ³	Fra 2000
Finland	HTP-ARVOT 1998	2 ppm, 3,7 mg/m ³ (5 ppm, 9,4 mg/m ³)	
Storbritannia	EH40/2000	2 ppm, 3,8 mg/m ³ (6 ppm, 11 mg/m ³)	
Nederland	De Nationale MAC-lijst 1997-1998	1 ppm, 1,8 mg/m ³	
ACGIH	1997-lista	5 ppm, 9,2 mg/m ³ A4 (15 ppm, 27,6 mg/m ³)	
MAK	1999-lista	2 ppm, 3,7 mg/m ³	
EU	Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	2 ppm, 3,8 mg/m ³ (5 ppm, 9,4 mg/m ³)	
Japan	1998-99	10 ppm, 18 mg/m ³	Fra 1979

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylformel: C₂H₇N

Strukturformel: H₃C-NH-CH₃

Molekyvekt: 45,08

Damptrykk: 170 kPa (20 °C)

Kokepunkt: 7,4 °C (101,3 kPa)

Smeltepunkt: -93 °C (101,3 kPa), -96 °C

Flammepunkt: -6,7 °C (closed cup)

Eksplosivitet: 2,8-14% (v/v) i luft (101,3 kPa, 20 °C)

Tetthet av væske: 0,68 g/cm³ (4 °C)

Løselighet: 1630 g/l vann (40 °C); løselig i etanol og dietyleter (20 °C)

Omregningsfaktor: 1 ppm = 1,87 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,53 ppm (101,3 kPa, 20 °C)

Dimetylamin er en flyktig og lettantennelig gass ved romtemperatur. DMA kan også forekomme som en 25-60 % alkalisk vannløsning. Gassen har en sterk lukt av ammoniakk og luktegrensen er blitt angitt til 0,047 - 0,34 ppm (0,09 - 0,64 mg/m³) (se Dutch expert committee for occupational standards, 1990). Bond og medarbeidere (1972) anga luktegrensen til 0,6 ppm.

Dimetylamin forekommer naturlig i visse typer mat som for eksempel kål, selleri, mais, kaffe og fisk (Zeisel & DaCosta, 1986) og overflatevann (se Dutch expert committee for occupational standards, 1990). Man finner spesielt høye konsentrasjoner i frossen fisk pga. enzymaktiviteten til trimetylamin oksidase på trimetylamin (Da Ponte *et al.* 1986).

Dimetylamin dannes også endogent i menneskekroppen fra metylamin og fra lecitin, kolin eller trimetylaminoksid via trimetylamin (Asatoor & Simenhoff, 1965; Zeisel *et al.* 1983; 1989). Disse prosessene foregår hovedsakelig i magetarm-kanalen (tarmbakterier) og i nyrene.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Nåværende klassifisering

F+; R12 (ekstremt brannfarlig), Xn; R20 (farlig ved innånding), Xi; R37/38-41 (irriterer luftveiene og huden - fare for alvorlig øyeskade).

4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

Det ble ikke funnet studier m.h.p. opptak av dimetylamin verken via lunger eller hud, men Beard & Noe (1981) hevdet at enkle alifatiske aminer lett tas opp fra respirasjonssystem, magetarm-kanal og hud. Det ble imidlertid ikke oppgitt dokumentasjon på denne konklusjonen. Det er vist at dimetylamin absorberes raskt fra tynn- og tykktarm, mens absorpsjonen fra magesekken er lav (Ishiwata *et al.* 1984; Zeisel & Costa, 1986). Det er lite dokumentasjon med hensyn på hudopptak, men det er antydning at denne administrasjonsveien ikke vil bidra signifikant til endogene nivåer av dimetylamin. Dimetylamin fordeles i størst grad til nyrer og milt, og i lavere grad til lever, lunge, hjerne og testikler (Chaudhari & Dutta, 1981).

