

# Trimetyloamina

## Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

### Trimethylamine

## Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

---

dr AGNIESZKA JANKOWSKA<sup>1)</sup>  
e-mail: ajankowska@chemikalia.gov.pl  
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK<sup>2)</sup>  
e-mail: Slawomir.Czerczak@imp.lodz.pl  
<sup>1)</sup>Biuro ds. Substancji Chemicznych  
90-019 Łódź  
ul. Dowborczyków 30/34  
<sup>2)</sup>Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS 4,9 mg/m<sup>3</sup>  
NDSCh 12,5 mg/m<sup>3</sup>  
NDSP nie ustalono  
DSB nie ustalono  
I substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24-26.10.2017 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 04.07.2018 r.

**Słowa kluczowe:** trimetyloamina, narażenie zawodowe, NDS, środowisko pracy.

**Keywords:** trimethylamine, occupational exposure, OEL, working environment.

<sup>1</sup> Wartości NDS i NDSCh trimetyloaminy zostały w dniu 04.07.2018 r. przyjęte na 89. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 105) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

## Streszczenie

Trimetyloamina (TMA) w temperaturze pokojowej jest gazem palnym o bardzo nieprzyjemnym zapachu zepsutych ryb. Próg zapachowy trimetyloaminy znajduje się w przedziale  $0,5 \div 1,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Substancja ta bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie. Trimetyloamina jest dostępna jako: bezwodny sprężony gaz, 33-procentowy roztwór w etanolu lub 40-procentowy roztwór wodny. Substancja ta jest głównie stosowana w syntezie organicznej do produkcji soli choliny, a przede wszystkim chlorku choliny. Trimetyloamina jest również stosowana do produkcji: substancji słodzących, skrobi kationowej, środków wabiących owady, środków dezynfekujących, żywicy anionowo-wymiennej mocnej zasady, a także jako przyspieszacz w procesie wulkanizacji, przy produkcji tworzyw sztucznych oraz do produkcji czwartorzędowych związków amoniowych. Ponadto trimetyloaminę stosuje się jako czynnik ostrzegawczy do nawaniania gazu i czynnik flotacyjny. Substancja ta jest zamieszczona w projekcie dyrektywy ustalającej 5. wykaz wskaźnikowych wartości dopuszczalnych z wartością OEL –  $4,9 \text{ mg}/\text{m}^3$  oraz krótkoterminową STEL –  $12,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ .

Głównym skutkiem ostrego i przewlekłego działania trimetyloaminy jest działanie drażniące. Trimetyloamina może być szkodliwa dla ludzi narażonych drogą inhalacyjną, pokarmową lub przez skórę. Narządami krytycznymi w przypadku narażenia na trimetyloaminę są: oczy, skóra oraz górne drogi oddechowe. Próg działania drażniącego trimetyloaminy u ludzi narażonych jednorazowo został ustalony na poziomie  $1\ 481 \text{ mg}/\text{m}^3$  (mediana).

U pracowników narażonych zawodowo na związek o stężeniu  $48,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  i większym obserwowano umiarkowane skutki działania drażniącego na: układ oddechowy, oczy oraz skórę. U ludzi zatrudnionych przy produkcji i konfekcjonowaniu trimetyloaminy, narażonych na związek o stężeniach  $0,24 \div 19,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  (głównie poniżej  $12,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ), nie obserwowano żadnych skutków zdrowotnych narażenia.

Nie ma wyników badań dotyczących działania uczulającego trimetyloaminy. Trimetyloamina nie wykazuje działania mutagennego ani genotoksycznego. W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji odnośnie działania rakotwórczego trimetyloaminy.

W badaniach na myszach stwierdzono działanie embriotoksyczne trimetyloaminy. Wartość NOAEL (największa dawka substancji, przy której nie występuje statystycznie lub biologicznie istotny wzrost częstości występowania szkodliwych skutków lub ich nasilenia w grupie narażanej w porównaniu z wynikami badań grupy kontrolnej) dla myszy ustalono na poziomie  $150 \text{ mg}/\text{kg mc.}/\text{dzień}$ .

W 2-tygodniowym badaniu na szczurach ustalono wartość LOAEC (najmniejsze stężenie, przy którym występuje statystycznie lub biologicznie istotny wzrost częstości występowania szkodliwych skutków lub ich nasilenia w grupie narażanej w porównaniu z wynikami badań grupy kontrolnej) wynoszącą  $183,75 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Skutkiem krytycznym było działanie drażniące trimetyloaminy. Stwierdzono, że działanie układowe wystąpiło przy większych stężeniach. Wartość LOAEC dla działania drażniącego związku na: oczy, nos i gardło u ludzi ustalono na poziomie  $48 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Nie obserwowano skutków działania toksycznego trimetyloaminy poniżej stężenia  $12,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ . W większości państw, podobnie jak do tej pory w Polsce, obowiązuje wartość dopuszczalna (NDS) trimetyloaminy wynosząca  $12 \text{ mg}/\text{m}^3$ , natomiast dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh) –  $24 \text{ mg}/\text{m}^3$ . W 2017 r. eksperci Komitetu Naukowego ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowego Narażenia na Oddziaływanie Czynniki Chemiczne w Pracy (SCOEL) zaproponowali stężenie  $4,9 \text{ mg}/\text{m}^3$  jako wartość OEL dla trimetyloaminy w celu uniknięcia szkodliwych skutków działania substancji na drogi oddechowe oraz działania drażniącego sensorycznego. Stwierdzono, że stężenie to będzie zabezpieczało również przed działaniem układowym trimetyloaminy. W celu uniknięcia „uciążliwości zapachowej” i aby zabezpieczyć pracowników przed działaniem drażniącym trimetyloaminy w SCOEL zalecono wartość krótkoterminową STEL na poziomie  $12,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ .

W badaniu na działanie drażniące sensoryczne (czuciowe) na samcach myszy Swiss OF1 wyznaczona wartość  $\text{RD}_{50}$  dla trimetyloaminy wynosiła  $147,62 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Na podstawie wartości  $\text{RD}_{50}$  ( $147,62 \text{ mg}/\text{m}^3$ ), stosując współczynnik 0,03, zaproponowano wartość NDS trimetyloaminy na poziomie  $4,9 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Wartość ta powinna zapobiegać skutkom zdrowotnym narażenia zawodowego na trimetyloaminę zarówno miejscowym, jak i układowym. Z uwagi na działanie drażniące trimetyloaminy na drogi oddechowe zaproponowano zmniejszenie obecnie obowiązującej wartości NDSCh ze stężenia  $24 \text{ mg}/\text{m}^3$  na stężenie  $12,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Normatyw oznakowano literą „I” (substancja o działaniu drażniącym). Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

## Summary

Trimethylamine (TMA) is a gas at ambient temperature, which has a pungent, fishy odour. It is commercially available as a compressed gas, 40% aqueous solution or a 33% solution in ethanol. It is used in organic synthesis, especially of choline salts, as a warning agent for natural gas and flotation agents, in the production of cationic starches, quaternary ammonium compounds, intense sweeteners and strongly basic anion exchange resins. Moreover, it is used in the production of disinfectants and insect attractants. TMA is irritating to the human respiratory tract, skin and eyes. The threshold of irritation was reported to be 1481 mg/m<sup>3</sup> (median) after a single dose. No effects were observed in workers exposed to 0.24-19.5 mg/m<sup>3</sup>, most measurements being below 12.1 mg/m<sup>3</sup>. A LOAEC of 48 mg/m<sup>3</sup> was established for human based on eyes, nose and throat irritation.

Animal data with repeated inhalation exposure over 2 weeks revealed a LOAEC of 183.75 mg/m<sup>3</sup> based on respiratory irritation in a rat study.

Embryotoxic effects were observed in mice (NOAEL of 150 mg/kg bw/day).

The Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents (SCOEL) has established OEL of 4.9 mg/m<sup>3</sup> and STEL of 12.5 mg/m<sup>3</sup>.

A MAC value has been derived using the RD50 value (147.62 mg/m<sup>3</sup> for TMA) and multiplying it by a factor of 0.03. The Expert Group for Chemicals Agents has proposed to reduce the current MAC value from 12 mg/m<sup>3</sup> to 4.9 mg/m<sup>3</sup> and the current STEL value from 24 mg/m<sup>3</sup> to 12.5 mg/m<sup>3</sup>, which is also in accordance with the values recommended by SCOEL. It has been proposed to remain the "I" (irritant) labelling of TMA. No bases for a BEI value have been found.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

dimetyloaminoamina;  
N,N-dimetyloaminoamina.

Ogólna charakterystyka trimetyloaminy (TMA), (HSDB 2017):

- wzór sumaryczny C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>N
- wzór strukturalny  $\begin{array}{c} \text{H3C} - \text{N} - \text{CH3} \\ | \\ \text{CH3} \end{array}$
- numer CAS 75-50-3
- numer indeksowy 612-001-00-9 (gaz);  
612-001-01-6 (roztwór)
- numer WE 200-875-0
- synonimy TMA;

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie trimetyloaminy zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1-1355 ze zm.) zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie trimetyloaminy (TMA) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008**

Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Press. Gas		GHS02		Skin Irrit. 2; H315: C ≥ 5 % Eye Irrit. 2; H319: 0,5 % ≤ C < 5 % STOT SE 3;	Nota U Nota 5
Flam. Gas 1	H220	GHS05	H220		
Skin Irrit. 2	H315	GHS07	H315		
Eye Dam. 1	H318	GHS04	H318		
Acute Tox. 4 *	H332	Dgr	H332		

cd. tab. 1

Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
STOT SE 3	H335	Dgr	H335	H335: C ≥ 5 % Eye Dam. 1; H318: C ≥ 5 %	

Objaśnienia:

Press. Gas – gaz pod ciśnieniem.

