

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for trietylentetramin (TETA)

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

Forord

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

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

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

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

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

Innholdsfortegnelse

1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Nåværende administrativ norm	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	5
4. Toksikologiske data og helseeffekter	6
4.1 Toksikokinetikk.....	6
4.2 Toksikodynamikk.....	6
Studier på mennesker	6
4.2.1 Irritativ og sensibiliserende effekt.....	6
Undersøkelser på dyr.....	7
4.2.2 Akutt toksisitet	7
4.2.3 Hudeksponering	8
4.2.4 Inhaleringsforsøk.....	8
4.2.5 Oral eksponering	8
4.2.6 Sensibiliserende effekt	9
4.2.7 Gentoksisk effekt.....	9
4.2.8 Kreftfremkallende effekt	10
4.2.9 Reproduksjonsskadelig effekt	10
4.3 Vurdering	11
5. Bruk og eksponering	12
5.1 Data fra Produktregisteret	12
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter	13
5.3 Prøvetakings- og analysemetode.....	13
6. Vurdering	13
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	14
8. Ny administrativ norm	14
9. Referanser.....	15

1. Stoffets identitet

Navn:	trietylentetramin
Cas-nr:	112-24-3
EINECS-nr:	203-950-6
Synonymer:	TETA, 1,4,7,10-Tetraazadecan, Trien, trientine, N,N-bis(2-aminoethyl)-1,2-diaminoethane, 3,6-diazaoctane-1,8-diamine.

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

I Norge er det ikke fastsatt administrativ norm for trietylentetramin.

2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2002 ¹	ikke fastsatt	
Sverige	AFS 2000:3 ²	8 t: 1 ppm, 6 mg/m ³ Kortidsverdi: 2 ppm, 12 mg/m ³ S	S: sensibiliserende
Finland	HTP – värden 2002	ikke fastsatt	
Storbritannia	EH40/2002	ikke fastsatt	
Nederland	Dutch OEL-list 2004 ³	ikke fastsatt	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (September 2003) ⁴	ikke fastsatt	
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2003)	ikke fastsatt	
EU		ikke fastsatt	
NIOSH, USA	NIOSH Pocket Guideto Chemical Hazards ⁵	ikke fastsatt	
OSHA, USA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	ikke fastsatt	
ACGIH, USA	ACGIH [®] 2004 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs [®])	ikke fastsatt	

Tabell 2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

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

²http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf

³http://www.ser.nl/overdeser/default.asp?desc=mac_waarden_cas

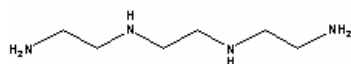
⁴<http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

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

3. Fysikalske og kjemiske data

Kapittel 3 og 4 er basert på søk og gjennomgang av publiserte og relevante studier på trietylentetramin, i dokumentet kalt TETA.

Cas-nr:	112-24-3
EINECS-nr:	203-950-6
Synonymer:	3,6-diazaoktan-1,8-diamin, TETA, N,N'-bis(2-aminoetyl)-etylendiamin
Molekylformel:	C ₆ H ₁₈ N ₄
Strukturformel:	H ₂ NCH ₂ CH ₂ -NHCH ₂ CH ₂ NH-CH ₂ CH ₂ NH ₂



Molekylvekt:	146,24
Damptrykk ved 20 °C:	0,013 hPa
Tetthet ved 20 °C:	0,98 g/cm ³
Kokepunkt:	267 °C
Smeltepunkt:	12 °C
Fysisk tilstand:	flytende væske med sterk, ammoniakklignende lukt. Gul farge, hygroskopisk
Flammepunkt:	143 °C
Løselighet i vann ved 20 °C:	fullstendig
PH-verdi (10 g/l):	10,7
Dissosiasjonskonstant ved 20 °C i 0,1 M KCl:	pK _{a1} = 3,32 pK _{a2} = 6,67 pK _{a3} = 9,20 pK _{a4} = 9,92
Omregningsfaktor:	1 mg/m ³ = 0,167 ppm, 1 ppm = 5,98 mg/m ³

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

Det finnes få publiserte data på TETAs toksikokinetikk. Det har vært rapportert [1, sitert i 2] at 6-18 % av oralt administrert ¹⁴C-TETA tas opp gjennom rottetarm, for deretter å distribueres til nyre, lever og andre organene.

