

GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV ADMINISTRATIV NORM FOR ETYLAMIN

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

1. STOFFETS IDENTITET: ETYLAMIN	3
2. GRENSEVERDIER	3
3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	3
4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER	4
4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING	4
4.2 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE.....	4
4.3 HELSESKADELIGE EFFEKTER AV ETYLAMIN	5
4.4 EFFEKT PÅ CELLULÆRT NIVÅ.....	5
4.5 AKUTT TOKSISITET	5
4.6 IRRITATIV EFFEKT	5
4.7 EFFEKT PÅ ANDRE ORGANER.....	6
4.8 GENTOKSISK OG KARSINOGEN EFFEKT.....	6
4.9 KONKLUSJON.....	6
5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI	7
5.1 OPPLYSNINGER FRA KRITERIEDOKUMENTET	7
5.2 OPPLYSNINGER I PRODUKTREGISTERET	7
6. MÅLEDOKUMENTASJON	7
6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER	7
6.2 NIVÅ AV EKSPONERING.....	7
7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER	7
8. NY ADMINISTRATIV NORM	7
9. REFERANSER	8

Grunnlagsdokumentet er blant annet basert på Dutch expert committee for occupational standards (1990): Health-based recommended occupational exposure limits for Ethylamine (met Nederlandstalige samenvatting), Ra 7/90, Directorate-General of Labour of the Ministry of Social Affairs and Employment. I tillegg er senere studier hentet inn.

1. Stoffets identitet: Etylamin

Synonymer: 1-aminoetan, etanamin, monoetylamin
 Cas-nr: 75-04-7
 Eines-nr: 200-834-7
 Indeks-nr: 612-002-00-4
 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	5 ppm, 9,2 mg/m ³ H	Fra 1994
Sverige	AFS 2000:3	10 ppm, 18 mg/m ³ H (15 ppm, 30 mg/m ³)	
Finland	HTP-ARVOT 1998	5 ppm, 9,4 mg/m ³	
Storbritannia	EH40/2000	2 ppm, 3,8mg/m ³ (6 ppm, 11 mg/m ³)	
Nederland	De Nationale MAC-lijst 1997-1999	5 ppm, 9,4 mg/m ³	
ACGIH	2000-lista	5 ppm H (15 ppm)	
MAK	1999-lista	5 ppm, 9,4 mg/m ³	
EU	Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	5 ppm, 9,4 mg/m ³	
Japan	1998-1999	10 ppm, 18 mg/m ³	

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylformel: C₂H₇N
 Strukturformel: H₂N-CH₂-CH₃
 Molekylvekt: 45,08
 Dampprykk: 113 kPa (20 °C)

Kokepunkt: 16,6 °C (101,3 kPa)
Smeltepunkt : -81 °C (101,3 kPa)
Flammepunkt : <-17 °C (closed cup)
Eksplosivitet: 3,5-14% (v/v) i luft (101,3 kPa, 20 °C)
Tetthet av væske: 0,683 g/cm³ (20 °C)
Løselighet: Løselig i bl.a. vann, etanol, dietyleter, aceton og DMSO
Omregningsfaktor: 1 ppm = 1,87 mg/m³ ; 1 mg/m³ = 0,53 ppm (101,3 kPa, 20 °C)

Etylamin er en fargeløs, flyktig og lettantennelig væske som fordamper ved romtemperatur. Den har en sterk lukt av ammoniakk, og luktgrensen er anslått til ca. 0,3 ppm (0,56 mg/m³). Etylamin kan påvises i enkelte typer fisk og annen sjømat (se Dutch expert committee for occupational standards, 1990; Zeisel & DaCosta, 1986).

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Nåværende klassifisering

F+;R12 (ekstremt brannfarlig), Xi;R36/37 (irriterer øynene og luftveiene).

4.2 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

Det ble ikke funnet studier m.h.p. opptak av etylamin verken via lunger eller hud. Ettersom etylamin er flyktig ved romtemperatur, kan gassen lett inhaleres. Beard & Noe (1981) sier at enkle alifatiske aminer lett tas opp fra respirasjonssystemet, magetarm-kanalen og hud, men det ble ikke oppgitt dokumentasjon for denne konklusjonen. Bittersohl og Heberer (1978) viste at etylamin tas hurtig opp i magetarm-kanalen etter oral administrasjon. LC₅₀ for etylamin ved hudopptak er i samme størrelsesorden som ved oral administrasjon (Smyth *et al.* 1951).