Ekskresjonsdata (neste avsnitt) tyder på at kun en liten del av absorbert dimetylamin biotransformerer i rotter og mennesker. *In vitro*-forsøk med mikrosomer fra lever og respiratoriske og nasale slimhinner fra rotter viste at dimetylamin ble biotransformert til formaldehyd og dimetylhydroksylamin, henholdsvis av cytokrom P₄₅₀ og FAD-inneholdende monooksygenase (McNulty *et al.* 1983). Betydningen av denne metabolismen *in vivo* er derimot ikke kjent. McNulty og Heck (1983) fant en liten mengde radioaktiv CO₂ i utåndingsluften til rotter etter inhalasjon av radioaktivt merket dimetylamin. Dette indikerer at oksidativ metabolisme av dimetylamin kan forekomme.

Et viktig toksikologisk aspekt for dimetylamin, og aminer generelt, er en mulig dannelse av nitrosaminer. Det er vist at dimetylamin sammen med nitritt danner dimetylnitrosamin (Wigfield & McLenaghan, 1986; Lintas *et al.* 1982; Frank *et al.* 1985). I en studie gjort på friske frivillige og 7 pasienter med kronisk nyresvikt (Lele *et al.* 1983) ble det vist at det ble dannet mer nitrosodimetylamin *in vivo* hos pasienter med uremia, sammenlignet med referansegruppen.

Både studier på mennesker og dyr har vist at dimetylamin hovedsakelig skilles ut i urinen, mens en liten mengde blir skilt ut i avføringen (McNulty & Heck, 1983; Rechenberger, 1940). Dimetylamin som skilles ut i magetarm-kanalen, kan resorberes (Ishiwata *et al.* 1984).

4.3 Helseskadelige effekter

Dimetylamin anses for å inneha en relativt lav systemisk toksisitet ved akutt, inhalatorisk eksponering. I et inhalasjonsstudie gjort av Steinhagen og medarbeidere (1982) ble det vist at dødelig konsentrasjon ved akutt eksponering for dimetylamin varierte fra en LC₅₀-verdi for rotte på 8354 mg/m³ (6 timer) til 14 076 mg/m³ hos mus (2 timer). Oral administrasjon av DMA har lavere LD₅₀-verdier.

Det er vist at dimetylamin forårsaker leverskader (degenerering av fettlobes og nekrose) hos flere gnagere (se Steinhagen, 1982) og økt levervekt hos marsvin og kanin (Dzhanashvili, 1967).

Guest og medarbeidere (1991) påviste redusert hodelengde og overlevelsesrate hos museembryoer i kultur som var eksponert for nøytralisert dimetylamin. Gruppen så derimot ingen effekt verken hos mødre eller embryoer i *in vivo*-forsøk der gravide rotter daglig ble injisert intraperitonealt med nøytralisert dimetylamin (11, 45, 113 og 226 mg/kg, dag 1 - 17).

Det har ikke vært rapportert om alvorlige effekter på nyrer, magetarm-kanal, det kardiovaskulære system eller nervesystemet.

I en studie gjort av McNulty og Heck (1983) inhalerte rotter radioaktivt dimetylamin. Det ble rapportert at dimetylamin lett ble tatt opp og at høyest konsentrasjon ble oppnådd i nesens slimhinner. Det ble også konkludert med at dimetylamins toksisitet hovedsakelig kunne tilskrives stoffets iboende irritative egenskaper, med en mulig rolle for dets metabolitter, slik som formaldehyd.

Den irritative effekten vil, i tillegg til gentoksiske og karsinogene effekter, beskrives nærmere i dette dokumentet.

4.4 Irritativ effekt på hud, slimhinner og respirasjonssystem

Applisering av 6 % løsning av dimetylamin på kaninhud forårsaket elveblest (urtikaria), i tillegg til rød og tykkere hud (Kremnema & Sanina, 1961). En 3 % løsning ga lignende effekt etter 5 behandlinger. En dråpe konsentrert dimetylamin i kaninøye ga en hvit-blå farging av hornhinnen, som etter noen minutter ble hvit og sklerotisk (Mellerio & Weale, 1965).