Flam. Gas 1 – gaz łatwopalny, kategoria zagrożenia 1.

H220 – skrajnie łatwopalny gaz.

Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.

H315 – działa drażniąco na skórę.

Eye Dam. 1 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 1.

H318 – powoduje poważne uszkodzenie oczu.

Acute Tox. 4 \* – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.

H332 – działania szkodliwe w następstwie wdychania.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3.

H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

\* – minimum klasyfikacji.



GHS02



GHS04



GHS05



GHS07

**Rys. 1.** Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Roztwór trimetyloaminy ma oddzielną klasyfikację, którą zamieszczono w tabeli 2. i przedstawiono na rysunku 2.

**Tabela 2.**

**Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie roztworów trimetyloaminy (TMA) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008**

Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Flam. Liq. 1	H224	GHS02	H224	STOT SE 3; H335: C ≥ 5 %	Nota B
Acute Tox. 4 *	H302	GHS05	H302		
Skin Corr. 1B	H314	GHS07	H314		
Acute Tox. 4 *	H332	Dgr	H318 H332		

Objaśnienia:

Flam. Liq 1 – ciecz łatwopalna, kategoria zagrożenia 1.

H224 – skrajnie łatwopalna ciecz i pary.

Skin Corr. 1B – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 1B.

H314 – powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu.

Acute Tox. 4 \* – toksyczność ostra, kategoria zagrożenia 4.

H302 – działa szkodliwie po połknięciu.

H332 – działania szkodliwe w następstwie wdychania.

STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3.

\* – minimum klasyfikacji.



GHS02



GHS05



GHS07

**Rys. 2.** Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

**Właściwości fizykochemiczne**

Właściwości fizykochemiczne trimetyloaminy (TMA), (HSDB 2017):

- postać, wygląd i zapach w temperaturze pokojowej gaz palny o ostrym zapachu amoniaku i zepsutych ryb
- masa cząsteczkowa 59,11
- temperatura topnienia  $-117,1\text{ }^{\circ}\text{C}$
- temperatura wrzenia  $2,9\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1013 hPa)
- prężność par 187 kPa (w temp.  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
- gęstość par (powietrze = 1) 2
- stężenie pary nasyconej (wyliczone)  $5 \cdot 10^6\text{ mg/m}^3$
- współczynnik podziału oktanol-woda  $P_{ow} = 0,16$
- rozpuszczalność w wodzie bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie 47% wag. w temp.  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: dobrze rozpuszcza się w: alkoholu, chloroformie, eterze, benzynie, toluenie, ksylenie, etylobenzenie
- stała dysocjacji  $9,78 \div 9,8$  (pKa)
- temperatura zapłonu  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (otwarty tygiel);  $-12,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  (zamknięty tygiel)
- temperatura samozapłonu  $190\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1013 hPa)
- granice wybuchowości:
  - dolna 2%
  - górna 11,6%
- próg wyczuwania zapachu  $0,5 \div 1,9\text{ }\mu\text{g/m}^3$  ( $0,00021 \div 0,0008\text{ ppm}$ )
- reaktywność działa korodująco na niektóre metale i ich stopy (cynk, mosiądz, glin, miedź); reaguje gwałtownie z kwasami;

reaguje z azotynami, tworząc w specyficznych warunkach nitrozoaminy

- współczynniki przeliczeniowe:  $1\text{ mg/m}^3 \approx 0,414\text{ ppm}$ ;  $1\text{ ppm} \approx 2,42\text{ mg/m}^3$ .

**Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe**

Trimetyloamina (TMA) występuje naturalnie w mięsie i rybach, a także roślinach w formie sprzężonej. Podczas rozkładu roślin i zwierząt jest uwalniana niesprężona trimetyloamina, co powoduje powstanie zapachu nieświeżych ryb (HSDB 2017). Trimetyloamina występuje naturalnie w ludzkich płynach ustrojowych. Substancja jest produkowana w jelitach przez bakterie jelitowe w wyniku metabolizmu (m.in. choliny lub L-karnityny). Trimetyloamina jest również dostarczana do organizmu z pokarmem, głównie poprzez spożycie ryb (Bain i in. 2005; DFG 2004). Źródłem trimetyloaminy w organizmie człowieka może być także dym papierosowy (HSDB 2017).

Trimetyloamina jest metabolitem izocyjanianu metylu (Guest, Varna 1991; HSDB 2017).

Trimetyloamina jest produkowana lub importowana do państw UE w ilości  $10 \div 100\text{ ton/rok}$  (ECHA 2017). Według danych EPA produkcja trimetyloaminy w 2002 roku wynosiła w USA  $> 22\ 500 \div 45\ 400\text{ t}$  (HSDB 2017; SCOEL 2017; US EPA 2008a).

Trimetyloamina jest dostępna jako: bezwodny sprężony gaz, 33-procentowy roztwór w etanolu lub 40-procentowy roztwór wodny.

Trimetyloaminę otrzymuje się w wyniku reakcji formaldehydu i kwasu mrówkowego z amoniakiem. Do reakcji tej stosuje się chlorek amonu i paraformaldehyd. Innym sposobem produkcji trimetyloaminy jest katalityczna reakcja egzotermiczna metanolu z amoniakiem w temperaturze  $390 \div 430\text{ }^{\circ}\text{C}$ . W reakcji tej powstają trzy metylenoaminy. Oczyszczanie polega na azeotropowej lub ekstrakcyjnej destylacji (HSDB 2017).

Trimetyloamina znalazła zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Stosowana jest głównie w syntezie organicznej do produkcji soli choliny, a przede wszystkim chlorku choliny. Trimetyloaminę wykorzystuje się także do produkcji: substancji słodzących, skrobi kationowej, środków wabiących owady, środków dezynfekujących, żywicy

anionowo-wymiennej mocnej zasady, a także jako przyspieszacz w procesie wulkanizacji, przy produkcji tworzyw sztucznych oraz do produkcji czwartorzędowych związków amoniowych (np. wodorotlenku tertrametyloamoniowego). Ponadto trimetyloaminę stosuje się jako czynnik ostrzegawczy do nawaniania gazu i czynnik flotacyjny (HSDB 2017).

Według informacji udostępnionych przez Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Bydgoszczy w 2013 r. nie odnotowano przekroczeń obowiązującej najwyższej dopuszczalnej wartości (NDS) trimetyloaminy, tj.  $12 \text{ mg/m}^3$  (GIS 2015).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Trimetyloamina (TMA) może być szkodliwa dla ludzi narażonych drogą inhalacyjną, pokarmową lub przez skórę. Trimetyloamina została zaklasyfikowana do 4 klasy toksyczności ostrej. Głównym skutkiem ostrego działania trimetyloaminy u ludzi jest działanie drażniące i żrące. Narządami krytycznymi w przypadku narażenia na trimetyloaminę są: oczy, skóra i układ oddechowy. W tabeli 3. przedstawiono skutki narażenia ludzi na trimetyloaminę.

Trimetyloamina jest aminą trzeciorzędową o charakterystycznym dla tej grupy związków nieprzyjemnym zapachu ryby. Próg wyczuwania zapachu dla trimetyloaminy jest bardzo niski. Według ekspertów AIHA znajduje się on w przedziale  $0,5 \div 1,9 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  ( $0,00021 \div 0,0008 \text{ ppm}$ ), (AIHA 2005; Leonardos i in. 1969). Według Amoore i Hautala (1983) średnia geometryczna progu wyczuwania zapachu wynosi  $1,1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  ( $0,00044 \text{ ppm}$ ) przy wysokiej wartości odchylenia standardowego (SCOEL 2017).

Stężenie, powyżej którego przewiduje się, że ponad połowa populacji będzie w stanie zidentyfikować zapach jako rozpoznawalny, a 10% populacji zidentyfikuje zapach jako silny (Level of distinct Odour Awareness, LOA), dla trimetyloaminy wynosi  $1,2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  ( $0,00051 \text{ ppm}$ ), (US EPA 2008b).

W innym badaniu u 144 ochotników (niepalących kobiet i mężczyzn) badano próg wyczuwania zapachu oraz próg działania drażniącego 15 substancji chemicznych w różnych stężeniach oparty na stymulacji wewnętrznych zakończeń nerwu trójdzielnego (Van Thriel i in. 2006). Dla trimetyloaminy próg wyczuwania zapachu został ustalony na poziomie  $0,63 \text{ mg/m}^3$  ( $0,26 \text{ ppm}$ ), tj.  $0,39 \text{ mg/m}^3$  ( $0,16 \text{ ppm}$ ) dla mężczyzn oraz  $0,87 \text{ mg/m}^3$  ( $0,36 \text{ ppm}$ ) dla kobiet, natomiast medianę progu działania drażniącego ustalono na poziomie  $1\,481 \text{ mg/m}^3$  ( $612 \text{ ppm}$ ).

