

TRIMETILAMINA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA TRIMETILAMINA

DLEP 142

2022

VLA-ED®: 2 ppm (4,9 mg/m³)
VLA-EC®: 5 ppm (12,5 mg/m³)
Notación: -

Sinónimos: N, N- dimetilmetanamina
N° CAS: 75-50-3
N° CE: 200-875-9

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La trimetilamina es un gas irritante, incoloro y con un fuerte olor a pescado. Es ligeramente más alcalino que el amoníaco, fácilmente soluble en agua y causa corrosión y necrosis después del contacto con las membranas mucosas.

El gas es más denso que el aire y puede extenderse a ras de suelo.

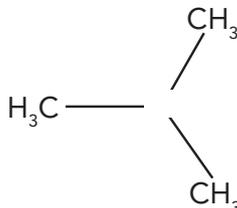
Las aminas terciarias introducen factores estéricos que obstaculizan la capacidad del grupo amino de donar su par solitario. Por lo tanto, la trimetilamina (pKa 9,8) es menos básica que la dietilamina (pKa 10,64) o la metilamina (pKa 10,62).

Factor de conversión: 1 ppm = 2,46 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa) 1 mg/m³ = 0,41 ppm

Peso molecular: 59,11

Fórmula molecular: C₃H₉N

Fórmula estructural:



Punto de fusión:	-117°C
Punto de ebullición:	2,87°C
Presión de vapor:	187 kPa a 20°C
Densidad relativa de vapor:	2 (aire=1)
Punto de inflamación:	gas inflamable
Límite de explosividad:	2,0% – 11,6% (en volumen en el aire)
Log P_{ow}:	0,2
Solubilidad en agua:	muy elevada

USOS MÁS FRECUENTES

La trimetilamina (TMA) es un producto de degradación microbiana natural de macromoléculas nitrogenadas tales como colina y betaína en los tejidos de las plantas y animales. También se forma por reducción bacteriana del N-óxido trimetilamina, un producto de excreción común de organismos acuáticos.

La TMA procede del metabolismo de precursores dietéticos como colina, L-carnitina, betaína y lecitina por la acción de las enzimas microbianas, en individuos sanos la TMA se oxida en el hígado a trimetilamina N-óxido (TMA-NO), que es un compuesto inodoro y menos tóxico que TMA.

Se utiliza como producto intermedio la TMA para la formulación de materiales

y como adyuvante de procesamiento en la producción de artículos y de materiales termoplásticos (ECHA, 2020).

También se utiliza TMA en la síntesis orgánica, especialmente de sales de colina (por ejemplo, cloruro de colina: vitamina B4), como un agente de advertencia de la presencia de gas natural, en la fabricación de almidones catiónicos, edulcorantes intensos y resinas de intercambio aniónico fuertemente básicas, en la producción de desinfectantes, agentes de flotación, atrayentes de insectos y en la fabricación de compuestos de amonio cuaternario (hidróxido de tetrametilamonio) y plásticos.

Otros usos de TMA es como un eliminador de ácido para la producción de nylon y éster de bencilo, como un inhibidor de la corrosión y como ingredien-

te sintético de sabor (pescados y mariscos) (TOXNET HSDB). En la síntesis de herbicidas y colorantes (ACGIH 2004).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

A concentraciones en el aire por encima de 20 ppm, TMA tiene efectos irritantes en las membranas mucosas y en los ojos. Incluso a bajas concentraciones puede ser una molestia debido a su desagradable olor a pescado (DFG 1983).

Toxicocinética

Datos en humanos

La TMA se produce naturalmente en los fluidos corporales humanos. Puede ser producido en el organismo durante el metabolismo de, por ejemplo, colina o L-carnitina por la flora intestinal y también puede ser ingerida en la comida (especialmente por el consumo de pescado) (Bain *et al.*, 2005).

Después de la exposición externa, la absorción de TMA por vía oral es casi completa, basada en la cantidad del compuesto excretado en la orina de voluntarios (Lundh *et al.*, 1995).

La TMA se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y se excreta en la orina dentro de las siguientes 24 horas (TMA 86%). La vía metabólica principal es una N-oxigenación a TMANO (Lundh *et al.*, 1995). Después de dosis orales únicas, en seres humanos, de hasta 970 mg/kg de clorhidrato de TMA (600 mg/

kg de TMA), se excretó casi totalmente en la orina (Al-Waiz *et al.*, 1987).