Steinhagen og medarbeidere (1982) så i en studie på dimetylamins sensoriske irritasjonspotensiale og etterfølgende histopatologiske endringer som fulgte i respirasjonssystem og lever hos rotter og mus. Forsøksdyrene ble eksponert for fra 49 ppm til 1576 ppm dimetylamin i 10 minutter. Det ble rapportert om brennende følelse i øyne, nese og hals, fulgt av redusert respirasjonsfrekvens (refleks pga. stimulering av trigeminalnerven), som er karakteristisk for sensoriske irritanter. En maksimal reduksjon i respirasjonsfrekvensen i rotter og mus som ble eksponert for dimetylamin ble nådd innen 2-7 minutter, avhengig av konsentrasjonen. RD₅₀-verdien, konsentrasjonen som ga en 50% reduksjon av respirasjonsfrekvensen, var 573 (95% CI, 460-474) og 511 (95% CI, 414-654) ppm for henholdsvis rotte og mus.

I et annet forsøksoppsett fra samme studie ble 7 grupper hannrotter eksponert for dimetylamin i konsentrasjoner fra 600 ppm til 6119 ppm i 6 timer. LC₅₀-verdien i dette forsøket (6 timer) var 4540 ppm (95% CI, 4208-4899). Det ble ikke observert døde rotter ved 600, 1000 eller 2500 ppm dimetylamin. Alvorlighetsgraden av skadene som ble observert hos rotter ved 2500 ppm indikerte imidlertid at dødeligheten ville ha vært høyere med en lengre oppfølgingsperiode. Rotter som ble eksponert for dødelige doser av dimetylamin (3983-6119 ppm) viste øyeirritasjon øyeblikkelig etter eksponering. Dette ble fulgt av gispning, utskilling av blodig sekret fra nese, spyttavsondring og utskilling av tårer innen en time. Det ble også observert flekker på hornhinnen. Rotter som ble eksponert for ikke-dødelige doser av dimetylamin (600-2500 ppm) viste tegn på øyeirritasjon, gispning og utskilling av blodig sekret fra nese. Histopatologiske undersøkelser viste at 6 timers eksponering for dimetylamin ga mild trakebetennelse, epitelial hyperplasi og svak emfysem ved 600 ppm. 1000 ppm ga de samme effektene, bare kraftigere, i tillegg til hornhinneødem. 2500 ppm og høyere ga også blødninger og nekrose i nasale slimhinner og trakea samt fokal levernekrose.

Marsvin og kaniner, men ikke rotter og mus, fikk skader på hornhinnen allerede etter eksponering for henholdsvis 97 og 185 ppm (181-346 mg/m³) dimetylamin i 7 timer/dag, 5 dager i uken i 18-20 uker (se Steinhagen *et al.* 1982).

Coon og medarbeidere (1970) eksponerte rotter, kaniner, marsvin, aper og hunder for 4,8 ppm (9 mg/m³) dimetylamin kontinuerlig i 90 dager. Det ble rapportert om interstitielle inflammatoriske endringer i lungene hos alle arter, men ingen kjemisk induerte histopatologiske endringer. Det ble ikke observert patologiske effekter på lever, nyre, kardiovaskulært system eller blod. Studien rapporterte ikke om kontrolldyr.

Buckley og medarbeidere (1985) eksponerte rotter for 10 ppm, 50 ppm eller 175 ppm (ca. 19, 94 eller 317 mg/m³) dimetylamin 6 timer daglig, 5 dager i uken i 12 måneder. 10 hunner og hanner av både rotter og mus ble drept og undersøkt etter 12 måneders eksponering. Sammenlignet med kontrollgruppene viste både eksponerte rotter og mus skader på respiratorisk epitel og lukteepitel, særlig i fremre nesekanale. Det ble for begge skader rapportert om en konsentrasjonsrespons sammenheng for både alvorlighetsgrad og frekvens. Særlig lukteepitelet var følsomt for DMAs toksiske effekter, da dimetylamin hos begge arter allerede ved 10 ppm ga lesjoner i de

