

# **Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for heksandiamin (HDA)**

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

## **Forord**

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

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

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

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

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

## Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet .....	4
2. Grenseverdier .....	4
2.1 Nåværende administrativ norm .....	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner .....	4
3. Fysikalske og kjemiske data .....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter .....	5
4.1 Toksikokinetikk .....	5
4.1.1 Opptak og distribusjon .....	5
4.1.2 Metabolisme .....	6
4.1.3 Utskillelse .....	6
4.2 Toksikodynamikk .....	6
Studier på mennesker .....	6
Undersøkelser på dyr .....	7
4.2.1 Akutt toksisitet .....	7
4.2.2 Hudeksponering .....	7
4.2.3 Inhaleringsforsøk .....	7
4.2.4 Oral eksponering .....	8
4.2.5 Reproduksjonsskadelig effekt .....	9
4.2.6 Sensibiliserende effekt .....	9
4.2.7 Gentoksisk effekt .....	9
4.2.8 Mulige spesifikke mekanismer for toksisitet .....	9
4.3 Kritisk effekt .....	10
4.4 Vurdering .....	10
5. Bruk og eksponering .....	10
5.1 Data fra Produktregisteret .....	11
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter .....	11
5.3 Måle- og analyse metoder .....	11
6. Vurdering .....	11
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm .....	12
8. Ny administrativ norm .....	12
9. Referanser .....	13

## 1. Stoffets identitet

Navn:	Heksandiamin
CAS-nr:	124-09-4
EINECS-nr:	204-679-6
Synonymer:	6-diamino- <i>n</i> -heksan, 1,6-heksandiamin, 1,6-heksametylenediamin

## 2. Grenseverdier

### 2.1 Nåværende administrativ norm

I Norge er det ikke fastsatt administrativ norm for heksandiamin.

### 2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (Oktober 2002) <sup>1</sup>	8 t: 0,5 ppm, 2,3 mg/m <sup>3</sup>	
Sverige	AFS 2000:3 <sup>2</sup>	ikke fastsatt	
Finland	HTP – värden 2002	ikke fastsatt	
Storbritannia	EH40/2002 Occupational Exposure Limits 2002	ikke fastsatt	
Nederland	Dutch OEL-list 2004 <sup>3</sup>	8 t: 0,5 ppm, 2,3 mg/m <sup>3</sup>	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (September 2003) <sup>4</sup>	8 t: 2,3 mg/m <sup>3</sup> H	H: hudoptak
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2003)	ikke fastsatt	
EU		ikke fastsatt	
USA, NIOSH	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards <sup>5</sup>	ikke fastsatt	
USA, OSHA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	ikke fastsatt	
USA, ACGIH	ACGHI <sup>®</sup> 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs <sup>®</sup> )	0,5 ppm	

**Tabell 2.2** Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

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

<sup>2</sup> [http://www.av.se/regler/afs/2000\\_03.pdf](http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf)

<sup>3</sup> [http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac\\_waarden\\_cas](http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas)

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

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

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Kapittel 3 og 4 er basert på en full gjennomgang av tilgjengelig litteratur om HDA.

Molekylformel:	$C_6H_{16}N_2$
Strukturformel:	$NH_2(CH_2)_6NH_2$
Molekylvekt:	116,24
Massetetthet:	0,839 g/ccm (50°C)
Dissosiasjonskonstant:	pK <sub>b1</sub> : 3,3 pK <sub>b2</sub> : 10,7
Løselighet:	meget løselig i vann Aceton: < 1 mg/ml ved 23 °C Log P (oktanol – vann): 0,35
Kokepunkt:	205 °C
Smeltepunkt:	41 °C (avhengig av vanninnhold)
Flammepunkt:	81 °C
Selvantemming:	390-420 °C
Eksplosjonsgrense:	0,7 % - 6,3 % (vol%)
Damptrykk:	0,12 mm Hg ved 25 °C 1,1       "       50 °C 3         "       60 °C
Luktterskel:	0,003 mg/m <sup>3</sup> for de mest følsomme. De fleste vil lukte 0,01 mg/m <sup>3</sup> .
Omregningsfaktor:	1 ppm = 4,75 mg/m <sup>3</sup> ved 25 °C

HDAs fysiske tilstand er fargeløse eller svakt gule krystaller/væske med fiskeaktig lukt, hygroskopisk. HDA reagerer med CO<sub>2</sub> i luften og danner saltet HDA-karbonat.