I en studie av Kodama og medarbeidere [2] fikk en forsøksperson administrert (oralt) TETA-dihydroklorid (TETA-2HCl). HPLC-analyse av urinen viste to hovedtopper, hvorav den første ble identifisert som TETA og den andre toppen ble antatt å være en ukjent TETA-metabolitt. Metabolitten ble isolert og analysert med FAB-MS og H-NMR-spektroskopi og ut fra analyse-resultatene ble det konkludert med at metabolitten var 1-N-acetyltrietylentetramin. I andre del av studien inntok tre forsøkspersoner TETA-2HCl tilsvarende 4,56 mmol TETA. I løpet av de første to timene og videre opp til fire timer ble det skilt ut henholdsvis 18,3 og 19 µmol umetabolisert TETA i urinen. Etter fire timer avtok utskillelsen av TETA og etter 10 timer ble det ikke funnet TETA i urinen. Metabolitten som ble antatt å være 1-N-acetyltrietylentetramin, ble funnet i alle prøvene som ble tatt etter administrasjon av TETA-2HCl i urin. Den totale mengde TETA og 1-N-acetyltrietylentetramin som ble skilt ut gjennom urinen under prøvetakingsperioden på 26 timer var henholdsvis 1 og 8 % av administrert dose.

Med unntak av studien av Kodoma *et al.* fant vi ikke data på verken distribusjon, metabolisme eller utskillelse av TETA. Generelt deaminerer monoamin oksidase (MAO) primære, sekundære og tertiære aminer ved oksidasjon [se 3]. MAO er imidlertid bare involvert i metabolismen av alifatiske aminer i begrenset grad. Mikrosomale enzymer er ansvarlige for flere aminbiotransformasjoner, og mikrosomal versus mitokondriell substrat-affinitet avhenger av aminets struktur og fettløselighet. TETA brytes ned til aldehyd som igjen kan brytes ned til CO₂ og H₂O.

4.2 Toksikodynamikk

Studier på mennesker

Med unntak av studier hvor TETAs sensibiliserende effekt har vært undersøkt (beskrevet nedenfor) ble det kun funnet studier som har vært gjort på mennesker med Wilsons sykdom. Denne pasientgruppen har en forstyrrelse i kobberstoffskifte og har derfor ikke normal evne til å håndtere tilført kobber. Siden det antas at en viktig faktor bak TETAs toksiske effekt er kobbermangel (se senere) og at denne pasientgruppen ikke er representativ for friske arbeidstakere, er det ikke lagt særlig vekt på disse studiene.

4.2.1 Irritativ og sensibiliserende effekt

De fleste publiserte studier som beskriver effekter av TETA etter arbeidsrelatert eksponering omhandler hudirritasjon og/eller sensibiliserende effekt på hud etter kontakt med produkter

som inneholder TETA, særlig epoksyresiner [se 4]. Positiv reaksjon på TETA i lappetester på arbeidstakere med kontaktdermatitt har vært rapportert i flere studier [5,6,7,8,9]. TETA av teknisk kvalitet inneholder imidlertid også andre polyaminer som også kan ha en sensibiliserende effekt [se 10]. Det har også vært rapportert om negative resultater. I en studie ga TETA, som 39 andre mistenkte allergener, negativ respons på en lappetest gjort på 31 mannlige, frivillige forsøkspersoner uten allergisk historie [11].

Det har vært rapportert om en høyere risiko for astma bronkiale og kroniske luftveislidelser hos arbeidstakere eksponert for alifatiske polyaminer, deriblant TETA [12,13]. Fawcett og medarbeidere [12] gjennomførte inhalasjonstester på seks arbeidere med diagnosen arbeidsrelatert astma og en med kronisk bronkitt. Eksponeringen under testingen skulle simulere arbeidstakernes eksponering på arbeidsplassen. En av arbeidstakerne fikk symptomer på astma etter eksponering for TETA. I en epidemiologisk studie [13] ble 12 arbeidstakere som var eksponert for alifatiske polyaminer ved en kjemisk fabrikk undersøkt mhp. luftveislidelser. Studien inkluderte en ekstern kontrollgruppe på 60 arbeidstakere fra to nærliggende fabrikker som enten var ueksponert eller lite eksponert for stoffer som sannsynlig kunne forårsake astma. Eksponeringsnivå var ikke oppgitt. Det ble rapportert om signifikant høyere prevalens av kronisk hoste (7/12), slim (9/12) og pipende pust (4/12) i eksponert gruppe sammenlignet med kontrollgruppe. Parametrene for lungefunksjon (FEV1, FVC og FEV1/FVC) var ikke signifikant forskjellig fra kontrollgruppen, men eksponerte hadde en signifikant høyere DV-PEFR% (daglig variasjon i maksimal ekspiratorisk luftstrømhastighet). Studien vurderes som svak, med et lavt antall arbeidstakere i eksponert gruppe. Arbeidstakerne var også utsatt for blandingseksponering, som andre polyaminer, xylen, toluen, isopropyl alkohol, etylacetat, NaOH og svovelsyre.