sensoriske luktecellene og vakuolisering av lukteepitelet. Det ble også rapportert om kronisk inflammasjon og lett skade på respiratorisk epitel ved 10 ppm dimetylamin, da i større grad hos rotte enn mus. Eksponering for 50 ppm (94 mg/m³) ga moderate skader i nasalt epitel og på sensoriske luktkeller (inflammasjon, epitelial hypertrofi og hyperplasi) hos både rotte og mus, mens 175 ppm (327 mg/m³) dimetylamin ga alvorlige skader på slimhinner i øvre luftveier (fokal metaplasi, kronisk inflammasjon), fenestrering av nesevegg, ødeleggelse av turbinatene ("nasal and maxilloturbinates"). Samme gruppe (Buckley *et al.* 1984) viste også et år tidligere at dimetylamin forårsaket ødeleggelser i nesehulen, hovedsakelig i fremre del.

I en lignende studie (Gross *et al.* 1987) ble grupper på 6 rotter eksponert for 175 ppm (327 mg/m³) dimetylamin i 6 timer/dag i 1, 2, 4 eller 9 dager eller 2 år. Allerede etter en dags eksponering ble det registrert forandringer i neseepitelet og endret slimtransport i nesen. Etter en uke ble det observert ødeleggelse av lukteceller, blødninger og fenestrering av nesevegger. Det ble konkludert med at slimapparatet fortsatte å fungere i nesen hos rottene til tross for lokale ødeleggelser av neseepitel induisert av DMA. Clearance-systemet svarte på strukturendringene i nesen ved en modifisering av slimets flytemønster.

Irritasjon og skader på respirasjonssystemet etter eksponering for dimetylamin er også rapportert i en studie gjort av Swenberg og medarbeidere (1985). Denne studien er nærmere beskrevet under punkt 4.5 Karsinogene effekter (se nedenfor).

Gagnaire og medarbeidere (1989) rapporterte at eksponering for 70 ppm (131 mg/m³) dimetylamin i 15 minutt reduserte pustefrekvensen til mus med 50 % (RD₅₀).

4.5 Karsinogene effekter

Det ble ikke funnet studier som har vært gjort på mennesker m.h.p. dimetylamins karsinogene effekt. Det har derimot vært rapportert om karsinogen effekt etter eksponering for dimetylamin i dyreforsøk.

Buckley og medarbeidere (1985) eksponerte 190 mus (hanner og hunner) og 190 rotter (hanner og hunner) for 10, 50 eller 175 ppm (18,7, 94 eller 327 mg/m³) dimetylamin i 6 timer/dag, 5 dager i uken i et år. I tillegg til effektene på respirasjonssystemet, som er beskrevet under "irritative effekter", ble det påvist fokal plateepitel-metaplasi i respiratorisk epitel hos mus ved 50 ppm og hos rotte ved 175 ppm dimetylamin.

I en annen studie (Swenberg *et al.* 1990), referert i det tyske MAK-dokumentet for fastsettelse av MAK-verdi for dimetylamin i 1993, ble F344-rotter og B6C₃F₁-mus eksponert for 10, 50 eller 175 ml/m³ dimetylamin i 6 timer, 5 dager i uken i to år. I gruppen som ble eksponert for 175 ml/m³ ble vektøkningen signifikant redusert fra andre eksponeringsuke. Reduksjonen var liten, men klar, både hos rotte og mus. Det ble rapportert om en progressiv, konsentrasjonsavhengig skade hos både rotter og mus av begge kjønn. Effekten ble observert i det respiratoriske epitel i nesehulen og lukteepitelet i dorsal nesegang og i bakre neseområde. Det ble også rapportert om skader i fremre nesemusling og neseskillevegg, lokal inflammasjon og skvamøs metaplasi i det respiratoriske epitel hos både rotter og mus og hyperplasi hos rotte. I lukteepitelet ble det funnet tydelige svinn av sensoriske celler og luktenerver, forstørret Bowmanns-kjertel og utvidelse av kjertelgangen gjennom det serøs-cellulære fragment. I gruppen som ble eksponert for 175 ml/m³ var skadene mer omfattende hos rotter enn hos mus.