Etylamin transporteres i blodet bundet til røde blodlegemer (Bittersohl & Heberer, 1978). Williams (1949) hevdet at 68 % av etylamin deamineres av monoamin oksidase (MAO), som finnes i de fleste vev, men i hovedsak i lever, nyre og tarm. Leveren er hovedsete for metabolismen av monoaminer (Sourkes *et al.* 1977). MAO deaminerer monoaminer, som etylamin, til urinstoff og den korresponderende karbonsyre. Yu (1989) hevdet derimot at verken etylamin eller metylamin er substrater for MAO. Werner og Seiter (1963) fant at metylamin *in vivo* oksideres til et aldehyd av en metylamin oksidase som er forskjellig fra MAO. Aldehydet ble videre metabolisert av en aldehyd oksidase til en karbonsyre, som videre ble brutt ned til CO₂ og NH₃. Analogt ble 68 % av absorbert etylamin brutt ned til CO₂ og NH₃. Sourkes og medarbeidere (1977) injiserte hannrotter med 100 mg etylamin/kg kroppsvekt og viste at 7,6 % av denne dosen ble omdannet til CO₂ innen en time. Alles og Heegaard (1943) viste at etylamin ikke ble deaminert i *in vitro* forsøk med leverceller fra kanin og marsvin, mens leverekstrakt fra katt og storfe bare i liten grad deaminerte etylamin.

Et annet viktig toksikologisk aspekt for etylamin, og aminer generelt, er en mulig dannelse av nitrosaminer, som gir en rekke andre helseskadelige effekter (se senere i dokumentet).

I en studie gjort av Rechenberger (1940) ble det administrert en oral dose på 2 g av saltsyreformen av etylamin. Det ble rapportert at 32 % av dosen ble skillt ut i urinen uforandret og at de resterende 68 % ble skillt ut som urinstoff og CO₂, henholdsvis i urin og utåndingsluften.

4.3 Helseskadelige effekter av etylamin

Det ble ikke funnet studier som er gjort på mennesker m.h.p. etylamins toksiske effekter, bortsett fra en eldre studie hvor det ble rapportert at etylamin i arbeidsatmosfæren forårsaket en tynn blå film på hornhinnen (Amor, 1949). Antall arbeidere, industriegren og luftkonsentrasjon av etylamin var ikke kjent. Det ble heller ikke funnet dokumentasjon om reproduksjonsskadelige effekter av etylamin i forsøksdyr.

Vi vil i dokumentet gå gjennom den dokumentasjonen som er tilgjengelig m.h.p. etylamins helseskadelige effekter.

4.4 Effekt på cellulært nivå

Etylamin er et primært amin. Denne gruppen har mange effekter på celler, som hemming av nedbrytingen av reseptorbundet vekstfaktor (EGF), nedbryting av protein og jernopptak i cellen (Armstrong & Morgan, 1983; Dorland, 1982; Maxfield *et al.* 1979; Ohkuma & Poole, 1981; Yarden *et al.* 1981). Flere av disse effektene har en sammenheng med økt cytosolisk pH ved opptak av etylamin i cellen og en påfølgende svelling av cellen pga. vannopptak. Etylamin kan også føre til hemming av trans-glutaminase (Bungay *et al.* 1984) og triggering av frisettingen av lysosomale enzymer (Riches & Stanworth, 1980).

4.5 Akutt toksisitet

For rotte er det rapportert om en LD₅₀-verdi på 100 mg/kg kroppsvekt ved oral administrasjon, og en LC₃₃-verdi for inhalasjon på 14960 mg/m³ eller 8000 ppm (4 timer) (Smyth *et al.* 1954).

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (1984) refererte til en rapport av BASF som beskrev et akutt toksisitets-eksperiment hvor rotter ble eksponert for etylaminkonsentrasjoner mellom 5000 og 12 000 mg/m³ (inhalasjon, ikke oppgitt eksponeringstid). Ved 8000 mg/m³ ble det observert vandig og rød sekresjon fra øyne og nese, svulne øyne, skjelving og ustø gange og apati. Ved 7000 mg/m³ og høyere ble det påvist svelling og melkeaktige hornhinner. Ved 12 000 mg/m³ ble det også observert en kløende effekt på øyelokket. De forgiftede dyrene, som døde innen 9 dager etter eksponering, viste akutt blodansamling i hjernen og blodfylte flekker med tegn til nekrose i lungene.

4.6 Irritativ effekt

Etylamin virker, i likhet med de fleste aminer, irritativt på øyne, slimhinner og hud. Brieger og Hodes (1951) eksponerte 2 grupper á 6 kaniner for 50 ppm eller 100 ppm etylamin i 7 timer/dag, 5 dager i uken i 6 uker. Etylamin forårsaket en betydelig irritativ effekt, både på hornhinne og lungevev, ved en eksponering for 50 ppm. Endringene i hornhinnen skjedde allerede etter 2 uker. 100 ppm etylamin ga alvorligere skader på lungene (betennelse i peribronkiene, fortykning av

vaskulære vegger, små blødninger i lungevevet), nyrer (parenkymatøs degenerering) og øyne (hornhinneødem). 50 ppm ga hos noen forsøksdyr også fokal muskulær degenerering i hjerte. Studien benyttet ikke kontrolldyr.