Tilgjengelige studier indikerer altså at TETA har en sensibiliserende effekt, men kvaliteten på studiene, sammen med at arbeidstakerne har vært eksponert for andre sensibiliserende stoffer, gjør at det ikke kan konkluderes med en sensibiliserende effekt ut fra de tilgjengelige humane studiene. Det har vært rapportert om krysssensibilisering [9,10,14], og det er mulig at den rapporterte positive reaksjonen på lappetester hos blant andre epoksyeksponerte arbeidere kan være en kryssreaksjon med antistoff induisert av andre aminer.

Undersøkelser på dyr

4.2.2 Akutt toksisitet

Resultater fra undersøkelser av TETAs akutte toksisitet, gjengitt i RTECS [15], tyder på at toksisiteten til TETA er høyere ved dermalt opptak enn ved oralt inntak. Det er ikke funnet LC₅₀-verdier for opptak ved inhalasjon.

Administrasjonsvei	Dose/konsentrasjon	Art
Oral	LD ₅₀ 2500 mg/kg	Rotte [15]
	LD ₅₀ 4340 mg/kg	Rotte [16]
	LD ₅₀ 1600 mg/kg	Mus [15]
	LD ₅₀ 5500 mg/kg	Kanin [15]
Hud	LD ₅₀ 805 mg/kg	Kanin [15]

Tabell 1 Oversikt over LD₅₀ verdier publisert i RTECS 2001 [15] og Smyth *et al* [16].

4.2.3 Hudeksponering

Tyl og medarbeidere [17] appliserte TETA (med okklusjon) på barbert hud til drektige kaniner (New Zealand White) på drektighetsdag 6 til 18, 6 timer per dag. TETA ble gitt løst i vann i doser på 0, 5, 50 eller 125 mg/kg/dag. Det ble rapportert om hudeffekter som nekrose, sprekker og avskalling under behandling, samt nekrose og ekchymosis (liten blødning i huden) etter avsluttet eksponering. Det ble også observert doserelatert økt insidens og alvorlighetsgrad av erytem og ødem. Effekten ved 5 mg TETA/kg kroppsvekt/dag var forbigående, mens effekten var betydelig og vedvarende ved 50 og 125 mg/kg kroppsvekt/dag.

Smyth og medarbeidere [16] har rapportert at dermal applikasjon av ufortynnet TETA på kaninhud (n = 5) ga nekrose og at 5 µl ufortynnet TETA applisert på kaninøyne (n=5) ga nekrose på 63 til 87 % av hornhinnens overflate.

4.2.4 Inhaleringsforsøk

Vi fant ikke publiserte studier hvor forsøksdyr har vært eksponert for TETA via inhalasjon. I en upublisert studie, referert i en rapport som oppsummerer TETAs toksiske effekter [se 4], rapporteres det at inhalasjon av TETA i aerosolform førte til irritasjon av slimhinner hos forsøksdyr (kanin, marsvin, rotter og mus).

4.2.5 Oral eksponering

I en studie [18] fikk F344-rotter av begge kjønn (n=5 dyr per dosegruppe og kjønn) TETA-2HCl oralt i doser på 0, 100, 350 eller 1200 mg/kg kroppsvekt/dag i 4 eller 8 uker (subakutt). Hannrotter som fikk 1200 mg/kg kroppsvekt/dag hadde høyere lungevekt, hypertrofi i bronkialt epitel og bronkoalveolær pneumonia. Hannrotter som fikk 350 eller 1200 mg/kg kroppsvekt/dag og alle eksponerte hunnrotter hadde submukøs akutt inflammasjon i magens kjertelregion. Det ble også rapportert om redusert matinntak og vektøkning, spedlemmethet og lutet kroppsholdning. Hos hannrotter administrert fra 100 mg/kg kroppsvekt/dag og begge kjønn administrert fra 350 mg/kg kroppsvekt/dag, økte utskillelsen av elektrolytter i urin.