Tiltagelsen av skadene var minimal mellom 6 og 12 måneder. Det ble imidlertid rapportert om ubetydelig forandringer i lukteepitelet hos dyr eksponert for 10 ml/m³ etter 12 måneder i 7 av 30 dyr. Skadene på slimhinnene i begge artene var ved forsøkets slutt milde ved 10 ml/m³, moderat ved 50 ml/m³ og alvorlig ved 175 ml/m³. Det ble ikke observert forsøksbetinget økning i neoplasmer.

Gross og medarbeidere (1987) eksponerte 6 hannrotter for 175 ppm (327 mg/m³) dimetylamin 6 timer/dag i 2 år. Det ble også her rapportert om fokal plateepitel-metaplasi i respiratorisk epitel i fremre neseregion, men det ble ikke funnet svulster i de øvre luftveier. En slik metaplasi, som vist i de to sistnevnte studiene, kan teoretisk sett være et forstadium til tumordannelse. Det ble imidlertid ikke rapportert om tumorer verken i disse eller andre studier.

Som tidligere nevnt er det kjent at dimetylamin sammen med nitritt, som tilføres gjennom kosten, kan gi opphav til N-nitrosodimetylamin. Denne forbindelsen er i stofflisten klassifisert som et høypotent karsinogen (K1). National Toxicology Program sier at N-nitrosodimetylamin mest sannsynlig er karsinogent for mennesker og at det i dyreforsøk har vært vist at N-nitrosodimetylamin kan gi kreft i lunge, lever, nyre, mage, nesehule og galletrakt (http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/8_RoC/RAC/Nitrosodimethylamine.html).

I tillegg er det i *in vitro*-forsøk vist at dimetylamin kan biotransformeres til formaldehyd (McNulty *et al.* 1983). Formaldehyd er klassifisert som kreftfremkallende (K3).

4.6 Gentoksisk effekt

Dimetylamin har gitt negative resultater i de fleste tester m.h.p. gentoksisk effekt i pattedyrceller (Martelli *et al.* 1983; Hsie *et al.* 1987) og bakterier (Green & Savage, 1978; Zeiger *et al.* 1987; Couch & Friedman, 1975).

Det har imidlertid vært rapportert at dimetylamin induerte mitotisk genkonversjon og reverse punktmutasjoner i en stamme (D7) av *S. cerevisiae* (Galli *et al.* 1993), og at det ga en svak gentoksisk effekt på en stamme av *S. typhimurium* (TA1530) i en Ames-test (Green & Savage, 1978). Isakova og medarbeidere (1971) påviste et økt antall aneuploide benmargserythrocytter i rotte etter kontinuerlig inhalasjon (90 dager) av 0,5 eller 1,0 mg/m³ (0,27 eller 0,54 ppm) dimetylamin.

Dimetylamin har, sammen med NaNO₂, vist å gi positivt resultat i et "host mediated assay" (Couch & Friedman, 1975). Denne effekten tilskrives igjen dannelsen av N-nitrosodimetylamin. Det er i flere studier vist at N-nitrosodimetylamin har en gentoksisk effekt både i pattedyrceller (Loveday *et al.* 1989; Galloway *et al.* 1985), i *Drosophila* (Valencia *et al.* 1989; Woodruff *et al.* 1984) og *Salmonella* (Haworth *et al.* 1983). (se http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/Results_Status/Resstatn/10857-T.html).

4.7 Konklusjon

Kritisk effekt ved eksponering for dimetylamin synes å være irritasjon og lokal skade i de øvre luftveier, og da spesielt i neseregionen. Det finnes ingen humane studier m.h.p. helsemessige effekter av kort- og langtidseksponering for dimetylamin.