Smyth og medarbeidere (1954) rapporterte om nekrose i hud og irritasjon i øyne hos rotter etter eksponering for 100 ppm etylamin.

4.7 Effekt på andre organer

Tkachev (1971) rapporterte om en rekke effekter hos rotter etter at han kontinuerlig eksponerte 15-20 hannrotter for 0.017, 0.06, 0.33 og 3.96 mg/m³ etylamin i 90 dager. Studien inkluderte også kontrolldyr. Eksponering i 50 dager for 0,06 mg/m³ etylamin ga kronaksi- endringer i fleks- og strekk-muskulene. Det ble ved denne konsentrasjonen også observert økt mengde koproporfyryn i urin, økt kolinesterase-aktivitet i blod og nedsatt askorbinsyre-konsentrasjon i nyrer og binyrer. Alle disse effektene var reversible og forsvant 1 måned etter forsøket. Histokjemiske og morfologiske undersøkelser viste at 3,96 mg/m³ ga fortykkelse av inter-alveolære septa i lungene, svelling av cytoplasma og akkumulering av sure mykopolysakkarider i alveolært bindevev. Det var ikke klart om disse endringene var reversible.

4.8 Gentoksisk og karsinogen effekt

Det er ikke dokumentert verken gentoksisk eller karsinogen effekt av etylamin alene. Resultatene var negative i gentoksiske studier gjort både på flere stammer av *S. typhimurium* (Mortelmans *et al.* 1986; Owais *et al.* 1983) og *E.coli* (Szybalski, 1958; Hussain & Ehrenberg, 1974).

Det er imidlertid kjent at etylamin sammen med nitritt, som tilføres gjennom kosten, kan gi opphav til N-nitrosodietylamin. N-nitrosodietylamin har vist gentoksisk effekt både i *Drosophila* og *Salmonella* (Zeiger *et al.* 1988; se <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>). Hussain og Ehrenberg (1974) viste også at etylamin, gitt sammen med nitritt, var gentoksisk i *E. coli*-bakterier (stamme SD 4), uten metabolsk aktivering.

National Toxicology Program sier at N-nitrosodiethylamine mest sannsynlig er karsinogen for mennesker og at det i dyreforsøk har vært vist at N-nitrosodietylamin kan gi kreft i lever, nesehule, nyre, spiserør, respirasjonssystemet, mage, bryst (http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/8_RoC/RAC/Nitrosodiethylamine.html). N-nitrosodietylamin er klassifisert som K1 i Stofflisten.

4.9 Konklusjon

Etylamins toksikokinetikk er fortsatt lite kjent, men det synes som om etylamins kritiske effekt, som for dimetylamin, er den irritative effekten på hornhinnen og respirasjonssystemets slimhinner (Brieger & Hodes, 1971; Tkachev, 1971). Administrativ norm for N,N-dimetylamin er også til revisjon. Ved utarbeiding av ny administrativ norm for etylamin, må stoffet ses i sammenheng med N,N-dimetylamin.

Analogt med dimetylamin, er det dokumentert at etylamin sammen med nitritt, kan gi opphav til N-nitrosodietylamin, som i stofflisten er klassifisert høypotent karsinogen (K1).

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

5.1 Opplysninger fra kriteriedokumentet

Etylamin brukes hovedsakelig som intermediat innen kjemisk og farmasøytisk industri. I tillegg brukes stoffet som stabiliseringsmiddel til latex, som intermediat i fargestoffer og innen polymerkjemi. Etylamin er også rapportert brukt til produksjon av etylammonium-sulfamat, som mykingsmiddel og som flammeretardant i visse papirprodukter.

5.2 Opplysninger i Produktregisteret

Stoffet er ikke registrert i Produktregisteret (1998). Det foreligger derfor ingen opplysninger om hvilke typer produkter stoffet inngår i og ingen opplysninger om bransjeanvendelse.

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle- og analysemetoder

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

6.2 Nivå av eksponering

Vi har ingen måledokumentasjon for etylamin.