I samme studie fikk 12 dyr per dosegruppe og kjønn 0, 50, 175 eller 600 mg TETA-2HCl /kg kroppsvekt/dag i 26 uker (kronisk). Det ble rapportert om en noe redusert vektøkning hos rotter i den høyest eksponerte gruppen. Blod og urinprøver viste liknende endringer som i den subakutte studien. Lavt Cu-nivå i plasma hos hannrotter som fikk 600 mg/kg kroppsvekt/dag, noe lavere Cu-konsentrasjon i lever i rotter som fikk 175 eller 600 mg/kg kroppsvekt/dag og høy konsentrasjon av Cu i urin i alle grupper tilskrives TETA-2HCl's farmakologiske virkemåte. Endringene var reversible. Histopatologiske undersøkelser viste en dose-relatert økt insidens og alvorlighetsgrad av fokal kronisk interstitiell pneumonitt med påfølgende fibrose av alveolerveggene hos hunnrotter administrert 175 mg/kg kroppsvekt/dag eller mer og hannrotter ved alle doser. Endringene var ikke reversible. Det ble ikke funnet signifikante patologiske endringer i mage. En hannrotte som fikk 175 mg/kg kroppsvekt/dag og tre hannrotter som fikk 600 mg/kg kroppsvekt/dag døde og det ble påvist lungeskader. Det ble

konkludert med en NOAEL på 50 mg/kg kroppsvekt/dag for hunnrotter, mens NOAEL for hannrotter lå lavere enn denne.

Greenman og medarbeidere [19] designet en studie for å kunne skille mellom symptomer på Cu-mangel og effekter av TETA-2HCl som ikke var relatert til Cu-mangelen. I studien fikk mus ($B_6C_3F_1$) og rotter (F344) administrert drikkevann inneholdende 0, 120, 600 eller 3000 ppm TETA-2HCl i 92 dager (subkronisk). Det ble benyttet 18 rotter og 20 mus per dosegruppe og kjønn. To av gruppene fikk en diett som inneholdt nok Cu, en kornbasert (NIH-31) og en med lavere nivå av metallene Cu, Zn, Cd, Fe og Ca (AIN-76A). Den tredje gruppen fikk også AIN-76A, men med svært lavt Cu-nivå (positiv kontroll). Vanninntaket og dermed beregnet inntak av TETA-2HCl varierte i de tre diettgruppene og mellom kjønn og dyreart. Sistnevnte diett ga symptomer på Cu-mangel hos rotter, som anemi, lever cytomegali, atrofi og nekrose i bukspyttkjertel, celleproliferasjon i milt, økt hjertevekt og udetekterbart nivå av Cu i plasma.

Hos rotter forårsaket AIN-76-diett sammen med eksponering for 600 og 3000 ppm TETA-2HCl (tilsvarende 53 og 270 mg TETA-2HCl/kg kroppsvekt/dag), redusert Cu-konsentrasjon i plasma hos rotter. Symptomer på Cu-mangel ble ikke induisert. Den eneste effekten som ble observert hos rotter som fikk NIH-31-dietten var redusert nivå av Cu i lever ved 3000 ppm (tilsvarende 276 mg TETA-2HCl/kg kroppsvekt/dag) hos begge kjønn. Det ble konkludert med at redusert Cu-konsentrasjon i lever er et mer følsomt mål for TETA-2HCl's Cu-utskillende effekt enn redusert nivå i plasma.

Mus som ble eksponert for 3000 ppm (tilsvarende 443 mg TETA-2HCl/kg kroppsvekt/dag) og som fikk AIN-76A-dietten viste økt frekvens av kronisk inflammasjon i lungens interstitium og fettinfiltrasjon i lever. Hannmus hadde også redusert kropps- og nyrevekt, celleproliferasjon i miltens bloddannende celler og redusert insidens av cytoplasmisk vakuolisering i nyre. Forfatterne mente at inflammasjonen i lungene var en respons på TETA, og ikke en respons på Cu-mangel.

4.2.6 Sensibiliserende effekt

Thorgeirsson [20] undersøkte den sensibiliserende effekten av flere epoksyresin-herdere på marsvin. Ren TETA var ikke tilgjengelig, så det ble i studien benyttet teknisk TETA. Intradermal og dermal applikasjon av 0,5 % TETA forårsaket sensibilisering i 80 % av tilfellene. Forsøkskaniner sensibilisert for ett av aminene viste kryssreaksjon med andre aminer. I studien hadde særlig de cycloalifatiske polyaminene en potent sensibiliserende effekt, noe som er av relevans siden teknisk TETA kan inneholde forurensing av sykliske polyaminer.

Sensibiliserende effekt av fire polyaminer ekstrahert fra teknisk TETA (TETA, tris(2-aminoetyl)amin, N,N'-bis(2-aminoetyl)piperazin og N-(2-piperazin-1-yletyl)etylendiamin) ble testet i et muse-assay og i en maksimeringstest på marsvin. Alle polyaminene hadde en sensibiliserende effekt både hos mus og marsvin [21].