### 4. Toksikologiske data og helseeffekter

#### 4.1 Toksikokinetikk

##### 4.1.1 Opptak og distribusjon

HDA ligner naturlig forekommende polyaminer som putresin (1,4 butandiamin) og kadaverin (1,5 pentandiamin). HDA taes raskt opp i lunger og tarm. Opptak gjennom hud er også påvist [1]. Helkropps-autoradiografi på rotter gitt oralt HDA (0,4 mg/kg) viste høyest akkumulering i prostata med noe lavere verdier i lever og nyre (etter 72 timer) [2]. En viss retensjon i prostata kan skyldes omdanning av HDA til større polyaminer. Det finnes transportsystemer for poly-aminer i cellemembraner [3]. Det er sannsynlig at HDA kan taes opp gjennom slike

mekanismer. I Clara celler og type II pneumocytter (finnes i lunger) er det påvist særlig aktivt opptak av polyaminer [3].

#### 4.1.2 Metabolisme

De primære aminogruppene i HDA kan acetylers med N-acetyltransferaser. Slike enzymer er særlig aktive i lever, tarm og nyre. Det skjer også oksidativ deaminering med amin oksidaser som finnes i de fleste vev. Diamin oksidase bryter ned en rekke alifatiske diaminer og har høy aktivitet i lever, nyre, tarm og tymus. Oksidasene gir aminohexanal,  $H_2O_2$  og  $NH_3$ . Aldehydet kan videre oksideres med aldehyd dehydrogenase til 6-aminoheksan syre og tilsvarende kapro-lactam. Disse kan brytes helt ned til  $CO_2$  og  $H_2O$  i reaksjoner som for lignende aminosyrer.

HDA kan erstatte putresin som aminopropyl akseptor for enzymet spermidin syntetase og man får dannet mer komplekse polyaminer. Reaksjonshastigheten ligger mye lavere enn med putresin som substrat [4]. Lignede aminopropylerings-reaksjoner kan også skje med enzymet spermin syntase [5].

#### 4.1.3 Utskillelse

Rotter som fikk radioaktivt HDA (0,4mg/kg) oralt hadde skilt ut mer enn 98 % av dosen i løpet av 72 timer. 20 % av aktiviteten ble gjenfunnet i utåndingsluft ( $CO_2$ ), ca 27 % i avføring og 47 % i urin. HPLC analyse av urinen viste to hovedtopper hvorav den ene tilsvarte HDA [2]. Omtrent 30 % av totaldosen ble gjenfunnet i denne toppen [2].

I en human studie ble 6 forsøkspersoner gitt HDA i drikkevann tilsvarende 0,1 mg/kg. Bare 5 til 28 % av den totale dosen ble gjenfunnet i urin (resten antatt å være i avføring og/eller fullstendig nedbrutt). Av det som ble utskilt i urin var mer enn 90 % kommet ut i løpet av 10 timer. Etter 15-20 timer var det ikke påvisbare mengder av hovedmetabolitter i urin. Hovedmetabolitter var HDA og N1monoacetyl-HDA (1% til 6%) og 6-aminoheksansyre (5% til 28%). Det var store intra-individuelle og inter-individuelle variasjoner i metabolitter [6].

## 4.2 Toksikodynamikk

### *Studier på mennesker*

I en studie på to fabrikker hvor det foregikk produksjon av plastråstoffer ble konsentrasjonen av HDA under "normale" forhold målt til 2-5,5 mg/m<sup>3</sup>, med topper på 33-132 mg/m<sup>3</sup>. Det var 45 ansatte knyttet til produksjonen. Tjue av disse ble plukket ut til legeundersøkelse. Åtte personer viste moderat irritasjon i slimhinner i øyne og øvre luftveier som var antatt forbundet med HDA eksponering. Blodtester og andre laboratorieundersøkelser av de 20 ga normale verdier. En person hadde eksem som var antatt knyttet til hypersensitivitet for HDA [7].

Blant arbeidere i nylon-fabrikker (produksjon og bearbeiding) er det beskrevet flere tilfeller av eksem-lignende dermatitt som er knyttet til HDA eksponering [8]. Det er også rapportert allergiske reaksjoner i hud, øyne og luftveier hos arbeidere i kondensatorfabrikk som var i kontakt med HDA i tillegg til flere andre stoffer [9]. Hos personer som handterte råstoffer i nylon-produksjon fant man 27 tilfeller med svak hemolytisk anemi og/eller leukopeni [10].