Se ha estudiado el paso a través de la piel humana en ensayos *in vitro*, se aplicaron concentraciones de 0,1, 1 y 10 mg por 0,32 cm², se aplicó como hidrocloreuro. Las tasas de penetración *in vitro* de la TMA fueron de 0,98, 9,21 y 92,7 µg/cm²/hora, respectivamente. Se formaron cantidades pequeñas pero detectables de óxido de TMA durante el paso percutáneo (Kenyon *et al.*, 2004).

Datos en animales

La toxicocinética de la TMA en animales es similar a la de los humanos. La sustancia se absorbe de manera eficiente después de la exposición oral, se metaboliza a TMANO y a trazas de DMA. La TMA se elimina de la sangre más rápidamente que TMANO.

Después de una sola administración oral de TMA (15 mg/kg de TMA hidrocloreuro) a diversas cepas de ratas, entre un 80 y un 86% se excretó en la orina y entre un 4 y un 6% en las heces en 24 horas. La orina contenía el compuesto inalterado, aproximadamente en un 50%, TMANO en un 45% y un 3% de DMA. Las heces contenían mayoritariamente TMA sin modificar y solo trazas de TMANO (Al-Waiz *et al.*, 1991).

Irritación y corrosividad

Datos en humanos

Van Thriel *et al.*, (2006) determinaron umbrales de olor y lateralización nasal

de varias sustancias, incluyendo TMA, mediante exposiciones por inhalación única a concentraciones variables. Una serie de veinte botellas de vidrio, de 280 ml, se llenaron con los diferentes productos químicos, en etapas de dilución ascendente. El umbral de olor siempre se midió antes que el umbral de la lateralización. Los datos se obtuvieron a partir de 144 sujetos no fumadores (hombres y mujeres). El experimento mostró un umbral medio de olor para TMA de 0,26 ppm (0,16 ppm para los varones, 0,36 ppm, para las mujeres, $p = 0,03$), con un percentil 25 de 0,04 ppm. El umbral de lateralización medio fue de 612 ppm y el percentil 25 de 284 ppm.

TMA es irritante del tracto respiratorio humano, piel y ojos. En la exposición de unos trabajadores expuestos a TMA en salas industriales, con un rango de concentraciones de 0,1 a 8 ppm durante 8 horas de trabajo, y con un valor promedio de exposición diaria inferior a 5 ppm, no se observaron efectos tóxicos. Esto se confirmó mediante un seguimiento médico de dichos trabajadores (SCOEL, 2017).

Una solución concentrada produjo quemaduras graves y enrojecimiento de la piel humana. Se desarrollaron petequias debajo de la piel incluso cuando esta solución se lavó minutos después de la aplicación. El área expuesta permaneció sensible durante 1 a 2 horas y se produjo una ligera descamación (ACGIH 2004).

En un estudio con 20 voluntarios durante 4 días consecutivos se les aplicaron

2 exposiciones oclusivas diarias, de 30 min cada una, a 1,5% TMA y en ningún caso se produjo irritación en la piel, (Fluhr et al. 2005).

En un accidente, una mínima exposición del ojo humano a TMA causó el desprendimiento del epitelio corneal. La cicatrización ocurrió dentro de 4-5 días (ACGIH, 2001).

Datos en animales

Piel

Una solución de TMA al 45% causó graves quemaduras en piel de conejo (SCOEL, 2017).

Ojos

La aplicación de TMA al 1% (una gota cada 2 horas, 4 veces) en ojo de conejo produjo conjuntivitis severa, queratitis y opacidad corneal. Una gota al 5% de TMA causó conjuntivitis hemorrágica y edema de la córnea con la opacidad del parénquima (SCOEL, 2017).

Tracto respiratorio

Schaper M. (1993) encontró una fuerte correlación ($R^2 = 0,78$) entre el TLV y RD_{50} para 89 productos químicos, formulándose la relación como: $TLV \sim 0,03 \times RD_{50}$. Valores RD_{50} (concentración que reduce la frecuencia respiratoria al 50%).

Gagnaire et al., (1989) expusieron a ratones Swiss-OF1 macho a una serie de aminas alifáticas y obtuvieron valores RD_{50} similares para TMA y DMA (61 y 70 ppm, respectivamente), mientras que los RD_{50} de trietilamina (TEA), DEA, metilamina y etilamina fueron superior-

res (156, 202, 141 y 151 ppm, respectivamente). También ha de tenerse en cuenta que la irritación sensorial, en general, tiene una marcada relación de concentración-respuesta (Nielsen *et al.*, 2007).