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

Alles, G. A. & Heegaard, E. V. (1943). Substrate specificity of amine oxidase. *Journal of Biological Chemistry*. 147: 487-503

Amoe, A. J. (1949). The toxicity of solvents. *Manufacturing Chemist and Manufacturing Perfumer*. 20: 540-544

Armstrong, N. J. & Morgan, E. H. (1983). The effect of lysosomotropic bases and inhibitors of transglutaminase on iron uptake by immature erythroid cells. *Biochem Biophys Acta*. 762: 175-186

Beard, R. R. & Noe, J. T. (1981). Aliphatic and alicyclic amines. In Clayton, G. D., Clayton, F. E. (eds.). *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology Vol IIB*, 3rd ed. New York: John Wiley & Sons. s. 3135-3173

Bittersohl, G. & Heberer, H. (1978). Zur Toxizität von aliphatischen Aminen. *Zeitschrift für die Gesamte Hygiene und Ihre Grenzgebiete*. 24: 529-534.

Brieger, H. & Hodes, W. A. (1951). Toxic effects of exposure to vapors of aliphatic amines. *Arch Ind Hyg Occup Med*. 3: 287-291

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

Bungay, P. J., Potter, J. M. & Griffin, M. (1984). The inhibition of glucose-stimulated insulin secretion by primary amines; a role for transglutaminase in the secretory mechanism. *Biochem J*. 219: 819-827

Deutsche Forschungsgemeinschaft. (1984). *Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-verte. Aethylamin. Band III* 6 pp

Dorland, R. B. (1982). The protective mechanism of action of amines in diphtheria toxin treated Vero cells. *Canadian Journal of Microbiology*. 28: 611-617

Dutch expert committee for occupational standards (1990): Health-based recommended occupational exposure limits for Ethylamine (met Nederlandstalige samenvatting), Ra 7/90. Directorate-General of Labour of the Ministry of Social Affairs and Employment. 21 pp. ISSN 0921-9641. ISBN 90-5307-082-6.

Hussain, S. & Ehrenberg, L. (1974). Mutagenicity of primary amines combined with nitrite. *Mut Res*. 26: 419-422

Maxfield, F. R., Willingham, M. C., Davies, P. J. A. & Pastan, I. (1979). Amines inhibit the clustering of 2-macroglobulin and EGF on the fibroblast cell surface. *Nature*. 277: 661-663

Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. & Zeiger, E. (1986). Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environmental Mutagenesis. 8 (suppl.7): 1-119

NTP (National Toxicology Program): <http://ntpserver.niehs.nih.gov/>. Søk deretter på N-nitrosodiethylamine og velg "Testing status: N-nitrosodiethylamine")

NTP (National Toxicology Program): http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/8_RoC/RAC/Nitrosodiethylamine.html

Ohkuma, S. & Poole, B. (1981). Cytoplasmatic vacuolation of mouse peritoneal macrophages and the uptake into lysosomes of weakly basic substances. The Journal of Cell biology. 90: 656-664

Owais, W. M., Rosichan, J. L., Ronald, R. C., Kleinhofs, A. & Nilan, R. A. (1983). A mutagenic metabolite synthesized by Salmonella typhimurium grown in the presence of azide is azido alanine. Mut Res. 118: 229-239

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

Riches, D. W. H. & Stanworth, D. R. (1980). Primary amines induce selective release of lysosomal enzymes from mouse macrophages. The Biochemical Journal. 188: 933-936

Smyth, H. F. , Carpenter, C. P. & Weil, C. S. (1951). "Range-finding Toxicity data. List IV". Am Med Assoc Arch Ind Hyg Occup Med. 4: 109-122

Smyth, H. F., Carpenter, C. P., Weil, C. S. & Pozzani, U. C. (1954). "Range-finding Toxicity data. List V". Am Med Assoc Arch Ind Hyg Occup Med. 10: 61-68

Sourkes, T. L., Missala, K., Bastomsky, C. H. & Fang, T. Y. (1977). Metabolism of monoamine and diamines in hyperthyroid and hypothyroid rats. Can J Biochem. 55 (8): 789-795

Szybalski, W. (1958). Special microbiological systems II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. Annals of the New York Academy of Sciences. 76: 475-489

Tkachev, P. G. (1971). The effect of the inhalation of small concentrations of aliphatic ethylamines; a hygienic evaluation. Hygiene & Sanitation. 36: 8-11
Werner & Seiter (1963)

Williams, R. T. (1949). Detoxification mechanisms. Ed. Chapman & Hall, Ltd. London. Side. 138

Yarden, Y., Gabbay, M. & Schlessinger, J. (1981). Primary amines do not prevent the endocytosis of epidermal growth factor into 3T3 fibroblasts. Biochem Biophys Acta. 674: 188-203

Yu, P. H. (1989). Deamination of aliphatic amines of different chain lengths by rat liver monoamine oxidase A and B. J Pharm Pharmacol. 41 (3): 205-208

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. & Speck, W. (1987).
Salmonella mutagenicity tests. III. Results from the testing of 225 chemicals. *Environ Mutagen.*
9 (suppl. 9): 1-109