Buckley og medarbeidere (1985) har vist at eksponering for 10 ppm (19 mg/m³) dimetylamin i 6 timer/dag, 5 dager i uken i et år forårsaker skade på sensoriske lukteceller og slimhinner i de øvre luftveiene (fremre neseregion) hos rotter og mus. Coon og medarbeidere (1970) har vist en mindre interstitiell inflammatorisk forandring i lungene allerede ved 4,8 ppm. I denne studien ble forsøksdyrene eksponert for dimetylamin kontinuerlig i 90 dager, i motsetning til i Buckleys studie, hvor eksponeringen lettere kan sammenlignes med eksponeringen arbeidere er utsatt for. I en annen studie (Swenberg *et al.* 1990) referert til i det tyske MAK-dokumentet og benyttet ved fastsettelse av MAK-verdi for dimetylamin i 1993, ble F344-rotter og B6C₃F₁-mus eksponert for 10, 50 eller 175 ml/m³ dimetylamin i 6 timer, 5 dager i uken i 2 år. Ved forsøkets slutt ble skadene på slimhinnene i begge artene rapportert til å være milde ved 10 ml/m³, moderate ved 50 ml/m³ og alvorlige ved 175 ml/m³.

Det har i dyreforsøk vært rapportert at dimetylamin har forårsaket dannelse av fokal plateepitel-metaplasti i respiratorisk epitel i fremre neseregion. Dette kan teoretisk sett være et forstadium til tumordannelse. Det ble imidlertid ikke funnet studier hvor det har vært rapportert om tumorer etter eksponering for dimetylamin.

Det er dokumentert at dimetylamin, sammen med nitritt, kan gi opphav til N-nitrosodimetylamin. N-nitroso-dimetylamin er i stofflisten klassifisert som et høypotent karsinogen (K1) og det finnes også holdepunkter for en gentoksisk effekt.

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Dimetylamin benyttes innen kjemisk og farmasøytisk industri i produksjon av dimetylacetamid og dimetylformamid. Det brukes også i akseleratorer i gummiindustrien, i rengjøringsmidler og i produksjon av såper, i pesticider og som hårfjerningsmiddel i forbindelse med garving, som stabiliseringsmiddel i bensin og som flotasjonsmiddel/antiflokkuleringsmiddel.

5.2 Opplysninger fra Produktregisteret

Stoffet er registrert i Produktregisteret (1998) i svært liten mengde. Det foreligger derfor ikke tilstrekkelige opplysninger om hvilke typer produkter stoffet inngår i og i hvilke bransjer.

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle og analysemetoder

- Prøvetaking på silikarør, analyse med gaskromatografi, metode N Vol 3, S144
- Prøvetaking OVS m/XAD 7 + NBD, analyse med væskechromatografi, metode O 34

6.2 Nivå av eksponering

Vi har ingen måledokumentasjon for diemtylamin. Yrkesmessig eksponering har vært målt til fra 0,6 til 17,6 ppm (1,1 til 33,1 mg/m³) (ref EUR 15091, SEG 1991-1992).

7. Eventuelle erstatningsstoffer

Vi har ikke dokumentasjon om dette.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm fastsatt til:

ppm	mg/m ³	Anmerkninger
2	4	

9. Referanser

ACGIH. Documentation of the treshold limit values and biological exposure indices. 6th ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc. Cincinnati, Ohio, 1991: 479-481

Anderson, E., Järholm, B. Nordic expert group for criteria documentation of health risks from chemicals. 110. Diethylamine, diethylenetriamine, dimethylamine and ethylenediamine. *Arbete och hälsa* 1994:23, 17-28

Asatoor, A. M. & Simenhoff, M. L. (1965). The origin of urinary dimethylamine. *Biochim Biophys Acta*. 111: 384-392

Beard, R. R. & Noe, J. T. (1981). Aliphatic and alicyclic amines. In Clayton, G. D., Clayton, F. E. (eds.). *Industrial Hygiene and Toxicology Vol IIB*, 3rd ed. New York: John Wiley & Sons. s. 3135-3173

Bond, R. G., Straub, C. P. & Prober, R. (1972). Air pollution. In *Handbook of Experimental Control*, CRC Press, Cleveland