Roztwór wodny trimetyloaminy o dużym stężeniu powoduje ciężkie oparzenia i zaczerwienienie skóry u ludzi. Po splukaniu roztworu wodą po kilku minutach narażenia pod skórą pojawiły się krwawe wybroczyny. Skóra pozostała wrażliwa przez  $1 \div 2 \text{ h}$ . Ponadto stwierdzono lekkie łuszczenie się naskórka (ACGIH 2013; BIBRA 1993; SCOEL 2017).

**Tabela 3.**  
Skutki jednorazowego narażenia inhalacyjnego ludzi na pary trimetyloaminy (TMA)

Dawka/stężenie, $\text{mg/m}^3$	Czas narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
$0,0005 \div 0,0019$ (średnia $0,0011$ )	brak danych (narażenie jednorazowe – prawdopodobnie < 1 min)	wyczuwanie zapachu	AIHA 2005
0,0012		ponad połowa populacji będzie w stanie zidentyfikować zapach, a 10% populacji zidentyfikuje zapach jako silny (Level of distinct Odour Awareness, LOA)	EPA 2008b
0,63 (0,39 dla mężczyzn i 0,87 dla kobiet)		próg wyczuwania zapachu	Van Thriel i in. (2006)
1 481 (mediana)		próg działania drażniącego	

U dwudziestu ochotników aplikacja na skórę 1,5-procentowego wodnego roztworu trimetyloaminy przez 30 min, 2 razy dziennie przez 4 dni nie spowodowała powstania objawów działania drażniącego (Fluhr i in. 2005; SCOEL 2017).

Stężony roztwór trimetyloaminy w kontakcie ze skórą, zmyty wodą z mydłem w ciągu kilku minut, spowodował wystąpienie wybroczyn (ACGIH 2013; Rotenberg, Mashbits 1967).

Pary trimetyloaminy wywołują podrażnienia lub oparzenia chemiczne skóry i oczu. Przypadkowe narażenie studenta na strumień pary po wybuchu ampułki z ciekłą trimetyloaminą, mimo okularów ochronnych, spowodował oddzielenie się nabłonka rogówki. Proces gojenia trwał 4 ÷ 5 dni (ACGIH 2013; BIBRA 1993; HSDB 2017; SCOEL 2017).

Jednorazowa lub powtarzana dawka *per os* do 2 300 mg chlorowodoru trimetyloaminy (około 20 mg/kg mc. TMA) nie powodowała szkodliwych skutków u ochotników lub pacjentów. Przy większych dawkach zgłaszano nieprzyjemny zapach ryb wydychanego powietrza, potu oraz moczu (ACGIH 2013; BIBRA 1993; SCOEL 2017).

W badaniu na ochotnikach, w którym dawka *per os* trimetyloaminy wynosiła 300 ÷ 600 mg (4,3 ÷ 8,5 mg/kg mc.) odnotowano: ból brzucha, wymioty, biegunkę oraz pobudzenie nerwowe (Lewin 1929). Z kolei w innym badaniu nudności były skutkiem narażenia na trimetyloaminę w dawce 15 mg/kg mc. (NOAEL 2,5 mg/kg mc.), (Calvert 1973; SCOEL 2017).

### **Działanie uczulające**

W dostępnym piśmiennictwie oraz w bazach danych nie znaleziono wyników badań dotyczących działania uczulającego trimetyloaminy (TMA).

### **Toksyczność przewlekła i podprzewlekła**

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia na pary trimetyloaminy (TMA) jest działanie drażniące na: drogi oddechowe, skórę i oczy. Według ekspertów AIHA (2005) u pracowników narażonych na trimetyloaminę o stężeniu 48,5 mg/m<sup>3</sup> i większym obserwowano umiarkowane skutki działania drażniącego na górne drogi oddechowe. Za wartość NOAEC przyjęto stężenie trimetyloaminy wynoszące 19,5 mg/m<sup>3</sup> (Dow Chemical Company 1977). U ludzi zatrudnionych przy produkcji i konfekcjonowaniu trimetyloaminy, narażonych na związek o stężeniach 0,24 ÷ 19,36 mg/m<sup>3</sup> w trakcie zmiany roboczej, przy czym najczęściej poniżej 12,1 mg/m<sup>3</sup>, nie stwierdzono żadnych skutków zdrowotnych narażenia (Patty's... 1963).

### **Badania epidemiologiczne**

W dostępnym piśmiennictwie oraz w bazach danych nie ma informacji na temat badań epidemiologicznych.

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

### **Toksyczność ostra i podostra**

Trimetyloaminę (TMA) można zaliczyć do substancji szkodliwych. Wyznaczona wartość LD<sub>50</sub> dla szczurów po podaniu *per os* wynosi 500 mg/kg mc. (ACGIH 2013). Według innych źródeł LD<sub>50</sub> dla drogi pokarmowej, ustalone w badaniach na szczurach, mieściło się w przedziale 397 ÷ 820 mg/kg mc. (JCIPC 2002; ECHA 2017; SCOEL 2017). Pary trimetyloaminy wykazywały słabą toksyczność u szczurów. Wartość LC<sub>50</sub> w wyniku narażenia inhalacyjnego wyznaczono na poziomie 8 400 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH 2013; Kinney 1990). Wartość LC<sub>50</sub> dla myszy wynosiła

10 300 mg/m<sup>3</sup> (Koch i in. 1980). Wartość LD<sub>50</sub> po podaniu dożylnym samcom myszy wynosiła 90 mg/kg mc. (ACGIH 2013; Dechezlepretre 1967). W wyniku narażenia dermalnego szczurów na 45-procentowy roztwór trimetyloaminy wartość LD<sub>50</sub> ustalono na ponad 5 000 mg/kg mc. (AIHA 2005; BASF 1979).

W tabeli 4. przedstawiono wartość mediany dawek śmiertelnych trimetyloaminy dla zwierząt doświadczalnych.

**Tabela 4.**

**Wartości mediany dawek i stężeń śmiertelnych trimetyloaminy (TMA) dla zwierząt doświadczalnych (ACGIH 2013; AIHA 2005; HSDB 2017; SCOEL 2017)**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartości (LD <sub>50</sub> lub LC <sub>50</sub> )
Szczur	inhalacyjna	(1h) 4800 mg/m <sup>3</sup>
		(4h) > 6000 mg/m <sup>3</sup>
	<i>per os</i>	8400 mg/m <sup>3</sup>
		500 mg/kg mc.
Mysz	dermalna	460 mg/kg mc.
	dermalna	766 mg/kg mc.
Mysz	inhalacyjna	5000 (45%)
		(2h) 19 000 mg/m <sup>3</sup>
	dożylna	(4h) 10 300 mg/m <sup>3</sup>
		90 mg/kg mc.

U psów podanie trimetyloaminy *per os* w dawce 1 000 mg/kg mc. spowodowało wymioty i biegunkę. W wyniku podania psom trimetyloaminy w dawce 100 lub 200 mg /kg mc. obserwowano: brak łaknienia, ślinotok, hipotermię i przyspieszoną akcję serca (BIBRA 1993; SCOEL 2017). Trimetyloamina podana *per os* świniom w dawce 1 000 mg/kg mc. powodowała: wymioty, brak łaknienia, paraliż i w konsekwencji śmierć zwierząt w ciągu 48 h (Kunnemann 1928; ACGIH 2013).

W badaniu, w którym narażano samce szczurów na trimetyloaminę o stężeniu 4 800 lub 8 400 mg/m<sup>3</sup> przez 4 h u wszystkich zwierząt obserwowano: czerwoną wydzielinę z nosa, podrażnienie jamy nosowej oraz małżowiny nosowej. Trzy osobniki spośród sześciu narażonych na największe stężenie padły (Kinney i in. 1990; SCOEL 2017).

Wyznaczona wartość RD<sub>50</sub> dla trimetyloaminy w teście przeprowadzonym na samcach myszy Swiss OF1 wynosiła 147,62 mg/m<sup>3</sup> (61 ppm), (Gagnaire i in. 1989).

Trimetyloamina jest związkiem o działaniu drażniącym i żrącym dla oczu i skóry zwierząt. Jedna kropla 1-procentowego wodnego roztworu trimetyloaminy podana do oka królika (4-krotnie, co dwie godziny) powoduje silne zapalenie spojówek, rogówki oraz zmętnienie rogówki. Po podaniu 5-procentowego roztworu trimetyloaminy stwierdzono: krwotoczne zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki wraz ze zmętnieniem miąższu rogówki, natomiast po zakropleniu 16,5-procentowym roztworem obserwowano: krwawienie ze spojówek, obrzęk i zmętnienie rogówki. Stwierdzono, że wymienione

zmiany były przejściowe (ACGH 2013; Friemann i in. 1959; SCOEL 2017).

Aplikacja 45-procentowego roztworu trimetyloaminy na skórę królika spowodowało ciężkie oparzenia (BASF 1979; SCOEL 2017).