Kinney *et al.*, (1990) observaron irritación de las vías respiratorias en ratas (hiperemia, degeneración epitelial y metaplasia escamosa) después de la exposición repetida por inhalación a concentraciones de 75 ppm (185 mg/m³).

Toxicidad aguda

Datos en humanos

La toxicidad aguda de TMA es mayor que la del amoníaco (DFG, 1983).

La mayoría de los datos en humanos documentados son informes de casos muy antiguos que no revelaron efectos tóxicos tras dosis orales, únicas o repetidas, de hasta 2,3 g de hidrocloreuro de TMA (aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal de TMA) administradas a voluntarios. A dosis más altas, los sujetos se quejaron del olor a pescado de la respiración, el sudor y de la orina (ACGIH 2004).

Un estudio documentó la aparición de náuseas en un voluntario después de la ingestión de 15 mg/kg de peso corporal (NOAEL 2,5 mg/kg de peso corporal) (Calvert 1973).

Datos en animales

Los valores de la LD₅₀ oral para ratas se enmarcaron en un rango de 397 a 820 mg/kg (ECHA, 2014). En ratones, la LD₅₀

oral fue de 1.039 mg/kg (1.680 mg/kg de hidrocloreuro de TMA). La LD₅₀ dérmica en ratas de una solución de 45% de TMA fue superior a 5.000 mg/kg. Los síntomas tóxicos a altas concentraciones fueron: dificultad para respirar, falta de actividad, convulsiones, irritación de las membranas mucosas, descarga nasal y oral, falta de respuesta auditiva y excitabilidad nerviosa central.

En perros la administración oral de 1.000 mg/kg de peso corporal produjo vómitos y diarrea. Esa misma dosis causó vómitos, parálisis y muerte en los cerdos. En perros expuestos a dosis orales únicas de 100 o 200 mg/kg de TMA se detectó pérdida de apetito, anorexia, salivación, hipotermia y aceleración del ritmo cardíaco.

Se investigó en ratas los efectos de exposiciones únicas y repetidas a TMA (Kinney *et al.* 1990). En el estudio de toxicidad aguda, ratas macho estuvieron expuestas durante períodos únicos de 4 horas a 2.000 o 3.500 ppm de TMA. Las ratas se observaron diariamente durante 14 días, sacrificándose en dicho momento las ratas supervivientes (sin examen patológico). Murieron 3 de las 6 ratas tras la exposición a 3.500 ppm, mientras que no se produjeron muertes tras la exposición a 2.000 ppm. Todos mostraban secreción nasal roja e irritación de la cavidad nasal y los cornetes.

Toxicidad crónica

Datos en humanos (inhalación)

La exposición por inhalación de los trabajadores, por lo general expuestos

por debajo de 5 ppm, 8 horas, rango de 0.1 a 8 ppm, no produjo efectos tóxicos observables en los exámenes médicos rutinarios. (SCOEL, 2017).

Antiguamente durante la descarga en los barcos de pesca se midieron altas concentraciones de TMA, de 940 ppm, y más de 2.000 ppm junto con DMA. Los pescadores se quejaban con frecuencia de molestias en los ojos, eccema y trastornos nerviosos. El contacto con los ojos de líquidos o los gases procedentes de la putrefacción del pescado producía irritación, enrojecimiento y opacidad corneal grisácea. La aparición de trastornos nerviosos en este contexto puede atribuirse, no solo a TMA, sino también a la exposición simultánea a otras sustancias tóxicas (SCOEL, 2017). Sin embargo, hay enfermedades como uremia e hipertiroidismo con síntomas neurotóxicos debidos a los niveles altos de TMA en sangre.

En otras aminas terciarias, trietilamina y N,N-dimetilamina, el criterio de valoración más sensible asociado es una alteración visual, incluyendo visión borrosa. Pero este efecto no se ha buscado en los estudios de exposición a TMA ni se ha informado del mismo para la TMA.