Irritasjonseffekter er typisk ved eksponering for HDA, som for en rekke andre alifatiske aminer. Slike effekter er beskrevet for hud, øyne og i luftveier. Direkte eksponering på hud og øyne kan gi brannskader og permanente øyeskader. Gjentatt inhalering av HDA-damp kan gi bronkitt. Typiske symptom ved inhalering er hoste, kvalme og hodepine [11].

Det er ikke funnet kvantitative data som knytter irritasjonseffekter til luftkonsentrasjoner i arbeidsmiljø.

### *Undersøkelser på dyr.*

#### 4.2.1 Akutt toksisitet

Det er gjort en rekke LD<sub>50</sub> undersøkelser på forsøksdyr hvor man har brukt ulike eksponerings-veier. I hovedsak tyder disse resultatene på at toksisiteten til HDA kan være høyere ved inhalering enn ved oralt inntak, og lavest ved hudopptak.

Type	Eksponeringsvei	Forsøksdyr	Dose
LD <sub>50</sub>	oral	Rotte	750 mg/kg
LC <sub>Lo</sub>	inhalasjon	Mus	750 mg/m <sup>3</sup>
LD <sub>50</sub>	hud	Kanin	1110 mg/kg

Fra RTECS (november, 2001)

Høy doser HDA over lengre tid har både via inhalasjon og fordøyelse gitt anemi, leukopeni, lever og nyreskader hos forsøksdyr, i tillegg til irritasjon og inflammasjon av slimhinner [1]. HDA virker korrosivt ved hudkontakt [1].

#### 4.2.2 Hudeksponering

Irritasjonseffekter på rottehud er påvist for HDA konsentrasjoner ned mot 1 % i vaselin [12].

#### 4.2.3 Inhaleringsforsøk

Fire grupper på 8 rotter (uspesifisert fra Alderly Park) inhalerte HDA-damp med 0, 1, 5 og 10 g/m<sup>3</sup> HDA 6 timer per dag. Ved den høyeste konsentrasjonen døde 2 av 8 dyr etter bare 2 dagers eksponering. Autopsi undersøkelse viste lungeødem med blødninger, inflammasjon i bronkier og vakularisering i nyretubuli. Ved eksponering for 5 g/m<sup>3</sup> døde ett dyr etter 11 dager (eksponert 5 dager per uke). Hos 8 rotter som inhalerte damp med 1 g/m<sup>3</sup> HDA over 6 timer pr dag i 3 uker (15 eksponeringsdager) ble det ikke rapportert om histologiske organforandringer [13].

I et forsøk med 10 rotter (F344) og 10 mus (B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>) i hver gruppe ble dyrene eksponert for dihydroklorid saltet av HDA i konsentrasjonene 0, 10, 30, 89, 267 og 800 mg/m<sup>3</sup>. Dyrene ble eksponert i 6 timer/dag, 5 dager/uke i 2 uker. I den høyest eksponerte gruppen døde alle dyrene bortsett fra 3 mus. Hos de som døde var det en betydelig nekrose av tymus, lymfeknuter og milt. Hos mus eksponert for 267 mg/m<sup>3</sup> var det også vektendringer av tymus. Under denne konsentrasjonen var det ingen forandringer i lever, tymus, nyre, lunge, hjerte eller hjerne. Inflammasjon og nekrose med sårdannelse i luftveiene var vanlig hos både rotter og mus og ble påvist helt ned til den laveste konsentrasjonen (10 mg/m<sup>3</sup>) [14]. (Omregningsfaktor til HDA er 0,61.)

Et påfølgende forsøk med samme antall dyr i hver gruppe ble gjennomført med 13 ukers eksponering. Luftkonsentrasjonen av HDA-(HCl)<sub>2</sub> var 0, 1,6, 5, 16, 50 og 160 mg/m<sup>3</sup>. Ingen av dosene førte til redusert overlevelse eller endring av kroppsvekt. Obduksjonen viste ingen store lesjoner. Hos dyr eksponert for 16 mg/m<sup>3</sup> eller høyere fant man nekrose, sårdannelse og inflammasjon i nesens slimhinner og hals. Det var en doserelatert økning av grad og hyppighet av slike lesjoner. Hematologiske undersøkelser viste en doserelatert reduksjon i totalantall hvite blodceller som var signifikant i de to høyeste eksponeringsgruppene. Neutrofile celler var signifikant redusert hos dyr eksponert for 5 mg/m<sup>3</sup> eller høyere [14].