W badaniu przeprowadzonym przez BASF (1979) 45-procentowy roztwór trimetyloaminy w wodzie nakładany był dwóm królikom na fragment skóry o powierzchni 2,5 cm<sup>2</sup> pod opatrunek zamknięty. Czas narażenia wynosił 3 min w przypadku jednego królika oraz 4 h w przypadku drugiego królika. Po zakończeniu narażenia skórę przemywano 50-procentowym roztworem lutrolu (poloxameru). Okres obserwacji po zakończeniu narażenia wynosił 8 dni. Do oceny wykorzystano wyniki działania po 48 i 72 h od narażenia. W wyniku narażenia trwającego 3 min obserwowano rumień, natomiast po 24 h u jednego królika obserwowano martwicę powodującą objawy jak przy skórze pergaminowej. Po 8 dniach obserwacji stwierdzono wystąpienie martwicy obejmującej całą grubość skóry. W wyniku narażenia na trimetyloaminę przez 4 h obserwowano martwicę rozplywną u obydwu zwierząt po 24 h. Po 8 dniach obserwacji stwierdzono wystąpienie martwicy obejmującej całą grubość skóry (DFG 2016; ECHA 2017).

### Toksyczność przewlekła i podprzewlekła

Pary trimetyloaminy (TMA) wykazują silne działanie drażniące na błony śluzowe układu oddechowego. W badaniu inhalacyjnym szczury narażano 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 2 tygodnie na



pary trimetyloaminy o stężeniach: 183,75; 612,5 lub 1 837,5 mg/m<sup>3</sup> ((Kinney i in. 1990). We wszystkich badanych grupach stwierdzono podrażnienie błony śluzowej nosa, charakteryzujące się obrzękiem błony śluzowej, przekrwieniem, występowaniem wydzieliny zapalnej oraz zmianami zwyrodnieniowymi w nabłonku. Objawy te nasilały się wraz ze zwiększeniem stężenia. Nasilenie zmian powstałych w wyniku narażenia na związek o stężeniu 183,75 mg/m<sup>3</sup> było minimalne, a zmiany te były odwracalne. Natomiast zmiany stwierdzone u zwierząt narażonych na trimetyloaminę o stężeniu 1837,5 mg/m<sup>3</sup> określono jako ostre. U szczurów narażonych na trimetyloaminę o stężeniu 612,5 lub 1837,5 mg/m<sup>3</sup> objawy utrzymywały się do końca okresu obserwacji (2 tygodnie po zakończeniu narażenia).

U szczurów narażonych na trimetyloaminę o stężeniu 1837,5 mg/m<sup>3</sup> obserwowano spadek masy ciała oraz wzrost masy płuc. W wyniku narażenia na trimetyloaminę o stężeniu 612,5 lub 1837,5 mg/m<sup>3</sup> stwierdzono zmniejszenie masy nerek. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w masie pozostałych narządów u narażanych szczurów. U szczurów narażonych na trimetyloaminę o stężeniu 1837,5 mg/m<sup>3</sup> zaobserwowano rozedmę płuc o niewielkim nasileniu oraz zmiany zapalne i martwicze tchawicy. Stwierdzono, że zmiany te były przejściowe. Nie stwierdzono zmian związanych z narażeniem na trimetyloaminę w innych tkankach i narządach.

U szczurów narażonych na trimetyloaminę o stężeniu 612,5 lub 1837,5 mg/m<sup>3</sup> we krwi wykazano wzrost liczby erytrocytów zależny od stę-

żenia. W wyniku narażenia na związek o stężeniu 1837,5 mg/m<sup>3</sup> stwierdzono: zwiększenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, wzrost stężenia azotu mocznikowego, protein i kreatyniny w surowicy. W badaniu tym nie określono wartości NOAEL, natomiast zmiany wynikające z działania drażniącego trimetyloaminy były minimalne i odwracalne (Kinney i in. 1990; SCOEL 2017).

W innym eksperymencie szczury (po 12 samców w grupie) narażano inhalacyjnie na pary trimetyloaminy o stężeniu 75 lub 25 mg/m<sup>3</sup> przez 7 miesięcy, 5 h/dzień. W okresie 3 ÷ 4 tygodni od rozpoczęcia narażenia zwierzęta w obu narażanych grupach były pobudzone i agresywne. W trakcie 1. miesiąca narażenia u zwierząt z obu narażanych grup obserwowano biegunkę trwającą 2 ÷ 3 h każdorazowo po rozpoczęciu narażenia. W grupie narażonej na trimetyloaminę o stężeniu 75 mg/m<sup>3</sup> od 4. miesiąca narażenia stwierdzono zmniejszenie ogólnej liczby leukocytów, przy czym liczba neutrofilii zwiększyła się. Skutek ten utrzymywał się do zakończenia narażenia. Na podstawie wyników badań patomorfologicznych, przeprowadzonych po zakończeniu narażenia, wykazano: odoskrzelowe zapalenie płuc, krwotoki, uszkodzenie przegrody międzypęcherzykowej w płucach oraz pojedyncze krwotoki w: wątrobie, nerkach i śledzionie. Podobne, ale mniej nasilone zmiany obserwowano u zwierząt narażonych na trimetyloaminę o stężeniu 25 mg/m<sup>3</sup>. Według ekspertów SCOEL, ze względu na niepełne dane w raporcie z badań, dane te mogą być użyte tylko jako pomocnicze (Rotenberg, Mashbits 1967; SCOEL 2017).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie genotoksyczne i mutagenne

Trimetyloamina (TMA) nie wykazywała działania mutagennego w testach w warunkach *in vitro*. Brak dostępnych wyników badań w warunkach *in vivo* działania genotoksycznego lub mutagennego trimetyloaminy.

Badano działanie mutagenne trimetyloaminy na bakterie *Salmonella Typhimurium* TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 w obecności aktywacji metabolicznej, jak i bez aktywacji metabolicznej. Nie wykazano działania mutagennego po następujących dawkach trimetyloaminy: 0,01; 0,033; 0,1; 0,33

lub 1 mg/płytkę (AIHA 2005; Mortelmans i in. 1986; DuPont 2005).

Na stronie Europejskiej Agencji Chemikaliów w dossier rejestracyjnym są zawarte informacje na temat wyników badań (przeprowadzonych w 2010 r.) działania mutagennego trimetyloaminy na komórkach chłoniaka myszy (L5178Y, *hprt* locus) w obecności aktywacji metabolicznej, jak i bez aktywacji metabolicznej (ECHA 2017). Wyniki badań wskazują na brak działania mutagennego nawet o stężeniach, które powodowały cytotoksyczność. W drugim opisanym eksperymencie (2010 r.) badano występowanie aberracji chromosomowych

w ludzkich limfocytach z krwi obwodowej w obecności aktywacji metabolicznej, jak i bez aktywacji metabolicznej. Wynik testu na genotoksyczne działanie trimetyloaminy (nawet w stężeniach, które powodowały cytotoksyczność) był ujemny (ECHA 2017).

## **Działanie rakotwórcze**

### ***Działanie rakotwórcze na ludzi***

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji odnośnie działania rakotwórczego trimetyloaminy (TMA) na ludzi.

W badaniu w warunkach *in vitro* stwierdzono tworzenie się rakotwórczej nitrozodimetyloaminy (NDMA) w wyniku reakcji: trimetyloaminy, tlenu trimetyloaminy lub dimetyloaminy (DMA) z azotynami. Przy pH 3,3 i temperaturze około 100 °C wydajność konwersji trimetyloaminy do nitrozodimetyloaminy była największa (ACGIH 2013; Bain

i in. 2005; Ohshima, Kawabata 1979; Scanlan i in. 1974).

W badaniach w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano konwersję DMA do rakotwórczej N-nitrozodimetyloaminy w soku żołądkowym w obecności azotynów (Choi i in. 2002; Zeisel i in. 1988). Mimo, że endogenna demetylacja trimetyloaminy do DMA jest niewielka, obecnie nie można ocenić ryzyka związanego z opisanym powyżej mechanizmem, ze względu na występowanie wielu źródeł narażenia na azotyny (spożywanie np. warzyw czy owoców), (Choi i in. 2002; SCOEL 2017).

### ***Działanie rakotwórcze na zwierzęta***

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących rakotwórczego działania trimetyloaminy (TMA) na zwierzęta.

## **DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE, WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ**

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość u ludzi**

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat embriotoksycznego i teratogennego działania trimetyloaminy oraz jego wpływu na rozrodczość u ludzi.

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość u zwierząt**

Myszom podawano dootrzewnowo trimetyloaminę (TMA) w dawkach: 60; 150; 300 lub 450 mg/kg mc./dzień od 6. do 15. dnia ciąży. W grupach narażonych na związek w dawce 60 lub 150 mg/kg mc./dzień nie stwierdzono szkodliwych zmian. W grupie myszy otrzymujących trimetyloaminę w dawce 300 mg/kg mc. obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów. W wyniku narażenia na 450 mg/kg mc. stwierdzono zmniejszenie masy ciała matek oraz liczebności miotu. Ponadto w miocie stwierdzono zmniejszenie ilości DNA mózgu oraz zawartości białka, a także zmniejszony poziom testosteronu w surowicy (Guest, Varna 1993; SCOEL 2017). Wartość NOAEL dla myszy ustalono na poziomie 150 mg/kg mc./dzień.

