

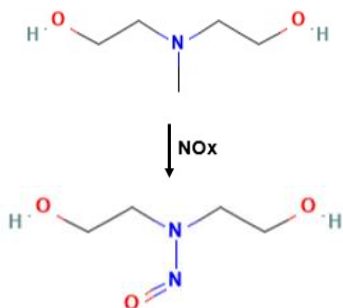
NITROSAMINER og NITRAMINER

	B-værdi (mg/m ³)	Hovedgruppe/klasse
Nitrosaminer:		
N-nitrosodimethylamin (NDMA), CAS 62-75-9 *	7×10^{-6} *	1/I
N-nitrosomethylamin (NMA), CAS 64768-29-2	7×10^{-6}	1/I
N-nitrosomethylethylamin (NMEA) CAS 10595-95-6	4×10^{-6}	1/I
N-nitrosodiethylamin (NDEA), CAS 55-18-5	2×10^{-6}	1/I
N-nitrosopiperazin (NP), CAS 5632-47-3	6×10^{-4}	1/I
Dinitrosopiperazin (DNP), CAS 140-79-4	1×10^{-4}	1/I
N-nitrosodiethanolamin (NDEOLA), CAS 1116-54-7	2×10^{-4}	1/I
*B-værdien for NDMA er opdateret i forhold til B-værdien i B-værdivejledningen fra 2016		
Nitrosaminerne opfylder kriterierne for at være toksikologisk ensvirkende stoffer og den additive tilgang i henhold til Luftvejledningen anvendes for disse stoffer		
Nitraminer:		
N-nitromethylamin (NTMA), CAS 598-57-2	1×10^{-3}	1/I
N-nitrodiethylamin (NTDEA), CAS 7119-92-8	4×10^{-5}	1/I

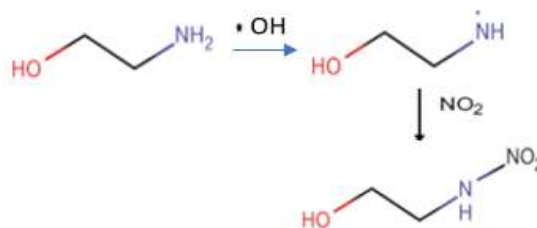
Forekomst

Nitrosaminer kan dannes i små mængder som omdannelseprodukter som følge af anvendelse af aminer og aminoalkoholer i Carbon Capture (CC) teknologien.

For eksempel kan *N-nitrosodiethanolamin* dannes ud fra en reaktion mellem methyldiethanolamin og kvælstofoxider i luften:



Endvidere kan der dannes nitraminer. Fx kan der dannes *monoethanolnitramin* ud fra reaktioner mellem monoethanolamin og hydroxylradikaler og kvælstofoxider i luften:



Kemisk ID og strukturer

Følgende aminer og aminoalkoholer er oplyst for mulig anvendelse i CC teknologien:

monoethanolamin (MEA) – CAS: 141-43-5

methyldiethanolamin (MDEA)– CAS: 105-59-9

2-amino-2-methyl-1-propanol (AMP) – CAS: 124-68-5

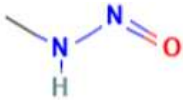
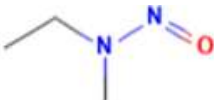
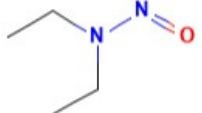
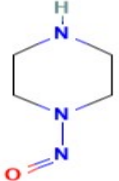
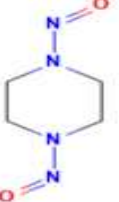
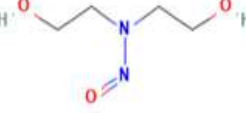
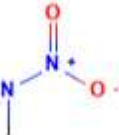
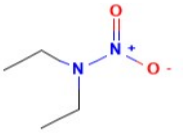
Piperazin (PZ) – CAS: 110-85-0

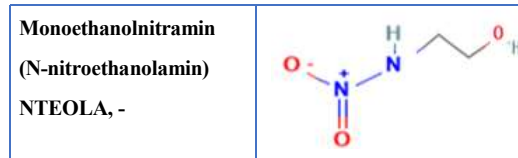
N-methyl-1,3-propandiamin (MAPA) CAS: 6291-84-5