Buckley, L. A., Jiang, X. Z., James, R. A., Morgan, K. T. & Barrow, C. S. (1984). Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 74: 417-429

Buckley, L. A., Morgan, K. T., Swenberg, J. A., James, R. A., Hamm, T. E. & Barrow, C. S. (1985). The toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice following a 1-year inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol*. 5: 341-352

- Chaudhari, A. & Dutta, S. (1981). Possible formation of nitrosamine in Guinea pigs following exposure to nitrogen dioxide and dimethylamine. *J Toxicol Environ Health*. 7: 753-763
- Coon, R. A., Jones, R. A., Jenkins, L. J. & Siegel, J. (1970). Animal inhalation studies on ammonia, ethylene glycol, formaldehyde, dimethylamine and ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 16: 646-655
- Couch, D. B. & Friedman, M. A. (1975). Interactive mutagenicity of sodium nitrite, dimethylamine, methylurea and ethylurea. *Mutation Research*. 31: 109-114
- DaPonte, D. J. B., Roozen, J. P. & Pilnik, W. (1986). Effects of additions, irradiation and heating on the activity of trimethylamine oxidase in frozen stored minced fillets of whiting. *Journal of Food Technology*. 21: 33-43
- Dimethylamine, EUR 15091, Scientific Expert Group 1991 - 92
- Dutch expert committee for occupational standards (1990): Health-based recommended occupational exposure limits for dimethylamine (met Nederlandstalige samenvatting). Voorburg Directorate-General of Labour of the Ministry of Social Affairs and Employment. 21 pp. ISSN 0921-9641; Ra 10/90. ISBN 90-5307-110-5
- Dzanashvilil, G. D. (1967). Maximum permissible concentration of dimethylamine in water bodies. *Hyg Sanit*. 32: 329-335
- Frank, H., Morike, K., Vujtovic-Ockenga, N & Remmer, H. (1985). Formation and metabolism of nitrosamines in vivo, monitored by ¹⁵N-stable Isotope Labelling. *Xenobiotica*. 15: 77-86
- Gagnaire, F., Azim, S., Bonnet, P., Simon, P., Guenier, J. P. & de Ceauriz, J. (1993). Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol*. 9: 301-304
- Galli, A., Paolini, M., Lattanzi, G., Cantelli-Forti, G. & Bronzetti, G. (1993). Genotoxic and biochemical effects of dimethylamine. *Mutagenesis*. 8: 175-178
- Galloway, S., Bloom, A., Resnick, M., Margolin, B., Nakamura, F., Archer, P., and Zeiger, E. (1985). Development of a standard protocol for in vitro cytogenetic testing with CHO cells: Comparison of results for 22 compounds in two laboratories. *Environ Mutagen*. 7: 1-52
- Green, N. R. & Savage, J. R. (1978). Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutat Res*. 9: 301-304
- Gross, E. A., Patterson, D. L. & Morgan, K. T. (1987). Effects of acute chronic dimethylamine exposure on the nasalmucocilliary apparatus of F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 90: 359-376
- Guest, I. & Varma, D. R. (1991). Developmental toxicity of methylamines in mice. *J Toxicol Environ Health*. 32: 319-330
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., and Zeiger, E. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen*. 5(Suppl 1): 3-142

Hsie, A. W., San Sebastian, J. R., Perdue, S. W., Schenley, R. L. & Waters, M. D. (1987). Multiple-endpoint mutagenesis with chinese hamster ovary (CHO) cells: Evaluation with eight carcinogenic and non-carcinogenic compounds. *Mol Toxicol.* 1: 217-234

Isakova, G. K., Yakshat, B. Y. & Kerkis, Y. Y. (1971). The study of the mutagenic action of chemical substances in substantiation of hygienic standards. *Gig Sanit.* 36: 9-13 (abstrakt på engelsk)

Ishiwata, H., Iwata, R. & Tanimura, A. (1984). Absorption, secretion and excretion of dimethylamine in rats. In: *N-Nitroso compounds: occurrence, biological effects and relevance to human cancer.* IARC Scientific publications, no.57: 255-269