W innym badaniu ciężarnym samicom myszy podawano dootrzewnowo trimetyloaminę w dawkach 148 lub 296 mg/kg m.c./dzień. W obu narażonych grupach myszy zaobserwowano zmniejszenie masy ciała płodów. Następnie 8. dnia ciąży pobierano od matek zarodki i inkubowano w warunkach *in vitro* z trimetyloaminą. Trimetyloamina powodowała (zależne od dawki) zmniejszenie stężenia: RNA, DNA i białek u zarodków oraz zmniejszenie przeżywalności zarodków. Zmniejszenie stężenia DNA występowało w relatywnie większym stopniu niż stężenia RNA lub białek. W eksperymencie stosowano również inne aminy – metyloaminę i dimetyloaminę. Stwierdzono, że trimetyloamina wykazuje najsilniejsze działanie embriotoksyczne u myszy (DFG 2004; Guest i Varna 1991; HSDB 2017).

W badaniu przesiewowym szkodliwego działania na rozrodczość oraz toksyczności rozwojowej szczurom Sprague-Dawley obu płci podawano zgłębnikiem 30,8-procentowy wodny roztwór trimetyloaminy w dawkach: 0; 8; 40 lub 200 mg/kg mc./dzień. U samców czas narażenia wynosił 42 dni. Samice narażane były 14 dni przed krzyżowaniem do 4. dnia laktacji. W grupie narażonej na związek w dawce

200 mg/kg mc./dzień padło dwóch samców i jedna samica. U pozostałych osobników z tej grupy obserwowano: sapanie, przejściowe ślinienie się, zmniejszenie stężenia całkowitego białek oraz albuminy. U zwierząt w drogach pokarmowych stwierdzono: stan zapalny, pęcherze, rozrost nabłonka płaskiego oraz obrzęk podśluzówkowy. W grupie tej nie stwierdzono zaburzeń płodności ani szkodliwego działania na rozrodczość. Wartość NOAEL w tym badaniu dla działania układowego ustalono na poziomie 40 mg TMA/kg mc./dzień, natomiast dla zaburzeń płodności i toksyczności rozwojowej na poziomie 200 mg TMA/kg mc./dzień (DFG 2004; MHLW 2003; JCIPC 2002; SCOEL 2017).

Szczurom podawano z pożywieniem trimetyloaminę w dawkach: 250; 480 lub 1 000 mg/kg mc. dzień przez 84 dni. U osobników narażonych na 1 000 mg/kg mc./dzień stwierdzono zmiany makro i mikroskopowe w pęcherzykach nasiennych oraz prostatie. U zwierząt narażonych na trimetyloaminę w dawce 480 mg/kg mc./dzień 14. dnia narażenia stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała. U szczurów narażonych na trimetyloaminę w dawce 250 mg/kg mc./dzień przez 84 dni nie stwierdzono żadnych zmian. Ze względu na braki w raporcie z badań, eksperci DFG uważają to badanie za mało wiarygodne (Amoore i in. 1978; DFG 2004; SCOEL 2017).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Trimetyloamina (TMA) może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego, przez skórę i z układu oddechowego.

W badaniu w warunkach *in vitro* na ludzkiej skórze stosowano chlorowodorek trimetyloaminy w dawkach: 0,1; 1 lub 10 mg/cm<sup>2</sup> w przeliczeniu na trimetyloaminę. Współczynnik przenikania dla trimetyloaminy ustalono na poziomie odpowiednio: 0,98; 9,21 oraz 92,7 µg/cm<sup>2</sup>/h. Po 24 h 5% aplikowanej dawki przeniknęło przez skórę. Wykryto również nieznaczne ilości tlenu trimetyloaminy powstałego w trakcie przenikania trimetyloaminy przez skórę (ACGIH 2013; Kenyon i in. 2004; SCOEL 2017).

W badaniu w warunkach *in vitro* na skórze szczura stosowano następujące dawki chlorowodoru trimetyloaminy: 0,1; 1 lub 10 mg na 0,32 mg/cm<sup>2</sup> w przeliczeniu na trimetyloaminę. Współczynnik przenikania dla trimetyloaminy ustalono na poziomie odpowiednio: 3,4; 58,3 oraz 265 µg/cm<sup>2</sup>/h. Po 24 h 21% aplikowanej dawki przeniknęło przez skórę. Wykryto również nieznaczne ilości tlenu trimetyloaminy powstałego w trakcie przenikania trimetyloaminy przez skórę (ACGIH 2013; Kenyon i in. 2004; SCOEL 2017).

Czterem ochotnikom podano doustnie 485 mg chlorowodoru trimetyloaminy (300 mg TMA, około 4,2 mg/kg mc.). Tydzień później tym samym ochotnikom podano 970 mg chlorowodoru trimetyloaminy (600 mg TMA, około 8,4 mg/kg mc.).

Na podstawie analizy trimetyloaminy i jej metabolitów w moczu stwierdzono, że po podaniu doustnym trimetyloamina wchłania się prawie całkowicie (Al-Waiz i in., 1987; Lundh i in. 1995). Trimetyloamina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego i wydalana w moczu w postaci tlenu trimetyloaminy (86% TMA) w ciągu 24 h (Lundh i in. 1995).

Podobną toksykokinetykę trimetyloaminy stwierdzono u zwierząt laboratoryjnych. W innym badaniu obserwowano, że trimetyloamina jest szybko wchłaniana po podaniu *per os* i metabolizowana głównie do tlenu trimetyloaminy, a w śladowych ilościach do DMA (Nnane, Damani 2001). Trimetyloamina jest szybciej eliminowana z krwi niż tlenek trimetyloaminy.

Stwierdzono, że w wyniku jednorazowego podania *per os* chlorowodoru trimetyloaminy w dawce 15 mg/kg mc. różnym szczepom szczurów w moczu zostało wydalone 80 ÷ 86% dawki, natomiast 4 ÷ 6% dawki w kale w ciągu 24 h. Mocz zawierał: 50% trimetyloaminy, 45% tlenu trimetyloaminy oraz 3% DMA. Kał zawierał głównie trimetyloaminę oraz śladowe ilości tlenu trimetyloaminy (Al-Waiz i Mitchell 1991; SCOEL 2017).

### Metabolizm i wydalanie

Na podstawie wyników badań na ludziach wykazano, że N-oksydacja jest główną drogą metabolizmu trimetyloaminy (TMA).

Czterem ochotnikom podano doustnie 485 mg chlorowodoru trimetyloaminy (300 mg TMA, około 4,2 mg/kg mc.). Tydzień później tym samym ochotnikom podano 970 mg chlorowodoru trimetyloaminy (600 mg TMA, około 8,4 mg/kg mc.). Nie opisano skutków spożycia trimetyloaminy przez ochotników. Po podaniu 300 mg trimetyloaminy obserwowano znaczący 11-krotny wzrost stężenia trimetyloaminy i 10-krotny wzrost stężenia tlenu trimetyloaminy w moczu. Stężenie DMA w moczu było 1,3 razy większe niż przed podaniem, a po podaniu 600 mg trimetyloaminy prawie 2-krotnie (1,8) większe. Stwierdzono, że N-oksydacja trimetyloaminy jest główną drogą metabolizmu u ludzi, natomiast N-demetylacja może mieć znaczenie tylko w przypadku dużych dawek trimetyloaminy. Związek pod wpływem enzymu mikrosomalnego monooksygenazy flawinowej 3 (FMO3) utlenia się do tlenu trimetyloaminy (Al-Waiz i in. 1987; Cashman i in. 2003; DFG 2004; HSDB 2017, SCOEL 2017; ACGIH 2013).

Stężenie izoenzymu FMO3 podlega polimorfizmowi genetycznemu. Niedobór izoenzymu FMO3 występuje przy zaburzeniu metabolicznym zwanym trimetyloaminuria (zespół odoru rybnego) dziedziczonym autosomalnie recesywnie. Nadmiar trimetyloaminy, która nie uległa N-oksydacji, jest wydalana z moczem oraz w wydychanym powietrzu, co powoduje powstanie silnego odoru przypominającego zapach gnijących ryb (Mitchell, Smith 2001). Czas biologicznego półtrwania leków u pacjentów z tri-

metyleoaminurią może być wydłużony. Nieprawidłowy metabolizm triamin, powodujący nieprzyjemny zapach u pacjentów z trimetyloaminurią, może przyczyniać się do rozwoju depresji (Phillips, Shephard 2007).

Ochotnikom (5 mężczyzn) podano doustnie 300 lub 600 mg trimetyloaminy oraz 25 mg dimetyloaminy (DMEA) raz na tydzień przez 6 tygodni. Po podaniu związku w ilości 300 mg obserwowano wzrost średniego stężenia tlenu trimetyloaminy w osoczu do 14,3 mg/l, natomiast po podaniu 600 mg trimetyloaminy – do 22,2 mg/l. Po podaniu 300 mg trimetyloaminy stwierdzono wzrost do 3,1 mg związku oraz 341 mg tlenu trimetyloaminy w moczu. Po podaniu 600 mg trimetyloaminy stwierdzono wzrost do 23,1 mg trimetyloaminy i 646,5 mg tlenu trimetyloaminy w moczu. Wyniki badań wskazywały na wyraźny skutek pierwszego przejścia (DFG 2004; Lundh i in. 1995).