4.2.7 Gentoksisk effekt

Leung [22] testet gentoksisk effekt av seks alkylenaminer i et batteri av *in vitro*- og *in vivo*-tester. I *Salmonella typhimurium*-assayet (uten metabolsk aktivering) forårsaket TETA en signifikant og konsentrasjonsrelatert økning i mutasjonsfrekvensen i TA98 og TA100 og en signifikant, men ikke doserelatert, økning i TA1537 og TA1538. Med metabolsk aktivering ble det rapportert om en konsentrasjonsrelatert økning i antall revertante kolonier i stammene TA98, TA100 og TA1535. Det ble også rapportert om statistisk signifikant og konsentrasjonsrelatert økt frekvens av søsterkromatidebyttinger i CHO-celler uten metabolsk aktivering, og ved den høyeste dosen med metabolsk aktivering. I UDS-assayet (unscheduled DNA-syntesis) i leverceller fra rotte forårsaket TETA en statistisk signifikant økning i primær DNA-skade i tre av seks testkonsentrasjoner. Cytotoksisitet påvirket testen på de to høyeste konsentrasjonene. TETA viste ikke gentoksisk effekt i CHO genmutasjons-assayet eller i mikrokjerne-assayet i mus.

TETA var ikke gentoksisk i et SLRL-assay (kjønnsbunden recessiv letal assay) i *Drosophila melanogaster* [23].

4.2.8 Kreftfremkallende effekt

DePass og medarbeidere [24] undersøkte TETAs kreftfremkallende effekt på mus (C3H/HeJ) ved dermal eksponering (med okklusjon) for 25 µl av en 5 % TETA-oppløsning (ca. 1,25 mg) på forsøksdyrets rygg (n=50) tre ganger i uken i 18 måneder. Dosen ble valgt på grunnlag av en innledende studie hvor det ble applisert konsentrasjoner av TETA fra 5 % til 25 % daglig i to uker. Den valgte dosen var den høyeste dosen som verken ga hudirritasjon eller redusert vektøkning. Pelsen i applikasjonsområdet ble klippet bort en gang i uken. Studien inkluderte en kontrollgruppe. Bortsett fra papillom på overleppen til en mus, ble det ikke observert tumorer i epidermis.

Bortsett fra studien beskrevet ovenfor ble det ikke funnet studier hvor TETAs kreftfremkallende effekt har vært undersøkt. Verken IARC eller National Toxicology Program har publisert vurderinger av TETAs kreftfremkallende effekt.

4.2.9 Reproduksjonsskadelig effekt

Flere studier har vist at TETA-2HCl har en reproduksjonsskadelig effekt [25,26,27,28]. Alle studiene rapporterer imidlertid også om maternell effekt ved de samme dosenivåene, ofte som redusert kroppsvekt og/eller konsentrasjon av Cu i serum, plasma og/eller et organ. Rapporterte effekter hos avkommet er redusert kroppsvekt, høyere total resorpsjon, lavere levedyktighet, forsinket forbenning av kranium og større misdannelser i hjernen hos levende avkom ved fødsel (som blødninger, vannhode, eksencefali og microencefali). Mikroskopiske undersøkelser av storhjernen til avkom fra eksponerte mus [26] viste deorganisering av nevronale celledlag i hjernebarken, degenererende endringer og redusert myelinisering. Misdannelsene økte i omfang og alvorlighetsgrad med økende dose. Tanaka *et al* [25,26] rapporterte om effekt ved 6 000 og 12 000 ppm TETA-2HCl (administrert via drikkevann). Verken vanninntak, kroppsvekt eller beregnet daglig inntak av TETA-2HCl var oppgitt i studien, noe som gjør det vanskelig å beregne hvilken dose som ga effekt. Keen *et al.* [27,28] rapporterte om effekt, både hos mordyr og avkom, ved 550 og 900 mg TETA/kg

kroppsvikt/dag. Det antas at den reproduksjonsskadelige effekten forårsakes av Cu-mangel, muligens forverret av Zn-mangel [29].

Tyl og medarbeidere [17], beskrevet under 4.2.3 *Hudeksponering* fant ikke effekt verken på mordyrets organvekt, konsentrasjon av Cu i serum eller urin. Det ble heller ikke observert behandlingsrelatert effekt på drektighetsparametre (pre- eller postimplantasjonstap, kullstørrelse, kjønnsratio eller fostervekt per kull) eller økning i misdannelser.

4.2.10 Mulige mekanismer for toksisitet

Mekanismen bak TETAs toksiske effekt er ikke kjent, men det antas at Cu-mangel er en viktig faktor. Det har lenge vært kjent at TETA binder seg til kobber, sink og jern. TETA brukes derfor i behandlingen av pasienter med Wilsons sykdom for å chelatere kobber og dermed øke utskillelsen av kobber gjennom urinen. TETA tas oralt og den maksimale daglige dosen for voksne er 30 mg/kg, fordelt i to eller flere porsjoner [19].