Kremnema, S. N. & Sanina, P. Y. (1961). Toxicology of dimethylamine. *Tokskol Novykh Prom Khim Veshchestv Iss.* 1: 41-53

Lele, P. S., Dunn, S. R., Simenhoff, M. L., Fiddler, W. & Pensabene, J. W. (1983). Evidence for generation of the precarcinogen nitrosodimethylamine in the small intestine in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl.* 16: S229-233

Lintas, C., Clark, A., Fox, J., Tannenbaum, S. R. & Newberne, P. H. (1982). In vivo stability of nitrite and nitrosamine formation in the dog stomach: effect of nitrite and amine concentration and of ascorbic acid. *Carcinogenesis.* 3: 161-165

Loveday, K.S., Lugo, M.H., Resnick, M.A., Anderson, B., & Zeiger, E. (1989). Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro 11: Results with 20 chemicals. *Environ Molec Mutagen.* 13: 60-94.

Martelli, A., Fugassa, E., Voci, A. & Brambilla, G. (1983). Unscheduled DNA synthesis induced by nitrosated ranitidine in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat Res.* 122: 373-376

McNulty, M. J. & Heck, A. H. (1983). Disposition and pharmacokinetics of inhaled dimethylamine in the Fischer 344 rat. *Drug Metab Dispos.* 11: 417-420

McNulty, M. J., Casanova-Schmitz, M. & Heck, A. H. (1983). Metabolism of dimethylamine in the nasal mucosa of the Fischer 344 rat. *Drug Metab Dispos.* 11: 421-425

Mellerio, J. & Weale, R. A. (1965). Hazy vision in amine plant operatives. *Br J Ind Med.* 23: 153-154

NTP (National Toxicology Program):

http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/8_RoC/RAC/Nitrosodimethylamine.html).

NTP (National Toxicology Program):

http://ntpserver.niehs.nih.gov/htdocs/Results_Status/Resstatn/10857-T.html.

Rechenberger, J. (1940). Über die flüchtigen Alkylamine in menschlichen Stoffwechsel. II. Mitteilung: Ausscheidung im Harn nach oraler Zufuhr. *Z Physiol Chem.* 265: 275-284

Steinhagen, W. H., Swenberg, J. A. & Barrow, C. S. (1982). Acute inhalation toxicity and sensory irritation of dimethylamine. *Am Ind Hyg Assoc J.* 43: 411-417

Swenberg, J. A. (1990). Twenty four month final report inhalation toxicity of dimethylamine in F344 rats and B6CsF1 mice. Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) Docket No. 11957, Research Triangle Park, NC, USA

Valencia, R., Mason, J.M., and Zimmering, S. (1989). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Interlaboratory comparison of mutagenicity tests after treatment of larvae. *Environ Molec Mutagen.* 14: 238-244.

Woodruff, R.C., Mason, J.M., Valencia, R., and Zimmering, S. (1984). Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: I. Comparison of positive and negative control data for sex-linked recessive lethal mutations and reciprocal translocations in three laboratories. *Environ Mutagen.* 6: 189-202

Wigfield, Y. Y. & McLenaghan, C. C. (1986). N-Nitrosodimethylamine content of aqueous dimethylamine and phenoxy herbicide/dimethylamine formulations during storage. *Pesticide Science.* 9: 13-18

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. & Speck, W. (1987). *Salmonella* mutagenicity tests: III, results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mut.* 9: 1-109

Zeisel, S. H., Wishnock, J. S. Blusztajn, J. K. (1983). Formation of methylamines from ingested choline and lecithin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 225: 320-324

Zeisel, S. H. & DaCosta, K. (1986). Increase in human exposure to methylamine precursors after eating fish. *Cancer Research.* 46: 6136-6138

Zeisel, S. H., Da Costa, K. A., Youssef, M. & Hensey, S. (1989). Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: dose-response relationship. *Journal of Nutrition.* 119: 800-804