W badaniach w warunkach in vitro i in vivo wykazano konwersję DMA do N-nitrozodimetyloaminy w ludzkim soku żołądkowym w obecności azotynów (Choi i in. 2002; Zeisel i in. 1988). Mimo, że endogenna demetylacja trimetyloaminy do dimetyloaminy (DMA) jest niewielka, obecnie nie można ocenić ryzyka związanego z opisanym powyżej mechanizmem, ze względu na występowanie wielu źródeł narażenia na azotyny (spożywanie np. warzyw czy owoców), (Choi i in. 2002).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Silne działanie drażniące trimetyloaminy (TMA) jest związane z jej zasadowością (pKa wynosi 9,8). Trimetyloamina stymuluje zakończenia nerwu trójdzielnego w wyniku czego powstają objawy podraż-

nienia twarzy oraz oczu. Ponadto trimetyloamina powoduje uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych (SCOEL 2017).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Narażenie pracowników na różne aminy (w tym na trimetyloaminę) powodowało u pracowników zaburzenia widzenia (niebieski obraz, efekt halo). Pracownicy byli narażeni na aminy o stężeniach, które nie powodowały dyskomfortu lub niedysponowanie pracowników w ciągu kilku godzin narażenia. Objawy te wynikają prawdopodobnie z działania innych

amin trzeciorzędowych (tj. trietyloaminy oraz N,N-dimetyloetyloaminy), (AIHA 2005; Mellerio i in. 1966).

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji odnośnie działania łącznego trimetyloaminy (TMA).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Głównym skutkiem narażenia na trimetyloaminę (TMA) drogą inhalacyjną u ludzi i zwierząt jest działanie drażniące na: oczy, skórę i układ oddechowy. Próg zapachowy trimetyloaminy wynosi  $0,5 \div 1,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (AIHA 2005). Próg działania drażniącego trimetyloaminy u ludzi narażonych jednorazowo został ustalony na  $1481 \text{ mg}/\text{m}^3$  (mediana), (Van Thriel i in. 2006).

Eksperti AIHA (2005) za wartość NOAEC dla działania drażniącego przyjęli stężenie trimetyloaminy wynoszące  $19,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ . U pracowników narażonych na trimetyloaminę o stężeniu  $48,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  i większym obserwowano umiarkowane skutki działania drażniącego na górne drogi oddechowe. Na podstawie innych doniesień po przeprowadzeniu badań lekarskich pracowników narażonych na trimetyloaminę o stężeniu mniejszym od  $12,1 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $0,24 \div 19,36 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) nie stwierdzono szkodliwych skutków narażenia na związek.

U ochotników, którym podawano *per os* trimetyloaminę w dawce 300 lub 600 mg (co odpowiadało dawce  $4,3 \text{ mg}/\text{kg}$  mc. lub  $8,5 \text{ mg}/\text{kg}$  mc.) obserwowano: ból brzucha, wymioty, biegunkę oraz pobudzenie nerwowe (Lewin 1929). W innym badaniu narażenie na trimetyloaminę w dawce  $15 \text{ mg}/\text{kg}$  mc. wywoływało nudności. Wartość NOAEL w tym badaniu ustalono na poziomie  $2,5 \text{ mg}/\text{kg}$  mc. (Calvert 1973; SCOEL 2017). W wyniku jednorazowego lub powtarzanego podania *per os* ochotnikom do 2 300 mg chlorowodoru trimetyloaminy (około  $20 \text{ mg}/\text{kg}$  mc. TMA) nie obserwowano szkodliwych skutków działania związku. Przy większych dawkach zgłaszano nieprzyjemny rybi zapach wydychanego powietrza, potu oraz moczu (ACGIH 2004; BIBRA 1993, SCOEL 2017).

Wyznaczona wartość  $\text{RD}_{50}$  dla trimetyloaminy w teście przeprowadzonym na samcach myszy Swiss OF1 wynosiła  $146 \text{ mg}/\text{m}^3$  (Gagnaire i in. 1989).

W wyniku podania trimetyloaminy *per os* psom w dawce 100 lub 200 mg TMA/kg mc. u zwierząt obserwowano: brak łaknienia, ślinienie się, hipotermię i przyspieszoną akcję serca. U psów podanie trimetyloaminy w dawce  $1\,000 \text{ mg}/\text{kg}$  mc. spowodowało wymioty i biegunkę (BIBRA 1993; SCOEL 2017). U świń, którym podawano drogą pokarmową trimetyloaminę w dawce  $1\,000 \text{ mg}/\text{kg}$  mc. obserwowano: wymioty, brak łaknienia, paraliż i w konsekwencji padnięcie zwierząt w ciągu 48 h (ACGIH 2013; Kunnemann 1928).

W badaniu inhalacyjnym na szczurach narażanych na trimetyloaminę o stężeniach:  $183,75$ ;  $612,5$  lub  $1837,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ , przez 2 tygodnie stwierdzono podrażnienie błony śluzowej nosa, charakteryzujące się obrzękiem błony śluzowej, przekrwieniem, występowaniem wydzieliny zapalnej oraz zmianami zwyrodnieniowymi w nabłonku. Objawy te nasilały się wraz ze zwiększeniem stężenia. Nasilenie zmian powstałych w wyniku narażenia na związek o stężeniu  $183,75 \text{ mg}/\text{m}^3$  było minimalne, a zmiany te były odwracalne. Stężenie to zaproponowano przyjmując jako wartość NOAEL dla działania miejscowego związku na układ oddechowy. Natomiast zmiany stwierdzone u zwierząt narażonych na trimetyloaminę o stężeniu  $1837,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  określono jako ostre. U szczurów narażonych na trimetyloaminę o stężeniu  $612,5$  lub  $1837,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  objawy utrzymywały się do końca okresu obserwacji (2 tygodnie po zakończeniu narażenia). W wyniku narażenia zwierząt na trimetyloaminę o stężeniu  $612,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  obserwowano spadek masy ciała oraz wzrost masy płuc, we krwi wykazano wzrost liczby erytrocytów zależny od stężenia. U szczurów narażonych na trimetyloaminę o stężeniu  $1837,5 \text{ mg}/\text{m}^3$  obserwowano: spadek masy ciała oraz wzrost masy płuc, zmniejszenie masy nerek, rozedmę płuc o niewielkim nasileniu oraz zmiany zapalne i martwicze tchawicy. Stwierdzono, że zmiany te były przejściowe. Ponadto w grupie tej obserwowano: wzrost liczby erytrocytów zależny od stężenia, zwiększenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, wzrost stężenia azotu mocznikowego, protein i kreatyniny w surowicy. W badaniu tym nie określono wartości NOAEL, natomiast stwierdzono, że zmiany wynikające z działania drażniącego trimetyloaminy były minimalne i odwracalne (Kinney i in. 1990; SCOEL 2017).

W innym badaniu szczury narażano inhalacyjnie na pary trimetyloaminy o stężeniu 75 lub  $25 \text{ mg}/\text{m}^3$  przez 7 miesięcy. W trakcie pierwszego miesiąca narażenia u zwierząt (z obu narażanych grup) obserwowano biegunkę trwającą  $2 \div 3$  h każdorazowo po rozpoczęciu narażenia. W okresie  $3 \div 4$  tygodni od rozpoczęcia narażenia stwierdzono, że zwierzęta (w obu narażanych grupach) były pobudzone i agresywne. W grupie narażonej na trimetyloaminę o stężeniu  $75 \text{ mg}/\text{m}^3$  obserwowano we krwi od 4. miesiąca narażenia zmniejszenie liczby leukocytów i zwiększenie liczby neutrofilii, które utrzymywały się do zakończenia narażenia. Na podstawie wyni-

ków badań patomorfologicznych przeprowadzonych po zakończeniu narażenia u zwierząt stwierdzono: odoskrzelowe zapalenie płuc, krwotoki, uszkodzenie przegrody międzypęcherzykowej w płucach oraz pojedyncze krwotoki w: wątrobie, nerkach i śledzionie. Podobne, ale mniej nasilone zmiany obserwowano u zwierząt narażonych na trimetyloaminę o stężeniu  $25 \text{ mg/m}^3$  (Rotenberg, Mashbits 1967; SCOEL 2017).

### Najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) w środowisku pracy

Wartości normatywów higienicznych trimetyloaminy przyjęte w różnych państwach przedstawiono w tabeli 5. W większości państw, podobnie jak do tej pory w Polsce, obowiązuje wartość dopuszczalna trimetyloaminy dla 8-godzinnego dnia pracy wynosząca  $12 \text{ mg/m}^3$ , natomiast dopuszczalne stężenie chwilowe –  $24 \text{ mg/m}^3$ . W Polsce dotychczasowe wartości NDS i NDSch zostały ustalone na podstawie wartości LOAEC, ustalonej w badaniach na ochotnikach, na poziomie  $48 \text{ mg/m}^3$  dla działania drażniącego związku na: oczy, nos i gardło. Normatyw oznakowano literą „I” (substancja o działaniu drażniącym), (Kupczewska-Dobecka, Czerczak 2002; Rozporządzenie... 2018).