En inhalasjonsstudie med 30 rotter (Sprague-Dawley) i hver gruppe pustet dyrene inn luft som inneholdt 0, 12,8, 51 og 215 mg/m<sup>3</sup> HDA. Eksponeringen foregikk 6 timer/dag, 5 dager/uke over 13 uker. Den høyeste dosen ga økt dødelighet og denne gruppen ble terminert etter 7 uker (23/30 dyr døde eller ble avlivet). Det ble ikke funnet signifikante hematologiske forandringer i de to laveste eksponeringsgruppene. Tegn på irritasjon i luftveier og øyne ble funnet på dyr som var eksponert for 51 mg/m<sup>3</sup>. Histologiske undersøkelser av en rekke organer viste lesjoner bare hos de høyest eksponerte dyrene. Lesjonene var lokalisert til øyne og luftveier [15].

Grupper på 15 rotter (uspesifisert) ble eksponert for HDA med luftkonsentrasjoner på 0, 0,001, 0,04 og 1,0 mg/m<sup>3</sup>. Dyrene ble eksponert kontinuerlig over 3 måneder. Det var et signifikant fall i antall eosinofile blodceller hos dyr eksponert for de høyeste konsentrasjonene, særlig 1 mg/m<sup>3</sup>. Verdiene ble raskt normalisert etter endt eksponering. Det ble også påvist redusert fagocytose aktivitet i leukocytter og redusert produksjon av serum antistoff ved immunisering av dyr eksponert for 1 mg/m<sup>3</sup> HDA [16]. Forsøket er gjengitt i to forskjellige publikasjoner hvor det er uoverensstemmelse i beskrivelse av forsøksoppsettet [15]. Studien er også mangel-full med hensyn til statistisk behandling. Den bør derfor tillegges mindre vekt.

#### 4.2.4 Oral eksponering

Fire testgrupper hver på 30 rotter (Sprague-Dawley) fikk HDA tilsatt i fôret over 13 uker. Konsentrasjonen ble justert slik at den daglige dosen var 0, 50, 150 og 500 mg/kg pr dag. Det var en moderat forsinket vektøkning ved de to høyeste eksponeringene. Det ble ikke funnet noen tegn til toksiske effekter i blodparametre eller ved mikroskopiske undersøkelser av 10 utvalgte organer [17].



#### 4.2.5 Reproduksjonsskadelig effekt

I 13-ukers inhalasjonsforsøket sitert ovenfor [14] fant man ingen signifikante forandringer i fertilitet, kullstørrelse og ungenes vekt knyttet til HDA-(HCl)<sub>2</sub> eksponeringen (16-160 mg/m<sup>3</sup>).

Fire grupper av rotter (Sprague-Dawley) hver på 52 dyr (1:1 hanner og hunner) fikk HDA gjennom føret. Dosene tilsvarte et inntak av HDA på 0, 50, 150 og 500 mg/kg per dag. Føret ble administrert over to generasjoner og forsøket varte omtrent i 40 uker. Det ble gjort makro-skopisk obduksjon av alle dyrene og histologisk undersøkelse av 10 organer i F<sub>0</sub> og F<sub>1</sub> dyrene. Ingen makroskopiske eller histologiske forandringer ble funnet. Det var heller ingen økt dødelighet i ungekull i eksponerte grupper. De høyest eksponerte (500 mg/kg per dag) viste redusert vektøkning og kullstørrelse [18].

Administrasjon av HDA med magesonde til drektige rotter fra drektighetsdag 6 til 15 ga ingen teratogene effekter. Dyrene fikk doser på 0, 112, 184 og 300 mg/kg per dag. Gravide rotter som fikk 300 mg/kg viste redusert vektøkning. Ungene hadde redusert vekt og økt antall leverflekker. Unger fra gravide eksponert for 184 og 300 mg/kg viste tendens til forsinket utvikling av skjellet. Det var ellers ingen endring i kullstørrelse [17].

