

Trimetyyliamiini

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	75-50-3
EC No:	200-875-0
Kaava:	C ₃ H ₉ N
Synonyymit:	N,N-dimetyylimetaaniamiini, TMA
Molekyyliaino:	59,11 g/mol
Sulamispiste:	-117 °C
Kiehumispiste:	2,9 °C
Höyrynpaine:	214 kPa (20 °C)
Muuntokerroin:	1 ppm = 2,41 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,414 ppm

Trimetyyliamiini (TMA) on väritön kaasu, jolla on pistävä, kalamainen ja ammoniakkinen haju. Sen hajukynnykseksi on ilmoitettu 0,0004–0,4 ppm. TMA liukenee erittäin hyvin veteen, alkoholiin, eetteriin, tolueeniin ja kloroformiin. TMA voi syttyä ilmapitoisuuden ollessa 2–12 %. (SCOEL 2017; ACGIH 2013)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Press. Gas, Flam. Gas 1, Skin Irrit. 2, Eye Dam. 1, Acute Tox. 4, STOT SE 3.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H220, H315, H318, H332, H335.

Luokituksen konsentraatorajat: Eye Dam. 1; H318: C ≥ 5 %. Skin Irrit. 2; H315: C ≥ 5 %. STOT SE 3; H335: C ≥ 5 %. Eye Irrit. 2; H319: 0,5 % ≤ C < 5 %.

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Trimetyyliamiinia (TMA) muodostuu kehossa suoliston bakteerien vaikutuksesta tyypipitoisista yhdisteistä (ACGIH 2013; SCOEL 2017). Tyypillinen ravinnon TMA:n lähde on kala.

TMA:ta valmistetaan ja tuodaan Euroopan talousalueelle 100–1000 tonnia vuodessa (ECHA 2019). Ainetta käytetään mm. kvaternääristen ammoniumyhdisteiden ja ioninvaihtohartsien valmistuksessa (SCOEL 2017). Suomessa TMA:ta käytetään teollisesti tärkkelyksen kationisointireagenssin valmistuksessa sekä laboratorioskemikaalina.

TMA:n REACH-rekisteröinnissä työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton altistumistaso) on annettu 3,94 mg/m³ (n. 1,6 ppm), perustuen eläinkokeissa havaittuihin systeemisiin vaikutuksiin (ECHA 2019).

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

TMA imeytyy nopeasti hengitysteistä ja ruuansulatuskanavasta ja erittyy pääasiassa virtsaan (SCOEL 2017). Pääasiallinen metaboliareitti ihmisellä on N-oksigenaatio flaviinia sisältävän mono-oksigenaasin (FMO) välityksellä (Lundh ym. 1995). Ihon kautta imeytymistä on tutkittu *in vitro* -testillä, jossa vuorokauden aikana 5 % käytetyistä annoksista läpäisi ihon (Kenyon ym. 2004).

TMA:n haju on aistittavissa jo hyvin pienissä pitoisuuksissa (SCOEL 2017; ACGIH 2013). TMA-kaasu ja aineen vesiliuoksen höyryt ärsyttävät hengitysteitä. Silmien, nenän ja kurkun ärsytysoireita työntekijöillä on raportoitu ≥ 20 ppm (50 mg/m³) pitoisuudessa (AIHA 2005). Altistumisen alle 5 ppm pitoisuuksille ei raportoitu aiheuttavan ärsytystä tai muita toksisia vaikutuksia.

TMA ärsyttää voimakkaasti silmiä. Nestemäisen TMA:n roiske voi vaurioittaa silmää (DFG 2016). Toistuva altistuminen voi aiheuttaa silmän sidekalvon tulehduksen. Vastaavien tertiääristen amiinien on raportoitu aiheuttavan ohimeneviä näköhäiriöitä, mutta tätä vaikutusta ei ole raportoitu TMA:lla (SCOEL 2017).