Ekspert ACGIH przyjęli za normatyw higieniczny związku stężenie  $12 \text{ mg/m}^3$  jako TWA na podstawie działania drażniącego związku na: oczy, skórę i górne drogi oddechowe u ludzi oraz zwierząt. Wartość chwilową STEL na poziomie  $36 \text{ mg/m}^3$  przyjęto przez analogię do metyloaminy – w wyniku narażenia na ten związek o stężeniu  $48 \text{ mg/m}^3$  lub większym obserwowano u ludzi skutki działania drażniącego. Ekspert ACGIH zaznaczają, że praca w narażeniu na trimetyloaminę o stężeniu równym przyjętemu normatywowi może być niemożliwa ze względu na nieprzyjemny zapach związku, który jest odczuwany już przy stężeniu mniejszym niż  $2,41 \text{ mg/m}^3$  (ACGIH 2013).

Ekspert DFG ustalili normatyw higieniczny MAC dla trimetyloaminy na poziomie  $4,9 \text{ mg/m}^3$  oraz jako wartość chwilową (STEL) stężenie  $12 \text{ mg/m}^3$ . Ekspert wzięli pod uwagę działanie drażniące trimetyloaminy oraz działanie innych amin trzeciorzędowych (trietyloaminy, N,N-dimetyloetyloaminy, cykloheksyloaminy), (DFG 2004; 2018). Trimetyloaminę oznakowano literą „C” oznaczającą brak obaw dotyczących toksycznego działania substancji na zarodek i płód, o ile są przestrzegane wartości MAK i BAT (DFG 2007; 2018).

Ekspert SCOEL za skutek krytyczny przyjęli uciążliwość zapachową trimetyloaminy oraz jej działanie drażniące. W celu ustalenia wartości normatywu higienicznego wzięto pod uwagę wartość LOAEC, ustaloną na podstawie wyników 2-tygodniowego badania na szczurach, wynoszącą  $183,75 \text{ mg/m}^3$ . Skutkiem krytycznym było działanie drażniące w jamie nosowej (Kinney i in. 1990). Ponadto ekspert SCOEL ustalili wartość LOAEC dla ludzi na poziomie  $48 \text{ mg/m}^3$  dla działania drażniącego na oczy oraz błony śluzowe nosa i gardła (na podstawie umiarkowanego działania drażniącego). U pracowników narażonych na trimetyloaminę o stężeniu mniejszym niż  $12,25 \text{ mg/m}^3$  nie obserwowano żadnych skutków działania toksycznego związku (AIHA 2005). Ponadto na podstawie wartości  $RD_{50}$  oraz pracy Shaper i in. (1993) stwierdzono, że najczęściej stosowanym współczynnikiem modyfikacyjnym w celu ustalenia wartości OEL na podstawie wartości  $RD_{50}$  jest 0,03 (po zbadaniu korelacji między tymi wartościami dla 89 związków chemicznych). Ekspert SCOEL ustalili, że przy narażeniu na trimetyloaminę o stężeniu  $4,9 \text{ mg/m}^3$  działanie drażniące sensoryczne u ludzi będzie pomijalne (SCOEL 2017).

Na podstawie wszystkich powyższych wyników badań ekspert SCOEL zaproponowali stężenie  $4,9 \text{ mg/m}^3$  jako wartość OEL dla trimetyloaminy w celu uniknięcia szkodliwych skutków działania związku na drogi oddechowe oraz działania drażniącego sensorycznego. Stwierdzono, że stężenie to będzie zabezpieczało również przed działaniem układowym trimetyloaminy (obserwowanym u zwierząt w przypadku narażenia na większe stężenia). W celu uniknięcia „uciążliwości zapachowej” i aby zabezpieczyć przed działaniem drażniącym trimetyloaminy w SCOEL zalecono wartość chwilową STEL na poziomie  $12,5 \text{ mg/m}^3$  (SCOEL 2017; projekt dyrektywy ustalającej 5. wykaz dopuszczalnych wskaźnikowych wartości narażenia zawodowego).

Ekspert AIHA (2005) w celu zabezpieczenia przed: działaniem drażniącym trimetyloaminy, możliwymi zaburzeniami widzenia oraz nieprzyjemnym zapachem, zaproponowali przyjęcie wartości WEEL na poziomie  $2,45 \text{ mg/m}^3$ .

**Tabela 5.**  
**Wartości dopuszczalne stężeń trimetyloaminy (TMA) w powietrzu środowiska pracy przyjęte w różnych państwach** (ACGIH 2017; DFG 2018; GESTIS 2017; Rozporządzenie... 2018; SCOEL 2017)

Państwo	Normatyw higieniczny		Uwagi
	NDS, mg/m <sup>3</sup>	NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	
Belgia	12	37	–
Dania	12	24	–
Finlandia	12	37	–
Francja	-	25	–
Hiszpania	12	37	–
Niemcy (DFG)	4,9	12	C
Szwajcaria	4,9	9,8	–
Polska (2002)	12	24	I
UE (SCOEL/REC/179) projekt dyrektywy ustalającej 5. wykaz wskaźnikowych wartości dopuszczalnych	4,9	12,5	–
USA:			
– ACGIH (2013)	12	36	–
– NIOSH	24	36	–

Objaśnienia:

I (Polska) – substancja o działaniu drażniącym.

C (Niemcy) – brak obaw dotyczących toksycznego działania substancji na zarodek i płód (o ile są przestrzegane wartości MAK i BAT).

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Wartość LOAEC dla działania drażniącego trimetyloaminy na: oczy, nos i gardło u ludzi ustalono na poziomie 48 mg/m<sup>3</sup>. Nie obserwowano skutków działania toksycznego związku poniżej stężenia 12,1 mg/m<sup>3</sup> (AIHA 2005). Wyznaczona w badaniu na myszach Swiss OF1 wartość RD<sub>50</sub> dla trimetyloaminy wynosiła 147,62 mg/m<sup>3</sup>. Stosując współczynnik 0,03 (w celu ustalenia wartości NDS na podstawie wartości RD<sub>50</sub>) zaproponowano wartość NDS trimetyloaminy na poziomie 4,84 mg/m<sup>3</sup> (Shaper i in. 1993). Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia substancji, ustalana na podstawie ostrego działania drażniącego trimetyloaminy, powinna się mieścić w granicach 0,01 ÷ 0,1 wartości RD<sub>50</sub>, tj. 1,48 ÷ 14,8 mg/m<sup>3</sup>.

Ze względu na przyjęcie przez ekspertów SCOEL nowej zalecanej wartości OEL dla trimetyloaminy na poziomie 4,9 mg/m<sup>3</sup>, zaproponowano mniejszą dotychczas obowiązującą w Polsce wartość NDS trimetyloaminy z 12 mg/m<sup>3</sup> do 4,9 mg/m<sup>3</sup>. Wartość ta powinna zapobiegać skutkom zdrowotnym działania związku zarówno miejscowym, jak i układowym.

Z uwagi na działanie drażniące trimetyloaminy na drogi oddechowe zgodnie z przyjętą metodyką ustalania wartości NDSCh powinna ona wynosić 14,7 mg/m<sup>3</sup> (3 · NDS). Jednak ze względu na przyjęcie przez ekspertów SCOEL wartości STEL wynoszącej 12,5 mg/m<sup>3</sup> zaproponowano zmniejszenie obecnie obowiązującej wartości NDSCh trimetyloaminy z 24 mg/m<sup>3</sup> do 12,5 mg/m<sup>3</sup>. Ze względu na klasyfikację roztworów trimetyloaminy do substancji drażniących zalecono oznakowanie normatywu literą „I” (substancja o działaniu drażniącym). Nie znaleziono dowodów na działanie uczulające trimetyloaminy. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym.

## PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2013). Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. Trimethylamine [komputerowa baza danych 2017].
- ACGIH (2017). Guide to occupational exposure values. Cincinnati.
- AIHA, American Industrial Hygiene Association (2005). Trimethylamine. [In:] Workplace Environmental Exposure Level (WEEL) Guide. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA.
- Al-Waiz M., Mitchell S.C., Idle J.R., Smith R.L.* (1987). The relative importance of N-oxidation and N-demethylation in the metabolism of trimethylamine in man. *Toxicology* 43, 117–121.
- Al-Waiz M., Mitchell S.C.* (1991). The fate of trimethylamine in the rat. *Drug. Metabol. Drug. Interact.* 9, 41–8 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Amoore J.E., Gumbmann M.R., Booth A.N., Gould D.H.* (1978). Synthetic flavors: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants. *Chemical Senses* 3, 307–317 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Amoore J.E., Hautala E.* (1983). Odor as an aid to chemical safety. Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3(6), 272–290 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Bain M.A., Fornasini G., Evans A.M. (2005). Trimethylamine: metabolic, pharmacokinetic and safety aspects. *Curr. Drug. Metab.* 6, 227–240 [cyt. za: SCOEL 2017].
- BASF A.G. (1979). Data Abteilung Toxikologie Unveroeffentlichte Untersuchung [cyt. za: SCOEL].
- BIBRA, The British Industrial Biological Research Association (1993). Toxicity profile trimethylamine and its hydrochloride. BIBRA Toxicology International, Great Britain [cyt. za: SCOEL 2017].
- Calvert G.D.* (1973). Trimethylaminuria and inherited Noonan's syndrome. *Lancet* I, 320–321 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Cashman J.R., Camp K., Fakharzadeh S.S., Fennessey P.V., Hines R.N., Mamer O.A., Mitchell S.C., Nguyen G.P., Schlenk D., Smith R.L., Tjoa S.S., Williams D.E., Yannicelli S. (2003). Biochemical and clinical aspects of the human flavin-containing monooxygenase form 3 (FMO3) related to trimethylaminuria. *Drug. Metab. Dispos.* 28 (2), 169–73 [cyt. za: DFG 2004].
- Choi S.Y., Chung M.J., Sung N.J.* (2002). Volatile N-nitrosamine inhibition after intake Korean green tea and Maesil (*Prunus mume* SIEB. et ZACC.) extracts with an aminerich diet in subjects ingesting nitrate. *Food Chem. Toxicol.* 40, 949–957 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Dechezlepretre S., Portet R., Cheymol J.* (1967). Comparative toxicity of trimethylamine (TMA), of its oxide trimethylaminooxide (TMAO), and of their combination [w języku francuskim]. *Med. Pharmacol. Exp. Int. J. Exp. Med.* 1967, 16(6), 529–35 [cyt. za: ACGIH 2013].
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2004). MAK value documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2007). MAK value documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2016). MAK Value Documentation [w języku niemieckim]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2018). MAK and BAT values.
- Dow Chemical Company (1977). Dow Chemical Industrial Hygiene Guide [cyt. za: AIHA 2005].
- Dupont Company (2005). Lab Reports HL-709-82, HL-763-92 [cyt. za: AIHA 2005].
- ECHA, European Chemical Agency (2017). Information on registered substances. Dataset on trimethylamine (CAS Number 75-50-3), joint submission, first publication 02.03.2011, last modification 28.10.2014 [dostęp: <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/14936/1>].
- Fluhr J.W., Kelterer D., Fuchs S., Kaatz M., Grieshaber R., Kleesz P., Elsner P.* (2005). Additive impairment of the barrier function and irritation by biogenic amines and sodium lauryl sulphate: a controlled in vivo tandem irritation study. *Skin Pharmacol. Physiol.* 18, 88–97.
- Friemann W., Overhoff W., Wolter J.R.* (1959). Eye diseases in the fishing industry. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.* 17, 1–56, cited in Henschler 1983 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Gagnaire F., Azim S., Bonnet P., Simon P., Guenier J.P., de Ceaurriz J.* (1989). Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J. Appl. Toxicol.* 9, 301–304.
- GESTIS (2017). International Limit Values. IFA Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung [dostęp: 15.09.2017; <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>].
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2015). Dane według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy.



- Guest I., Varma D.R. (1991). Developmental toxicity of methylamines in mice. *J. Toxicol. Environ.*
- Guest I., Varma D.R. (1993). Selective growth inhibition of the male progeny of mice treated with trimethylamine during pregnancy. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 71, 185–187 [cyt. za: DFG 2004].
- HSDB (2017). Hazardous Substance Data Bank [komputerowa baza danych].
- JCIPC, Japanese Chemicals Investigation Promoting Council (2002). Chemical toxicity database Hatano Research Institute. Food and Drug Safety Center 729–5 Ochiai, Hadano-shi, Kanagawa, 257-0025, Japan [dostęp: [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/file/file75-50-3.html](http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file75-50-3.html)].
- Kenyon S., Carmichael P.L., Khalaque S., Panchal S., Waring R., Harris R., Smith R.L., Mitchell S.C. (2004). The passage of trimethylamine across rat and human skin. *Food Chem. Toxicol.* 42, 1619–1628.
- Kinney L.A., Burgess B.A., Chen H.C., Kennedy G.L. (1990). Inhalation toxicology of trimethylamine (trimetyloamina). *Inhal. Toxicol.* 2, 41–51 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Koch F., Mehlhorn G., Kliche R., Lang R. (1980). *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss. Reihe* 29: 463 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Kunemann O. (1928). Intoxication by means of several secondary amines (methylamine, amylamine, dimethylamine, nd trimethylamine) as septic poison. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 36:79-81 [cyt. za: ACGIH 2013].
- Kupczewska-Dobecka M., Czerczak S. (2002). Trimetyloamina. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 1(31), 137–154.
- Leonardos G., Kendall D., Barnard N. (1969). Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals journal of the air pollution control association vol. 19, no. 2.
- Lewin L. (1929). *Gifte und Vergiftungen*. Georg Stilke-Verlag Berlin 477 [cyt. za: SCOEL].
- Lundh T., Akesson B., Skerfving S. (1995). Effect of dietary intake of trimethylamine on human metabolism of the industrial catalyst dimethylethylamine. *Occup. Environ. Med.* 52, 478–383 [cyt. za: DFG 2004].
- Melleri J., Weale R.A. (1966). Hazy vision in amine plant operatives. *British J. Indust. Med.* 23, 153 [cyt. za: AIHA 2005].
- Mitchell S.C., Smith R.L. (2001). Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug. Metab. Dispos.* 29, 517–521.
- Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B., Zeiger E. (1986). Salmonella mutagenicity tests: results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8(7), 1–119.
- MHLW, Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (2003). Trimethylamine [cyt. za: DFG 2004; <http://www.wdb.mhlw.go.jp/ginc/dbfile1/file/file75-50-3.html>].
- Nnane I.P., Damani L.A. (2001). Pharmacokinetics of trimethylamine in rats, including the effects of a synthetic diet. *Xenobiotica* 31(10), 749–55.
- Ohshima H., Kawabata T. (1979). IARC Mechanism of N-nitrosodimethylamine formation from trimethylamine and trimethylaminoxide. *Sci. Publ.* 1978; (19), 143–53 [cyt. za: ACGIH 2013].
- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (1963). [cyt. za: AIHA 2005].
- Phillips I.R., Shephard E.A. (2007). Primary Trimethylaminuria GeneReviews® [dostęp: 15.09.2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1103/>].
- Rotenberg Y.S., Mashbits F.D. (1967). On the toxic action of trimethylamine at low concentrations. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniia* 11, 26–30 [cyt. za: SCOEL 2017].
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12.06.2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy. *DzU* 2018, poz. 1286.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwanego rozporządzeniem GHS). *Dz.Urz. UE* z dnia 31.12.2008 r., L 353.
- Shaper M. (1993). Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54(9), 488–544.
- Scanlan R.A., Lohsen S.M., Bills D.D., Libbey L.M. (1974). Formation of dimethylnitrosamine from dimethylamine and trimethylamine at elevated temperatures. *J. Agric. Food Chem.* 22, 149–150 [cyt. za: ACGIH 2013].
- SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure (2017). Recommendation from scientific committee on occupational exposure limits for trimethylamine [SCOEL/REC/179].
- US EPA (2008a). Non-confidential production volume information submitted by companies for chemicals under the 1986-2002 Inventory Update Rule (IUR). Methanamine, N,N-dimethyl (75-50-3). Available from as of March 5, 2008 [http://www.epa.gov/oppt/iur/tools/data/2002-vol.html].

US EPA (2008b). Acute exposure guideline levels (AEGLS) for trimethylamine (CAS Reg. No. 75-50-3). INTERIM: 06/2008 [dostęp: [https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/trimethylamine\\_interim\\_orl\\_jun\\_2008c.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/trimethylamine_interim_orl_jun_2008c.pdf)].

*Van Thriel C., Schäper M., Kiesswetter E., Kleinbeck S., Juran S., Blaszkewicz M., Fricke H.H., Altmann L., Berresheim H., Brüning T.* (2006). From chemosensory thresholds to whole body exposures-experimental

approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 79, 308–321 [cyt. za: SCOEL 2017].

*Zeisel S.H., da Costa K.A., LaMont J.T.* (1988). Mono-, di- and trimethylamine in human gastric fluid: potential substrates for nitrosodimethylamine formation. *Carcinogenesis* 9, 179–181 [cyt. za: SCOEL 2017].

# ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA TRIMETYLOAMINĘ

*dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA*

*e-mail: [martaz@imp.lodz.pl](mailto:martaz@imp.lodz.pl)*

*Instytut Medycyny Pracy*

*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*

*91-348 Łódź*

*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

## **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: drogi oddechowe, spojówki i skórę, w zależności od wskazań konsultacja okulistyczna.

Badania pomocnicze: spirometria spoczynkowa.

## **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: drogi oddechowe, spojówki i skórę, w zależności od wskazań konsultacja okulistyczna.

Badania pomocnicze: spirometria spoczynkowa.

Częstotliwość badań okresowych: co 24 miesiące.

## **U w a g a**

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

## **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: drogi oddechowe, spojówki i skórę, w zależności od wskazań konsultacja okulistyczna.

Badania pomocnicze: spirometria spoczynkowa.

## **Narządy (układy) krytyczne**

Narządami krytycznymi podczas pracy w narażeniu na trimetyloaminę są: drogi oddechowe, skóra i spojówki.

## **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na trimetyloaminę są:

- ciężka astma oskrzelowa
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu.

## **U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie drażniące na: drogi oddechowe, skórę i oczy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób i dolegliwości ze strony: układu oddechowego, skóry i narządu wzroku.