#### 4.2.6 Sensibiliserende effekt

I en studie med marsvin ble det ikke funnet sensibiliserende effekter av HDA ved hud-eksponering [19]. Rapporter fra plastindustri hvor HDA blir brukt kan indikere at sensibilisering forekommer (se ovenfor). Dokumentasjonen er imidlertid mangelfull. Det er kjent at flere andre polyaminer kan gi sensibilisering ved kontakt med hud og luftveier [20,21].

#### 4.2.7 Gentoksisk effekt

Ingen mutagen aktivitet har vært påvist for HDA i Ames tester, selv ikke ved metabolsk aktivering. HDA har heller ikke gitt utslag på tester av søsterkromatid utbytting og kromosom aberrasjoner i hamster celler [22,23]. Negative resultater ble også rapportert i en *in vivo* test hvor man undersøkte frekvens av mikrokjerner i blodceller fra eksponerte mus [14].

#### 4.2.8 Mulige spesifikke mekanismer for toksisitet

Acetylte former av HDA (hexamethylene bisacteamide) er i mange år brukt som medikament i behandling av visse krefttyper [24]. Stoffene påvirker polyamin homeostasen i celler og har effekter på cellevekst, differensiering og apoptose. HDA gitt intraperitonealt (150 mg/kg) til rotter ga ca. 90 % hemming av ornitin dekarboksylase (ODC) aktivitet i lever [25]. Effekten var kortvarig og ble normalisert i løpet av ca 6 timer. (ODC regulerer intracellulær dannelse av putresin). Hemmingen skyldes trolig at HDA påvirker genaktiviteter/proteinsyntese knyttet til regulering av ODC nivået i celler [26]. Det er også mistanke om at acetylte former av HDA direkte eller indirekte kan hemme andre enzymer i polyamin-metabolismen og gi signifikant reduksjon av det intracellulære nivået av disse [27].

I motsetning til acetylerede former av HDA, var HDA selv og 6-aminohexansyre ikke i stand til å indusere differensiering i en human leukemi cellelinje. De to sistnevnte hadde imidlertid en potensiell effekt i kombinasjon med acetylerede former [28] (effektive konsentrasjoner av N-acetyl-HDA ligger rundt 1mM).

I en studie av cellevekst ble HDA (0,1 – 16 mM) tilsatt mitogen aktiverte lymfocytter. Man fant en doseavhengig hemming av cellevekst som delvis skyldes hemming av ODC aktivitet og redusert putresin nivå [29]. I tillegg til å hemme celledelingen i lymfocytter, er det vist at acetyleret HDA kan gi redusert produksjon av antistoffer *in vitro* [30].

Det er altså dokumentert at HDA kan påvirke direkte eller indirekte polyamin homeostasen. HDA eller dets acetylerede metabolitter kan hemme proliferasjon av lymfocytter. Dyreforsøk har vist en doserelatert reduksjon i antall hvite blodceller hos dyr eksponert for HDA [14-16]. I tillegg er det vist at HDA eksponering kan gi atrofi av tymus og lymfeknuter i forsøksdyr [14].

Som konklusjon er det grunn til å mistenke HDA for å ha en depressiv virkning på deler av immunsystemet. Det finnes imidlertid ikke god dokumentasjon fra dyreforsøk som relaterer slike effekter til dose.

### **4.3 Kritisk effekt**

HDA i doser som ligger lavere enn de som gir akutte forgiftninger er vist å gi irritasjoner i slimhinner i øyne og luftveier. HDA virker også korrosivt ved hudkontakt. Dette er effekter som er beskrevet for en rekke andre polyaminer og kan blant annet knyttes til at dette er stoffer som er sterkt basiske (pH ~12 i vann).

### **4.4 Vurdering**

HDA har trolig høyere toksisitet ved opptak gjennom luftveiene enn ved opptak gjennom tarmen. Dyreforsøk har vist irritasjon og inflammasjon i luftveiene i luftkonsentrasjoner ned til ca 10 mg/m<sup>3</sup> med NOAEL på 3 mg/m<sup>3</sup> [14]. I dette forsøket ble det i motsetning til flere andre forsøk brukt dihydroklorid saltet av HDA. Dette saltet har mindre irriterende egenskaper enn aminet. Det skal her tillegges at HDA reagerer med CO<sub>2</sub> i luften og gir saltet karbonat, som også har enn mindre irriterende effekt enn det frie aminet.