Triethanolamine (TEA) - CAS: 102-71-6

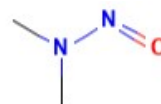
Monoisopropanolamin (MIPA) - CAS: 78-96-6
2-(methylamino)ethanol (MMEA) – CAS: 109-83-1

I forbindelse med anvendelse af disse stoffer vurderes dannelsen af følgende nitrosaminer og nitraminer som mest sandsynlig baseret på de kemiske reaktionsmekanismer:

Stofnavne / CAS	Kemisk struktur
Nitrosaminer	
N-nitrosomethylamin, NMA, 64768-29-2	
N-nitrosomethylethylamin, NMEA, 10595-95-6	
N-nitrosodiethylamin, NDEA, 55-18-5	
N-nitrosopiperazin, NP 5632-47-3	
Dinitrosopiperazin, DNP, 140-79-4	
N-nitrosodiethanolamin NDEOLA, 1116-54-7	
Nitraminer	
N-nitromethylamin NTMA, 598-57-2	
N-nitrodiethylamin, NTDEA, 7119-92-8	



Herudover vurderes stoffet N-nitrosodimethylamin (NDMA), CAS 62-75-9:



da dette stof er den hidtil eneste nitrosamin, der allerede er omfattet af en B-værdi (værdi fra 1990) og endvidere er den nitrosamin med flest toksikologiske data.

Miljømæssige forhold

Nitrosoaminer og nitraminer dannet under CC processen frigives til luften. Modelberegninger foretaget af den amerikanske miljøstyrelse angiver, at nitrosaminer nedbrydes fotokemisk i luften med halveringstider i et interval på 0,6 – 6 dage.

Optagelse, omdannelse og udskillelse

M.h.t. nitrosaminernes virkningsmekanisme anføres det, at stofferne efter optagelse i kroppen omdannes til meget reaktive metabolitter, som er ansvarlige for stoffernes mutagene og kræftfremkaldende effekter. Nærmere belysning af disse forhold anses for mindre relevante for disse stoffer i forbindelse med B-værdifastsættelse.

Sundhedsmæssige effekter

Alle ekspertvurderinger peger på nitrosaminernes mutagene og kræftfremkaldende effekter som de mest kritiske effekter af stofferne. Dyreeksperimentelle data har vist, at stofferne er kræftfremkaldende i flere forskellige dyrearter og ved forskellige eksponeringsveje (fx både ved oral indtagelse og ved indånding), samt at de kan give kræft i mange forskellige organer samtidigt. Nitrosaminerne er uhyre potente kræftfremkaldende stoffer og doser ned til 0,022 mg/kg lgv/dag har medført kræft i dyreforsøg i forbindelse med oral dosering af N-nitrosodimethylamin (NDMA), som er det mest testede stof blandt nitrosaminerne.

For nitraminerne er der væsentligt færre data, idet der kun er testdata og vist kræftfremkaldende effekt for stofferne N-nitromethylamin og N-nitrodimethylamin.

I en af de seneste ekspertvurderinger af nitrosaminer fra 2022 udført af EU's videnskabelige gruppe under lægemiddel-agenturet anbefales det, at man ved risikovurdering af nitrosaminer tager udgangspunkt i deres kræftfremkaldende potens udtrykt ved en TD50 værdi. TD50 værdien er den orale dosis, der teoretisk set vil medføre kræft i 50% af forsøgsdyrene, og kan beregnes ud fra de opnåede hyppigheder af kræft blandt dyrene ved de forskellige dosis niveauer, der er anvendt i dyreforsøget. På denne måde er TD50 værdierne et udtryk for den kræftfremkaldende potens og forskellige stoffers TD50 værdier (og dermed relative potens) kan dermed sammenlignes.

Ved risikovurdering af nitrosaminer anbefaler EU's videnskabelige grupper, at der tages udgangspunkt i TD50 værdier udarbejdet i den amerikanske Cancer Potency Database. Databasen (CPDB) indeholder standardiserede analyser og TD50 beregninger ud fra mere end 6500 dyrekperimentelle cancerforsøg for i alt 1547 stoffer. Heraf for 80 nitrosaminer og 2 nitraminer (methylnitramin og dimethylnitramin).