Mekanismene bak TETAs toksiske effekt har særlig vært diskutert i forbindelse med reproduksjonsutfall og utviklingstoksitet. Indikasjoner på at kobber er viktig i prenatal utvikling av nervesystemet kom opprinnelig fra studier på en sykdom som rammet lam født av søyer som gresset på beite fattig på kobber. Sykdommen karakteriseres ved spastisk paralyse, betydelige problemer med koordinasjon og anemi, samt misdannelser i hjernen. I tillegg til den indirekte effekten av endringer i maternell metabolisme forårsaket av Cu-mangel, har det vært foreslått flere mekanismer [30] som direkte kan bidra til reproduksjonsskade som har sammenheng med Cu-mangel. Noen av disse er endret ekstracellulær matrix (lav aktivitet av lysyl oksidase), oksidativ skade (lav aktivitet av superoksid dismutase) og hemmet energiproduksjon (lav cytochrom c oksidase). Andre mekanismer er endret angiogenese og lavere aktivitet av andre kobberholdige enzymer. Det antas at Cu sin rolle som cofaktor i det aktive setet i flere enzymer er viktig i denne sammenheng [se 31,32].

Det er også kjent at alvorlig Zn-mangel, som også skilles ut i høyere grad under eksponering for TETA, har en teratogen effekt i forsøksdyr [se 29]. Flere mekanismer antas å ligge bak denne effekten, som unormal nukleinsyre-metabolisme, redusert protein-metabolisme, redusert rate av tubulin polymerisering, økt rate av cellulær oksidativ skade, økt rate av apoptose og redusert binding til hormoner og transkripsjonsfaktorer som er avhengige av "Zn-finger" regioner.

4.3 Vurdering

TETA har en irritativ effekt på hud, øyne og slimhinner [4,16,17]. Tilgjengelige studier indikerer at TETA har en sensibiliserende effekt ved kontakt med hud [5-9]. Arbeidstakerne i disse studiene har imidlertid vært eksponert for andre sensibiliserende stoffer. Kvaliteten på studiene, sammen med rapporter om krysssensibilisering, gjør at det ikke kan konkluderes med en sensibiliserende effekt ut fra de tilgjengelige humane studiene. En sensibiliserende effekt støttes opp av resultater fra dyreforsøk [20,21].

I de fleste studiene med oral administrasjon av TETA har stoffet vært gitt som dihydroklorid saltet av TETA. Saltet har trolig en lavere irritativ effekt enn aminet.

Den kritiske effekten til TETA er dens inflammatoriske effekt på lungevevet hos forsøksdyr [18,19]. I en kronisk studie [18] på rotter ble det konkludert med en LOAEL for hunnrotter på 175 mg TETA-2HCl/kg kroppsvekt/dag basert på en dose-relatert økt insidens og alvorlighetsgrad av fokal kronisk interstitiell pneumonitt med påfølgende fibrose av alveolærveggene. Samme effekt ble observert hos hannrotter også ved 50 mg/kg kroppsvekt/dag. Endringen var ikke reversibel. Det ble konkludert med en NOAEL for hunnrotter på 50 mg/kg kroppsvekt/dag, mens NOAEL for hannrotter lå noe lavere. I en subkronisk studie [19] ble det rapportert om økt insidens av kronisk inflammasjon i lungens interstitium hos mus, men da ved 443 mg/kg kroppsvekt/dag.

Inflammasjon av lungevev oppstår ved et noe lavere administrert dosenivå av TETA-2HCl enn det som gir målbar, redusert konsentrasjon av kobber i lever og serum. Det har vært hevdet at inflammasjon i lungevev er en respons på TETA, og ikke en respons på Cu-mangel forårsaket av TETAs chelaterende egenskaper [19]. Mekanismen bak effekten eller relevansen for mennesker er ikke kjent. Det finnes imidlertid transportsystemer for polyaminer i cellemembraner [32]. Det er sannsynlig at TETA kan taes opp gjennom slike mekanismer. I Clara celler og type II pneumocytter (finnes i lunger) er det påvist særlig aktivt opptak av polyaminer [33].

TETA viser klar reproduksjonskadelig effekt, sammen med maternell effekt, hos mus [25,26] og rotter [27,28]. Effekten er mest sannsynlig forårsaket av TETAs chelaterende egenskaper og påfølgende mangel på kobber og eventuelt sink. Det er ikke kjent om effekten skyldes en direkte effekt av kobbermangel i embryonale eller føtale celler, eller om det skyldes en indirekte effekt pga. kobbermangel og en endret metabolisme hos mordyret.