Datos en animales

Inhalación

Rotenberg y Mashbits (1967) estudiaron en ratas la exposición por inhalación a TMA durante 7 meses. Tres grupos de 12 ratas macho en cada grupo, expuestas 5 h/día a 0, 10, 4 y 31 ppm de TMA. A la 3ª o 4ª semana, después

del inicio del experimento, mostraban excitación y agresividad. Durante el primer mes de exposición se observó diarrea en las primeras 2 o 3 horas de cada exposición. En las ratas del grupo de 31 ppm, a partir del cuarto mes de exposición en adelante disminuyeron los linfocitos y aumentaron los neutrófilos. Entre los grupos experimentales y el de control no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se analizaron los siguientes datos: peso corporal, consumo de oxígeno, emisión de dióxido de carbono, fracciones de proteína en la sangre, función hepática (Test de Quick - Pytel), ni en el umbral para la excitabilidad nerviosa y muscular. Estudios de patologías morfológicas mostraron en las ratas del grupo de 31 ppm bronconeumonía y hemorragia en el tejido pulmonar, con destrucción de septos interalveolares y hemorragias aisladas en el hígado, los riñones y el bazo. Análogamente, aunque menos marcado, también se observaron cambios en los animales del grupo de 10 ppm.

En otro estudio (Kinney *et al.*, 1990) se investigó en ratas los efectos de exposiciones únicas y repetidas a TMA. En los estudios de exposición repetida, ratas macho fueron expuestas a 75, 250 o 750 ppm de TMA durante 6 h/día, 5 días por semana, durante 2 semanas, y se sacrificaron después de la exposición o después de un período de recuperación de 14 días. Se determinó el peso corporal, la patología clínica (orina y muestras de sangre) y la histopatológica. Las ratas expuestas a 750 ppm mostraron una reducción significativa del

peso corporal, un aumento significativo de los eritrocitos sanguíneos y los neutrófilos, se redujeron significativamente los linfocitos, los leucocitos y el número de plaquetas, en suero hubo un aumento significativo de urea, nitrógeno, proteínas y creatinina; presentaron alvéolos distendidos, tráqueas inflamadas o necróticas. También, se observó una reducción de la respuesta auditiva y una irritación nasal que se caracterizó por la aparición de edema. Durante el periodo de recuperación de 14 días no fue reversible la degeneración del epitelio olfativo y respiratorio. Además, se produjo irritación en otras zonas de las vías respiratorias en la exposición a 750 ppm, la tráquea se inflamó y necrosó. Los hallazgos en la tráquea y los pulmones no se observaron después de los 14 días de recuperación. A 250 ppm se incrementó significativamente el recuento de eritrocitos, volviendo a la normalidad en el período de recuperación. Los otros parámetros hematológicos y de suero fueron similares a los del grupo de control. La capacidad de irritación a 75 y 250 ppm fue menos marcada y se restringió a la mucosa nasal. Los cambios degenerativos en la mucosa olfativa y respiratoria nasal fueron reversibles a 75 ppm al final del período de recuperación de 2 semanas, pero no a 250 o 750 ppm. No se pudo determinar un NOAEL para TMA bajo estas condiciones de ensayo, aunque los efectos nasales vistos en 75 ppm fueron mínimos y no se observaron después del período de recuperación de 14 días sin exposición.

Exposición oral

Se realizó un ensayo de toxicidad reproductiva y de desarrollo (JCIPC 2002) con ratas (13 de cada sexo) a las que se administró 8, 40 o 200 mg/kg /día, durante 42 días a los machos, o desde 14 días antes del apareamiento hasta el día 4 de lactancia a las hembras. No se observaron efectos en la generación F0 en las dosis de 8 y 40 mg/kg/día durante 42 días. La dosis de 200 mg/kg/día causó signos clínicos de toxicidad (estridor, salivación temporal), disminución del peso corporal y disminución de consumo de alimentos, también un aumento de la mortalidad, murieron dos machos y una hembra, y en el examen patológico se detectó inflamación, ulceración e hiperplasia del tracto gastrointestinal. No se encontraron otros órganos afectados.

Amoore *et al.*, (1978) administraron a ratas TMA en la ingesta diaria, unas dosis de 250, 480 y 1000 mg/kg/día, hasta 84 días. Después de los 84 días en las de 1000 mg/kg/día, se produjeron cambios macroscópicos y microscópicos en las vesículas seminales y la próstata. A los catorce días, en las de 480 mg/kg/día hubo una disminución en el crecimiento. En las ratas a las que se administró 250 mg/kg/día no se encontraron efectos hematológicos, en los análisis de orina ni en las muestras histológicas.