TD50 værdier angivet i CPDB databasen

Stofnavn / CAS	TD50 værdi mg/kg lgv /dag
Nitrosaminer	
N-nitrosodimethylamin, NDMA/ 62-75-9	0.0959*
N-nitrosomethylamin, NMA/ 64768-29-2	-
N-nitrosomethylethylamin, NMEA/ 10595-95-6	0.0503*
N-nitrosodiethylamin, NDEA/ 55-18-5	0.0265*
N-nitrosopiperazin, NP/ 5632-47-3	8.78*
Dinitrosopiperazin, DNP/ 140-79-4	3.6**
N-nitrosodiethanolamin NDEOLA /1116-54-7	3.17*
Nitraminer	
N-nitromethylamin, NTMA/ 598-57-2	17.4*
N-nitrodiethylamin, NTDEA / 7119-92-8	0.547* for N-nitrodime- thylamin

*baseret på rotteforsøg ** baseret på museforsøg

Det skal bemærkes, at det første stof i TD50 tabellen er *N-nitrosodimethylamin*, som ikke umiddel-

bart vurderes relevant, idet der ikke er oplyst anvendelse for dimethylaminer i CC teknologien herhjemme. TD50 for stoffet er alligevel relevant, idet denne værdi anvendes for det nærtbeslægtede stof *N-nitrosomethylamin*, for hvilket der ikke foreligger nogen TD50 værdi.

Reguleringer/ vurderinger

Klassificering:

N-nitrosodimethylamin:

Carc. 1B H350, Acute Tox 3 H301; Acute Tox 2 H330, STOT RE 1 H372, Aquatic Chronic 2 H411

N-N-nitrosodiethanolamin: Carc. 1B H350

Grænseværdi i arbejdsmiljøet:

Ingen stoffer angivet.

B-værdi:

N-nitrosodimethylamin (NDMA): 0,0001 mg/m³ (værdi fra 1990).

Grundlag for B-værdierne

B-værdier fastsættes ud fra sundhedsbaserede kvalitetskriterier for stofferne. De sundhedsbaserede luftkvalitetskriterier skal sikre mod skadelige helbredseffekter og fastsættes ud fra sundhedsmæssige/toksikologiske data. For mutagene, kræftfremkaldende stoffer anses der ikke at være nogen nedre eksponeringsgrænse uden forøget kræftisiko. For sådanne stoffer – i dette tilfælde de nævnte nitrosaminer og nitraminer – beregnes det sundhedsbaserede luftkvalitetskriterie til et tolerabelt dosis niveau svarende til en kræftisiko på 10⁻⁶ ved livslang eksponering for dette niveau.

Idet det antages, at der foreligger en lineær dosis-responskurve fra TD50 dosis ned til dosis svarende til en kræftisiko på 10⁻⁶ kan luftkvalitetskriterierne for stofferne beregnes ved at dividere TD50 værdien med en faktor 500 000 for at komme fra en risiko fra 0,5 til 10⁻⁶.

Inden ekstrapolationen ned til 10⁻⁶ niveauet beregnes TD50 værdierne, der er baseret på forsøg med oral dosering. Først omregnes til den tilsvarende koncentration i luften ved kontinuerlig eksponering af forsøgsdyrene hen over døgnnet. Ud fra kendskab til det daglige indåndingsvolumen (V) hos rotter og mus kan de tilsvarende TD50 værdier for indånding beregnes:

$$TD50 (mg/m^3) = TD50 \text{ mg/kg lgv/dag} / V \text{ m}^3/\text{kg lgv/dag}$$

Idet $V = 1.15 \text{ m}^3/\text{kg lgv/dag}$ for rotter og $V = 2,1 \text{ m}^3/\text{kg lgv/dag}$ for mus.

Ved denne beregning antages samme absorption af stofferne ved indånding som ved oral eksponering, da data peger på næsten fuldstændig absorption efter oral eksponering.

Følgende tabel angiver de beregnede TD50 (mg/m^3) værdier og de beregnede luftkvalitetskriterier svarende til en 10^{-6} livstidsrisiko.