Reduksjon i antall hvite blodceller er påvist hos dyr eksponert for HDA. Slik reduksjon sees ofte hos dyr som er stresset og behøver ikke være knyttet til den spesifikke eksponeringen. Siden HDA kan mistenkes for å ha immuntoksisk effekter, bør man likevel legge vekt på slike forandringer i forbindelse med HDA eksponering. NOAEL for endring av lymfocytter har ligget ned mot 1 mg/m<sup>3</sup> [14]. Ved svært høye doser er det påvist effekter på fosterutvikling, men da er dosene også toksisk for moren [18].

## **5. Bruk og eksponering**

Bruksområdet for alifatiske aminer er utvidet sterkt i de siste årene. HDA brukes hovedsakelig ved syntese av andre kjemikalier, og ved framstilling av legemidler og fargestoffer. HDA benyttes også ved produksjon av trykkfarger til grafisk industri, i syntetiske skjærevæsker og i korrosjonsinhibitorer.

### **5.1 Data fra Produktregisteret**

Basert på opplysninger i Produktregisteret (2001) anvendes HDA i få bransjer med få produkter innen hver bransje. Det er totalt registrert 120 produkter med til sammen 1,7 tonn. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter HDA inngår ut over det som nevnes innledningsvis i kapittel 5.

### **5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter**

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

### **5.3 Måle- og analyse metoder**

For HDA er det ikke funnet noen standardmetode. I prinsippet skulle også HDA kunne måles med filter eller XAD-2 impregnert med NIT, etterfulgt av væskrokromatografisk analyse, men metoden er ikke validert for HDA.

Det er heller ikke utarbeidet noen metode for å måle HDA med direktevisende utstyr.

## **6. Vurdering**

Den kritiske effekten ved eksponering for HDA er irritasjon i slimhinner i øyne og luftveier.

I undersøkelser blant arbeidere som under normale forhold ble eksponert for HDA fra 2 – 5,5 mg/m<sup>3</sup>, med topper på 33 – 132 mg/m<sup>3</sup>, viste rundt halvparten av de som ble undersøkt moderat irritasjon i slimhinner i øyne og øvre luftveier. Dyreforsøk har vist irritasjon og inflammasjon i luftveiene ved luftkonsentrasjoner ned til 10 mg/m<sup>3</sup>. I disse dyreforsøk finner man ikke denne effekten ved 3 mg/m<sup>3</sup>.

Ved hudkontakt virker HDA etsende. HDA absorberes gjennom huden, noe som gir grunnlag for hudenmerkning.

Inhalasjonsstudier der forsøksdyr ble eksponert for HDA, viser at NOAEL ligger på 1 mg/m<sup>3</sup> for endring av lymfocytter. At HDA endrer lymfocytter, gir grunnlag for å mistenke at HDA kan ha immuntoksiske effekter. Dette vektlegges ved fastsettelsen av den administrative normen.

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

Vi har ikke eksponeringsdata for HDA, og har dermed ikke grunnlag for å ta tekniske og økonomiske hensyn i vår vurdering. Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene. I tillegg til den irritative effekten HDA har på slimhinner i øyne og luftveier, viser flere studier immuntoksisk effekter, som vi anser som alvorlige effekter. På dette grunnlaget foreslår vi følgende administrative norm for heksandiamin:

**0,2 ppm, 1 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkning H (hudopptak).**

## **8. Ny administrativ norm**

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

**0,5 ppm, 1 mg/m<sup>3</sup>, med anmerkning H (hudopptak), T (takverdi).**

## 9. Referanser

1. Industrial Hygiene and Toxicology: Volume II, p 2059. Ed Patty F. Interscience Publishers, 1963.
2. David RM and Heck H. Localization of 1,6-[<sup>14</sup>C]diaminohexane (HMDA) in the prostate and the effects of HMDA on early gestation in Fisher-344 rats. *Toxicology Letters* 1983; 17: 49-55.
3. Hoet PHM, Nemery B. Polyamines in the lung: polyamine uptake and polyamine-linked pathological or toxicological conditions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L417-L433.
4. Raina A, Hyvonen T, Eloranta T, Voutilainen M, Samejima K, Yamanoha B. Polyamine synthesis in mammalian tissues. Isolation and characterization of spermidine synthase from bovine brain. *Biochem J* 1984; 219: 991-1000.
5. Pegg AE, Shuttleworth K, Hibasami H. Specificity of mammalian spermidine synthase and spermine synthase. *Biochem J* 1981; 197: 315-20.
6. Brorson T, Skarping G, Sandström JF, Stenberg M. Biological monitoring of isocyanates and related amines. Determination of 1,6-hexamethylene diamine (HAD) in hydrolysed human urine after oral administration of HAD. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 79-84.
7. Gallo G, Ghiringhelli L. Patologia professionale da esametilediamina. *Med Lavoro* 1958; 49: 683-9.
8. Duverneuil G, Buisson G. Dermatitis from Hexamethylenediamine. *Arch Mal Profess Travail Secur Soc* 1952; 13: 338-90.
9. Engibaryan LA, Frangulyan RA. *Zhurnal Eksperimental'noi i Klinisches Koi Meditsiny* 1983; 23: 569-99.
10. United Nations Environmental Program, SIDS publication vol 3, part 2, 2001; Hexamethylenediamine, pp. 198.
11. Cavender FL. Aliphatic and alicyclic amines. In Bingham E, Cofrancesco J and Powell C. eds., *Patty's Toxicology*. 5<sup>th</sup> ed. 2000; Vol 4: 696-774.
12. United Nations Environmental Program, SIDS publication Vol 3, part 2, 2001 Hexamethylenediamine, p. 227.
13. Gage JC. The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Brit J Industrial Med* 1970; 27: 1-18.
14. Herbert CD, Elwell MR, Travlos GS, Zeiger E, French JE, Bucher JR. Inhalation toxicity of 1,6-hexanediamine dihydrochloride in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 1993; 20: 348-59.
15. Johannesen FR, Levinskas GJ, Ben-Dyke R, Hogan GK. Subchronic inhalation toxicity of hexamethylenediamine in rats. *Fund Appl Toxicol* 1987; 9: 504 – 11.
16. Kulakov AE. The effect of prolonged inhalation of low concentration of hexamethylenediamine on experimental animals. *Gigiena i Sanitariya* 1964; 4: 7-14.
17. Johannesen FR, Levinskas GJ. Toxicological profile of orally administered 1,6-hexanediamine in the rat. *J Appl Toxicol* 1987; 7: 259-63.
18. Short RD, Johannesen FR, Schardein JL. A two-generation reproduction study in rats receiving diets containing hexamethylenediamine. *Fund Appl Toxicol* 1991; 16: 490-4.
19. Zeller H. Zur prüfung epidermal sensibilisierender stoffe im Tierversuch. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1957; 232: 239-40.
20. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis caused by 2,4,6-Tris-(dimethylaminomethyl)phenol, and review of sensitising epoxy resin hardeners. *Int J Dermatol* 1996; 35: 852-7.

21. Balato N, Cusano F, Lembo G, Ayala F. Ethylenediamine dermatitis. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 263-5.
22. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T. Salmonella mutagenicity tests: II Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 1986; 8 (S 7): 1-119.
23. Murphey-Corb M, Kong HL, Murray ML. Mutagenic activity from nitrosation of oligoamines. *Environ Mutagen* 1983; 5:101-9.
24. Thomas T, Thomas TJ. Polyamines in cell growth and cell death: molecular mechanisms and therapeutic applications. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 244-58.
25. Pegg AE, Conover C, Wrona A. Effects of aliphatic diamines on rat liver ornithine decarboxylase activity. *Biochem J* 1978; 170: 651- 60.
26. Nilsson J, Koskiniemi S, Persson K, Grahn B, Holm I. Polyamines regulate both transcription and translation of the gene encoding ornithine decarboxylase antizyme in mouse. *Eur J Biochem* 1997; 250: 223-31.
27. Meilhoc E, Moutin M-J, Osborne HB. Catabolites produced by the deacetylation of hexamethylene bisacetamide play a key role in murine erythroleukemic-cell differentiation. *Biochem J* 1986; 238: 701-7.
28. Snyder SW, Egorin MJ, Geelhaar LA, Hamburger AW, Callery PS. Induction of differentiation of human promyelocytic leukemia cells (HL60) by metabolites of hexamethylene bisacetamide. *Can Res* 1988; 48: 3613-16.
29. Luebke RW, Copeland CB, Irsula O, Riddle MM, Rogers RR, Lau C, Smialowicz RJ. Suppression of lymphocyte proliferation by hexamethylene diamine. *Toxicology* 1989; 56: 301-13.
30. Canellakis ZN, Marsh LL, Bondy PK. Polyamines and their derivatives as modulators in growth and differentiation. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 481-91.