Genotoxicidad

Datos *in vitro*

TMA no presentó capacidad mutagénica tras el ensayo en *Salmonella typhi-*

murium (TA97, TA98, TA100, TA1535 y TA1537) con o sin activación metabólica (AIHA, 2005). Otro estudio confirmó estos resultados negativos en diversas cepas de Salmonela y de Escherichia coli WP2. Sin embargo, se indujeron aberraciones cromosómicas en las células de pulmón de hámster chino con y sin activación metabólica (JCIPC, 2002). Las concentraciones eficaces ($\geq 296 \mu\text{g/ml}$ sin activación metabólica y $\geq 473 \mu\text{g/ml}$ con activación metabólica) provocaron un cambio, a valores superiores a 8 en el pH del medio de cultivo, de modo que el aumento de las aberraciones cromosómicas podrían haber sido provocadas por este cambio en el pH.

Carcinogenicidad

Datos en humanos

Los datos en humanos no están disponibles, aunque existe cierta preocupación por la formación de nitrosaminas cancerígenas que puedan resultar de una reacción de TMA, TMANO o DMA con nitrito en medio ácido.

Datos en animales

No hay datos sobre los efectos cancerígenos en animales.

Toxicidad reproductiva

Datos en animales

Fertilidad

En un ensayo con ratas no se encontraron efectos ni en la fertilidad ni en el

desarrollo. Se realizó en ratas el ensayo n° 422 de OCDE, estudio combinado de toxicidad de dosis repetidas con detección de toxicidad para la reproducción y desarrollo. Se administraron a las ratas, por vía oral, dosis de hasta 200 mg/kg/día de TMA. (JCIPC, 2002).

En otro ensayo con ratas, después de la administración oral de TMA, durante 84 días, 1.000 mg/kg/día, sí fueron evidentes los cambios macroscópicos y microscópicos en las vesículas seminales y la próstata. Pero este efecto no se vio a dosis más bajas de 480 mg/kg/día, 14 día o de 250 mg/kg/día durante 84 días (Amoore et al., 1978).

Toxicidad para el desarrollo

Se administraron a ratones por vía intraperitoneal dosis de 0, 60, 150, 300 y 450 mg/kg/día de TMA en los días 6-15 de la gestación. No se observaron signos de toxicidad a dosis de hasta 150 mg/kg/día. A 300 mg/kg/día, hubo una disminución en el peso corporal fetal y se redujo la ganancia de peso corporal postnatal, a 450 mg/kg/día se redujo el peso corporal de las madres y el tamaño de la camada. En el grupo de la dosis más alta fueron evidentes las reducciones postnatales de las cantidades de ADN y proteínas en el cerebro, así como la disminución de los niveles séricos de testosterona en la descendencia. (Guest y Varma, 1993). La disminución en el aumento de peso corporal postnatal, en los pesos del cerebro y los riñones, y en las proteínas y el ADN del

cerebro fue más marcada en la descendencia masculina que en las hembras. También se redujeron el peso de las vesículas seminales y los niveles séricos de testosterona.

RECOMENDACIÓN

Los efectos críticos de la exposición por inhalación a TMA son molestias de olores y efectos irritativos.

Van Thriel *et al.*, (2006) determinaron un umbral medio de olor de 0,26 ppm, pero indicaron que este valor podría ser más alto en las situaciones de exposición ocupacional prolongada.

Hay estudios que señalan una irritación respiratoria superior moderada durante una exposición ocupacional a TMA de 20 ppm (49 mg/m³). No se observaron efectos en una vigilancia médica rutinaria e inespecífica en trabajadores expuestos a 0,1-8 ppm. (AIHA, 2005).

En un estudio en ratas expuestas a TMA durante más de 2 semanas se obtuvo un LOAEC de 75 ppm basado en ligera irritación respiratoria, hiperemia, degeneración epitelial y metaplasia escamosa del epitelio respiratorio (Kinney *et al.*, 1990). Después de un periodo de recuperación de 2 semanas estos efectos habían desaparecido, pero a 250 y 750 ppm eran irreversibles.

Los estudios de Rotenberg & Mashbits (1967), realizados en ratas, mostraron

bronconeumonía y hemorragia en los tejidos del pulmón, con la destrucción de los septos alveolares, signos de hiperemia pasiva, y hemorragias aisladas en hígado, riñones y bazo a una dosis de 31 ppm. También se observaron cambios análogos, aunque menos marcados, a la dosis de 10 ppm.