Beregne TD50 mg/m^3 værdier og tilhørende luftkvalitetskriterier (LKK)

Stof CAS	TD50 mg/kg bw/day	TD50 mg/m^3	LKK mg/m^3
Nitrosaminer			
N-nitrosodimethylamin, NDMA, 62-75-9	0.0959	0.083	1.7×10^{-7}
N-nitrosomethylamin, NMA, 64768-29-2	-	-	-
N-nitrosomethylethylamin, NMEA, 10595-95-6	0.0503	0.044	9.0×10^{-8}
N-nitrosodiethylamin, NDEA, 55-18-5	0.0265	0.023	4.6×10^{-8}
N-nitrosopiperazin, NP, 5632-47-3	8.78	7.63	1.5×10^{-5}
Dinitrosopiperazin, DNP, 140-79-4	3.6	1.71**	3.4×10^{-6}
N-nitrosodiethanolamin, NDEOLA, 1116-54-7	3.17	2.76	5.5×10^{-6}
Nitraminer			
N-nitromethylamin, NTMA, 598-57-2	17.4	15.1	3.0×10^{-5}
N-nitrodiethylamin, NTDEA, 7119-92-8	0.547*	0.476*	$1 \times 10^{-6*}$
Monoethanolnitramin (N-nitroethanolamin), NTEOLA	-	-	-

* baseret på read-across fra N-nitrodimethylamin

Fastsættelse af B-værdier

For kræftfremkaldende stoffer, hvor det er den

samlede dosis over tid der er af betydning for kræftfrisikoen, fastsættes B-værdien til 40 gange luftkvalitetskriteriet. Dette er begrundet i meteorologiske spredningsberegninger, som har vist, at gennemsnitskoncentrationen målt over et år vil være ca. 1/40 af B-værdien.

Med udgangspunkt i dette kan følgende B-værdier angivet i nedenstående tabel beregnes:

Beregne Luftkvalitetskriterier og B-værdier

Stof CAS	LKK mg/m^3	B-værdi mg/m^3
Nitrosaminer		
N-nitrosodimethylamin,* NDMA, 62-75-9	1.7×10^{-7}	7×10^{-6}
N-nitrosomethylamin,** NMA, 64768-29-2	1.7×10^{-7}	7×10^{-6}
N-nitrosomethylethylamin, NMEA, 10595-95-6	9.0×10^{-8}	4×10^{-6}
N-nitrosodiethylamin, NDEA, 55-18-5	4.6×10^{-8}	2×10^{-6}
N-nitrosopiperazin, NP, 5632-47-3	1.5×10^{-5}	6×10^{-4}
Dinitrosopiperazin, DNP, 140-79-4	3.4×10^{-6}	1×10^{-4}
N-nitrosodiethanolamin NDEOLA, 1116-54-7	5.5×10^{-6}	2×10^{-4}
Nitraminer		
N-nitromethylamin, NTMA, 598-57-2	3.0×10^{-5}	1×10^{-3}
N-nitrodiethylamin,*** NTDEA 7119-92-8	1×10^{-6}	4×10^{-5}

*B-værdi for NDMA næppe relevant for CC i DK

** baseret på read-across fra NDMA

***baseret på read-across fra N-nitrodimethylamin,

NDMA er taget med i tabellen, idet B-værdien af dette stof er en opdatering af den hidtidige B-værdi på $0,0001 \text{ mg}/\text{m}^3$, og endvidere anvendes data for stoffet til at foretage read-across til NMA.

Pga. stoffernes kræftfremkaldende effekt anses alle stoffer som *hovedgruppe 1, klasse 1* stoffer.

Nitrosaminerne opfylder kriterierne for at være toksikologisk ensvirkende stoffer, og den additive tilgang i henhold til Luftvejledningen anvendes for disse stoffer, da de tilhører samme homologe kemiske gruppe og de alle har kræftfremkaldende effekter via en genotoksisk virkningsmekanisme.

For nuværende er anses data for nitraminer for at være for begrænsede til, at der kan anvendes den

samme additive tilgang, som gælder for nitrosaminerne.

Reference

Larsen PB & Christiansen M (2023). Nitrosamines and nitramines. Evaluation of health hazards by exposure to nitrosamines and nitramines and proposal of health-based quality criteria and C-values for ambient air.

Miljøstyrelsen 12. April 2023.