5. Bruk og eksponering

TETA er et alifatisk amin som har en rekke anvendelsesområder innenfor produksjon av kjemikalier. TETA brukes blant annet som katalysator i produksjon av epoksyharpikser. Andre bruksområder er som mykgjørere i tekstil industrien, og i korrosjonsinhibitorer og fuktemiddel i malingsindustrien.

5.1 Data fra Produktregisteret

Basert på opplysninger i Produktregisteret (2002) anvendes TETA innen en rekke bransjer med gjennomgående få produkter innen hver bransje. Det er totalt registrert 106 produkter som inneholder TETA. Samlet stoffmengde for alle produktene utgjør 463,8 tonn. Produksjon av kjemikalier, inklusivt maling og lakk, utgjør ca. 400 tonn.

Bransjekode	Bransjebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		463,8

45	Bygge- og anleggsviksomhet	8,2
----	----------------------------	-----

Tabell 5.1.1 Oversikt over bransjer som benytter produkter som inneholder TETA.

Produkttypekode	Produkttypebetegnelse	Mengde i tonn
Totalt		463,8
M0570	Rustbeskyttende maling	11,1
H1530	Maling og lakkherdere	7,2

Tabell 5.1.2. Oversikt over produkttyper som inneholder TETA.

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke bransjer og i hvilke produkter TETA inngår.

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO og berørte bedrifter

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

5.3 Prøvetakings- og analysemetode

Prøvetaking: Adsorbentør med XAD-2 belagt med 1-naftylisotiocyanat (NITC).
Analyse med væskechromatografi, metode O 60 eller N 2540.

O 60 henviser til metode i OSHA Analytical Methods Manual, Salt Lake City, Utah, USA. <http://www.osha-slc.gov/dts/sltc/methods/index.html>

N 2540 henviser til metode i NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA, 1984, med oppdateringer: <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

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

6. Vurdering

Den kritiske effekten til TETA er inflammatorisk effekt på lungevevet. Denne effekten er vist ved orale studier i forsøksdyr.

Det er ikke funnet inhalasjonsstudier for TETA.

TETA har en irritativ effekt på hud, øyne og slimhinner, og tilgjengelige studier indikerer at stoffet har en sensibiliserende effekt ved kontakt med hud.

TETA viser klar reproduksjonsskadelig effekt, sammen med maternell effekt, hos mus og rotter. Denne effekten er sannsynligvis forårsaket av TETAs chelaterende egenskaper og påfølgende mangel på kobber og eventuelt sink hos mordyr og foster. Fordi det er vist skadelig effekt hos mordyret, gir den reproduksjonsskadelige effekten ikke grunnlag til anmerkning for reprotoksisk effekt.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

For TETA har vi verken tilstrekkelige toksikologiske data eller data om eksponering som kan brukes til vurdering av tekniske og økonomiske forhold. Vi legger imidlertid vekt på at arbeidstakere skal utsettes for lavest mulig konsentrasjon av farlige stoffer. Sverige har, som eneste land, en grenseverdi for TETA på 1 ppm, 6 mg/m³ (8 timer), og vi foreslår derfor samme verdien for Norge:

1,0 ppm, 6 mg/m³, med anmerkning A (allergifremkallende).

8. Ny administrativ norm

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

1,0 ppm, 6 mg/m³, med anmerkning A (allergifremkallende).