En el estudio realizado por Kinney *et al.*, (1990) en ratas obtuvieron un LOAEC de 75 ppm para la irritación respiratoria. Se espera que los efectos sistémicos ocurran sólo en las exposiciones más altas. La limitación de este estudio es la duración de 2 semanas.

Asumiendo un factor de 3 para la extrapolación del LOAEC a NOAEC y un factor de 6 para la extrapolación de la exposición subaguda de estos resultados a una exposición crónica, da como valor derivado 4 ppm.

En los seres humanos se informó de un LOAEC de 20 ppm para irritación de ojos, nariz y garganta; por debajo de 5 ppm no se observaron efectos tóxicos (AIHA 2005). Además, un bioensayo en ratones de irritación sensorial (Alarie test) predijo que la irritación sensorial en los seres humanos sería insignificante a 2 ppm.

Considerando todos los resultados anteriores y utilizando el enfoque de valor preferido se recomienda un VLA-ED® de 2 ppm (4,9 mg/m³) para evitar efectos patológicos de las vías respiratorias y la irritación sensorial. Este valor, tam-

bién evitaría los efectos sistémicos observados en concentraciones más altas en los estudios de dosis repetidas en animales.

Para evitar una fuerte molestia por olores y debido a que la curva dosis-res-

puesta de irritación sensorial es, en general, muy pronunciada, se recomienda un VLA-EC[®] de 5 ppm.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

AIHA, American Industrial Hygiene Association (2005). Trimethylamine. Workplace environmental exposure level (WEEL).

Al-Waiz M, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL (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 SC (1991). The fate of trimethylamine in the rat. *Drug Metabol Drug Interact* 9:41-48.

ACGIH (2001). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the TLV's and BEI's Trimethylamine

ACGIH (2004). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the TLV's and BEI's Trimethylamine.

Amoore JE, Gumbmann MR, Booth AN, Gould DH (1978). Synthetic flavors: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants. *Chemical Senses* 3:307-317.

Bain MA, Fornasini G, Evans AM (2005). Trimethylamine: metabolic, pharmacokinetic and safety aspects. *Curr Drug Metab* 6:227-240.

Calvert GD (1973). Trimethylaminuria and inherited Noonan's syndrome. *Lancet* I:320-321.

DFG The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation for Trimethylamine, 1983. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb7550e0914/pdf>

ECHA, European Chemical Agency (2020). <https://echa.europa.eu/es/home>

Fluhr JW, 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.

Guest I, Varma DR (1993). Selective growth inhibition of the male progeny of mice treated with trimethylamine during pregnancy. *Can J Physiol Pharmacol* 71:185- 187.

JCIPC, Japanese Chemicals Investigation Promoting Council.

https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/file/file75-50-3.html

Kenyon S, Carmichael PL, Khalaque S, Panchal S, Waring R, Harris R, Smith RL, Mitchell SC (2004). The passage of trimethylamine across rat and human skin. *Food Chem Toxicol* 42:1619-1628.

Kinney LA, Burgess BA, Chen HC, Kennedy GL (1990). Inhalation toxicology of trimethylamine (TMA). *Inhal Toxicol* 2:41-51.

Lundh T, Åkesson B, Skerfving S (1995). Effect of dietary intake of trimethylamine on human metabolism of the industrial catalyst dimethylethylamine. *Occup Environ Med* 52:478-483.

Nielsen GD, Wolkoff P, Alarie Y. Sensory irritation: Risk assessment approaches. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007; 48: 6-18.

Rotenberg YS, Mashbits FD (1967). On the toxic action of trimethylamine at

low concentrations. *Gig Tr Prof Zabol* 11:26-30.

TOXNET HSDB Toxicology data network. Hazardous Substances Databank National. Institutes of Health. <https://www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html>

Van Thriel C, Schäper M, Kiesswetter E, Kleinbeck S, Juran S, Blaszkewicz M, Fricke H-H, Altmann L, Berresheim H, Brüning T. From chemosensory thresholds to whole body exposures-experimental approaches evaluating chemosensory effects of chemicals. *Int Arch Occup Environ Health* 79:308-321. (2006).

Schaper M: Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 54:488-544 (1993).

SCOEL Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Trimethylamine. (2017).