TMA ärsyttää ihoa. Nestemäisen TMA:n roiskeet voivat aiheuttaa iholla syöpymävammoja (DFG 2016). Ihon toistuva altistuminen TMA:lle voi johtaa ihotulehdukseen. TMA:n herkistävyyttä ei ole tutkittu.

Koe-eläimiä koskevat tiedot

TMA:n välitöntä myrkyllisyyttä kuvaava LD₅₀-arvo suun kautta rotilla on 397–820 mg/kg ja ihon kautta kaneilla 560 mg/kg. LC₅₀-arvo hengitysteitse neljän tunnin altistuksessa rotilla on >5900 mg/m³ ja hiirillä 10 300 mg/m³. TMA:n hengitystieärsyttävyyttä kuvaava RD₅₀-arvo hiirillä on 61 ppm (147 mg/m³) (SCOEL 2017).

Altistettaessa rottia hengitysteitse TMA:lle pitoisuudessa 75 ppm, 250 ppm ja 750 ppm kahden viikon ajan (6 h/vrk, 5 vrk/vko), havaittiin pienimmällä pitoisuudella (75 ppm) lieviä, palautuvia nenän limakalvomuutoksia (Kimney ym. 1990). Suuremmilla pitoisuuksilla (≥250 ppm) limakalvomuutokset olivat edelleen nähtävissä kaksi viikkoa altistumisen päättymisen jälkeen. Suurimmalla pitoisuudella (750 ppm) raportoitiin myös painon laskua, veren kuvan muutoksia ja lisääntyneitä proteiinien eritystä virtsaan.

Niukasti raportoidussa tutkimuksessa 10 ppm ja 31 ppm pitoisuudelle seitsemän kuukauden ajan (5 h/vrk) altistetuilla rotilla havaittiin muutoksia keuhkoissa, maksassa, munuaisissa ja pernassa molemmilla annoksilla (Rotenberg ja Mashbits 1967).

TMA:n genotoksisuutta selvittävät bakteeritestit ovat olleet negatiivisia, mutta kromosomiaberraatiotestissä on saatu positiivisia tuloksia, joiden on arveltu johtuvan TMA:n aiheuttamasta soluviljelmän pH:n noususta (SCOEL 2017).

TMA:n ei ole arvioitu olevan karsinogeeninen tai lisääntymiselle tai sikiön kehitykselle vaarallinen aine (SCOEL 2017).

Trimetyyliamiinin riskinarviointeja

SCOEL (2017) on ehdottanut TMA:n 8 tunnin työhygieeniseksi raja-arvoksi 2 ppm (4,9 mg/m³) suojaamaan ärsytysvaikutuksilta ja hengitysteiden limakalvomuutoksilta sekä eläinkokeissa havaituilta systeemisiltä vaikutuksilta. Ehdotuksessa huomioitiin rotilla tehty inhalaatiotoksisuuskoee, jossa havaittiin hengitystieärsytystä pitoisuudessa 75 ppm (181 mg/m³) (Kinley ym. 1990), ihmisillä raportoidut ärsytysvaikutukset pitoisuudessa ≥20 ppm (48 mg/m³) ja tutkimus, jossa työntekijöillä ei raportoitu ärsytystä tai muita vaikutuksia pitoisuudessa ≤5 ppm (12 mg/m³) (AIHA 2005). Lyhytaikaisen

altistumisen (15 min) raja-arvoksi SCOEL suosittelee pitoisuutta 5 ppm (12,5 mg/m³) suojaamaan erityisesti ärsytysvaikutuksilta. SCOEL:in ehdottamat raja-arvot vahvistettiin vuonna 2019 työperäisen altistumisen viiteraja-arvoiksi (EU 2019).