9. Referanser

1. Gibbs KR, Walshe LM. Orphan diseases and orphan drugs. Scheinberg IH, Walshe JM (eds). Manchester University Press, London 1986:33-42.
2. Kodama H, Murata Y, Iitsuka T, Abe T. Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans. *Life Sci* 1997;61:899-907.
3. Cavender FL. Aliphatic and alicyclic amines. I: Patty's toxicology ed. Bingham E, Cofrancesco B, Powell CH. 5. Utgave. 2001:vol 4:683-815.
4. Toxikologische Bewertung. Triäthylenetetramin. Heidelberg, Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie 1991;181.
5. Lachapelle JM, Tennstedt D, Dumont-Fruytier M. Occupational allergic contact dermatitis to isophorone diamine (IPD) used as an epoxy resin hardener. *Contact Dermatitis* 1978;4:109-12.
6. Krajewska D, Rudzki E. Sensitivity to epoxy resins and triethylenetetramine. *Contact Dermatitis* 1976;2:135-8.
7. Rudzki E. Dermatitis from triethylenetetramine in Poland. *Contact Dermatitis* 1980;6:235-6.
8. Pletscher A, Schuppli R, Reipert R. Über Gesundheitsschäden durch Gießharze. *Z Unfallmed Berufskr.* 1954;47:163-76.
9. Ormerod AD, Wakeel RA, Mann TAN, Main RA, Aldridge RD. Polyamine sensitization in offshore workers handling drilling muds. *Contact Dermatitis* 1989;21:326-9.
10. Bergstedt L, Widmark G. Analysis of oligoethylene oligoamines. *Acta Chem Scand.* 1970;24:2713-23.
11. Oshima H, Kawahara D, Kosugi H, Nakamura M, Sugai T, Tamaki T. Epidemiologic study on occupational allergy in the dental clinic. *Contact Dermatitis* 1991;24:138.
12. Fawcett IW, Taylor AJ, Pepys J. Asthma due to inhaled chemical agents--epoxy resin systems containing phthalic acid anhydride, trimellitic acid anhydride and triethylene tetramine. *Clin Allergy* 1977;7:1-14.
13. Ng TP, Lee HS, Malik MA, Chee CB, Cheong TH, Wang YT. Asthma in chemical workers exposed to aliphatic polyamines. *Occup Med (Lond)* 1995;45:45-8.
14. Rudzki E, Krajewska D. Cross-reactions between ethylenediamine, diethylenetriamine and triethylenetetramine. *Contact Dermatitis* 1976;2:311-3.
15. RTECS. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Data source: US National Institute of Occupational Health (NIOSH).
16. Smyth jr HF, Carpenter CP, Weill CS. Range-finding toxicity data list III. *J Ind Hyg Toxicol* 1949;31:60-2.
17. Tyl RW, Troup, CM, Leung, H-W, Tyler, TR. Developmental toxicity evaluation of triethylenetetramine by occluded cutaneous application in New Zealand White Rabbits. *J Toxicol-Cut & Oculat Toxicol* 1998;17:19-37.
18. Yanagisawa T, Maemura S, Sasaki H, Endo T, Okada M, East PW, Virgo DM, Creasy DM. Subacute and chronic toxicity studies of triethylenetetramine dihydrochloride (TJA-250) by oral administration to F-344 rats. *J Toxicol Sci* 1998;23:619-42.
19. Greenman DL, Morrissey RL, Blakemore W, Crowell J, Siitonen P, Felton P, Allen R, Cronin G. Subchronic toxicity of triethylenetetramine dihydrochloride in B6C3F1 mice and F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996;29:185-93.
20. Thorgeirsson A. Sensitization capacity of epoxy resin hardeners in the guinea pig. *Acta Derm Venereol.* 1978;58:323-6.

21. Maisay J, Purchase R, Robbins MC, Miller K. Evaluation of the sensitising potential of 4 polyamines present in technical triethylenetetramine using 2 animal species. *Contact Dermatitis*. 1988;18:133-7.
22. Leung HW. Evaluation of the genotoxic potential of alkyleneamines. *Mutat Res* 1994;320:31-43.
23. Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen* 1994;23:51-63.
24. DePass LR, Fowler EH, Weil CS. Dermal oncogenicity studies on various ethyleneamines in male C3H mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:807-11.
25. Tanaka H, Yamanouchi M, Imai S, Hayashi Y. Low copper and brain abnormalities in fetus from triethylene tetramine dihydrochloride-treated pregnant mouse. *J Nutr Sci Vitaminol* 1992;38:545-54.
26. Tanaka H, Inomata K, Arima M. Teratogenic effects of triethylene tetramine dihydrochloride on the mouse brain. *J Nutr Sci Vitaminol* 1993;39:177-88.
27. Keen CL, Cohen NL, Lönnerdal B, Hurley LS. Low tissue copper and teratogenesis in trientine-treated rats. *Lancet* 1982;15:1127
28. Keen CL, Cohen NL, Lönnerdal B, Hurley LS. Teratogenesis and low copper status resulting from triethylenetetramine in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:598-605.
29. Keen CL, Uriu-Hare JY, Hawk SN, Jankowski MA, Daston GP, Kwik-Urbe CL, Rucker RB. Effect of copper deficiency on prenatal development and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1003S-1011S.
30. Keen CL, Taubeneck MW, Zidenberg-Cherr S, Daston GP, Rogers JM. Toxicant exposure and trace element metabolism in pregnancy. *Env Toxicol Pharmacol* 1997;4:301-8.
31. Prohaska JR. Biochemical functions of copper in animals. I: Essentials and toxic trace elements in human health and disease. Prasad AS, ed. Liss AL, New York. Side 105-24
32. Prohaska JR. Biochemical changes in copper deficiency. *J Nutr Biochem*. 1990;1:452-61.
33. Hoet PHM, Nemery B. Polyamines in the lung: polyamine uptake and polyamine-linked pathological or toxicological conditions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L417-L433.