MAK-komitea teki uudelleenarvion TMA:n työhygieenisestä raja-arvosta vuonna 2016 (DFG 2016). TMA:n kriittiseksi vaikutukseksi tunnistettiin hengitysteiden ärsytys. Raja-arvoksi (8 h) asetettiin 2 ppm (4,9 mg/m³), perustuen vastaaviin tutkimuksiin kuin SCOEL:n raja-arvoehdotus, mutta huomioiden lisäksi TMA:n hengitysteieärsyttävyyttä kuvaavan RD₅₀-arvon 61 ppm (147 mg/m³). Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvoksi asetettiin 4 ppm (9,8 mg/m³) (2 x 8 h-arvo).

ACGIH on asettanut vuonna 1992 TMA:n 8 tunnin raja-arvoksi (TLV-TWA) 5 ppm (12 mg/m³) ja lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi (TLV-STEL) 15 ppm (36 mg/m³). Raja-arvojen arvioitiin vähentävän silmien ja hengitysteiden ärsytystä, mutta TMA:n hajun arvioitiin olevan epämiellyttävän voimakas myös raja-arvopitoisuudessa (ACGIH 2013).

HTP-arvon perusteet

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että trimetyyliamiinin (TMA) ärsytys- ja limakalvovaikutuksia voidaan ehkäistä asettamalla 8 tunnin HTP-arvoksi 2 ppm (4,9 mg/m³) ja 15 minuutin HTP-arvoksi 5 ppm (12,5 mg/m³), jotka vastaavat EU:n indikatiivisia raja-arvoja (EU 2019).

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavia työilman pitoisuuden raja-arvoja:

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2018	5	12	15	37	
Tanska	2011	5	12	10	24	
Belgia	2014	5	12	15	37	
Espanja	2011	5	12	15	37	
Ranska	2012			10	25	
Saksa (AGS)	2011	2	4,9	4	9,8	
Sveitsi	2016	2	4,9	4	9,8	
EU (IOELV)	2019	2	4,9	5	12,5	
USA (ACGIH)	2018	5	12	15	36	
USA (NIOSH)	2018	10	24	15	36	
Ehdotus, Suomi	2019	2	4,9	5	12,5	

(ACGIH 2018, IFA 2019, EU 2019)

* Voimassa olevan raja-arvoluettelon julkaisuvuosi tai vuosi jolloin arvot tarkistettu GESTIS-tietokannasta (IFA 2019).

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2013). Trimethylamine. 2018 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (OH).
- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2018). 2018 TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (OH).
- AIHA, American Industrial Hygiene Association (2005). Trimethylamine. In: Workplace environmental exposure level (WEEL). American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA.
- DFG (2016), Deutsche Forschungsgemeinschaft. Trimethylamine. MAK Value Documentation. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn.
- ECHA, European Chemical Agency (2019). Substance information (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>)
- EU (2019) Komission direktiivi 2019/1831/EU työperäisen altistumisen viiteraja-arvojen viidennen luettelon laatimisesta neuvoston direktiivin 98/24/EY nojalla ja komission direktiivin 2000/39/EY muuttamisesta. Euroopan unionin virallinen lehti L 279: 31-34.
- EY, Euroopan yhteisö (2008). Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2019): GESTIS- International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs).
- Kenyon S, Carmichael PL, Khalaque S, Panchal S, Waring R, Harris R, Smith RL, Mitchell SC (2004). The passage of trimethylamine across rat and human skin. Food Chem Toxicol 42:1619-1628.
- Kinney LA, Burgess BA, Chen HC, Kennedy GL (1990). Inhalation toxicology of trimethylamine (TMA). Inhal Toxicol 2: 41-51.
- Lundh T, Åkesson B, Skerfving S (1995). Effect of dietary intake of trimethylamine on human metabolism of the industrial catalyst dimethylethylamine. Occup Environ Med 52: 478-483.
- Rotenberg YS, Mashbits FD (1967). On the toxic action of trimethylamine at low concentrations. Gig Tr Prof Zabol 11: 26-30.
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2017). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for trimethylamine. SCOEL/REC/179.