

N,N-DIMETILETILAMINA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA N,N-DIMETILETILAMINA

DLEP 113

2017

VLA-ED[®]: 2 ppm (6,1 mg/m³)

VLA-EC[®]: 4 ppm (12,2 mg/m³)

Notación: -

Sinónimos: etildimetilamina, DMEA

Nº CAS: 598-56-1

Nº CE: 209-940-8

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La N,N-dimetiletilamina es un líquido incoloro o amarillento con un fuerte olor amoniacal. Es altamente inflamable y sus vapores forman mezclas explosivas con el aire. Es muy volátil. Ataca el aluminio, el cobre, el cinc y sus aleaciones. En contacto con el mercurio puede dar lugar a reacciones explosivas. Su combustión libera humos tóxicos (amoníaco, óxidos de nitrógeno, óxido de carbono, trazas de nitrilos y de cianuros, etc.). Puede reaccionar violentamente con ácidos y agentes fuertemente oxidantes.

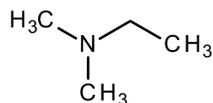
Factor de conversión

(20°C, 101 kPa): 1 ppm = 3,035 mg/m³

Peso molecular: 73,14

Fórmula molecular: C₄H₁₁N

Fórmula estructural:



Punto de fusión: -140°C

Punto de ebullición:	36,5°C
Presión de vapor:	52,7-58 kPa a 20°C
Densidad:	0,675 g/cm ³ a 20°C
Solubilidad:	soluble en agua; soluble en etanol, óxido de dietilo y en numerosos solventes orgánicos.

USOS MÁS FRECUENTES

La N,N-dimetiletilamina se utiliza como producto intermedio en la fabricación de agentes farmacéuticos, productos de caucho, inhibidores de la corrosión, etc., así como agente catalizador para las arenas de moldeo en la industria de fundición o agente de endurecimiento en la formación de polímeros.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La exposición a N,N-dimetiletilamina provoca en las personas principalmente molestias en la vista tales como visión a través de velo y visión veteada de rayas de color, edema o inflamación de córnea e irritación en los ojos. También tiene efectos irritantes en la nariz y en la garganta.

Un efecto añadido a las molestias temporales en la vista provocadas por la N,N-dimetiletilamina es el riesgo para la seguridad de los trabajadores afectados en sus capacidades visuales tanto en el propio puesto de trabajo como en el trayecto de regreso a sus domicilios al término de la jornada laboral, en caso de que sean conductores de algún vehículo.

Es una sustancia que se asimila rápidamente por vía inhalatoria, oral y dérmica en pequeñas cantidades. Se

distribuye rápidamente y el 90% se convierte por N-oxidación en N,N-dimetiletilamina-óxido. El tiempo de permanencia en el plasma en humanos asciende a 1,5 horas para la N,N-dimetiletilamina y a 3 horas para el N-óxido. La eliminación con la orina tiene lugar en dos fases, con un tiempo de permanencia de entre 1,5 a 7 horas para la N,N-dimetiletilamina y de entre 2,5 y 8 horas para el N-óxido. Existe una buena correlación entre la exposición y la concentración de N,N-dimetiletilamina en plasma o en orina. La N,N-dimetiletilamina líquida es corrosiva en piel y ojos en experimentación animal.

Mecanismos de actuación

Un efecto directo del vapor de N,N-dimetiletilamina sobre el epitelio de la córnea es responsable del origen del edema de córnea (Mellerio y Weale, 1966). Pero no pueden excluirse mecanismos neuronales. Tampoco pueden descartarse para las aminas terciarias (trimetilpropanodiamina y trimetilbutanodiamina) la dilatación comprobada de pupilas y la pérdida de la capacidad de acomodación de la vista. La dilatación de la pupila se explica porque una inhibición competitiva de los receptores de muscarina

postganglionares conduce a la inhibición del músculo esfínter de la pupila y a la activación del músculo dilatador de la pupila. La pérdida de la capacidad de acomodación cercana se atribuye a la parálisis del músculo ciliar (Albrecht y Stephenson, 1988).

Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

En voluntarios expuestos a N,N-dimetiletilamina en el espacio de 8 horas cada 2 horas a 10, 40 y 50 mg/m³ (3,3; 13,2 y 16,5 ppm) (2 personas) o a 10, 20, 40 y 50 mg/m³ (3,3; 6,6; 13,2 y 16,5 ppm) (2 personas) se determinó una absorción inhalatoria del 81%-94%.

El 90% de la N,N-dimetiletilamina fue metabolizada como N,N-dimetiletilamina-óxido. No se encontraron metabolitos desalquilados, como la dimetilamina o la metiletilamina. Las máximas concentraciones en el plasma de N,N-dimetiletilamina se midieron a las 4 horas del comienzo de la exposición y para el N-óxido a las 8 horas. Después del fin de la exposición la permanencia en el plasma de la N,N-dimetiletilamina ascendió a 1,3-1,5 horas y a 3 horas para el N-óxido. Después de 16 horas del fin de la exposición las concentraciones en el plasma de N,N-dimetiletilamina estaban por debajo del límite de prueba de 0,8 µM y para el N-óxido 0,13-0,84 µM.

La eliminación con la orina ocurrió en dos fases, la segunda de las cuales comenzó 9 horas después del fin de la exposición. La vida media para estas fases ascendió a 1,5 y 7 horas para la N,N-dimetiletilamina y a 2,5 y 8 horas

para el N-óxido. A causa de la buena correlación entre la exposición y la concentración de N,N-dimetiletilamina en el plasma o en la orina se puede recurrir a ambos parámetros como marcadores para exposiciones a N,N-dimetiletilamina (Lundh *et ál.*, 1991; Stahlbom *et ál.*, 1991a).

Para valorar la absorción de N,N-dimetiletilamina por la piel se determinaron *in vitro* el flujo de penetración y el coeficiente de permeabilidad tanto para piel humana (0,017 mg/cm²xh y 0,003 cm/h) como para piel de conejillos de Indias (0,009 mg/cm²xh y 0,001 cm/h). La absorción media de N,N-dimetiletilamina por la piel en 3 voluntarios tras una exposición de 4 horas en el brazo derecho frente a 250, 500 o 1000 mg/m³ (82,5; 165 o 330 ppm) se determinó, tras la medida de las concentraciones de N,N-dimetiletilamina y de su N-óxido en orina de 24 horas, en 44, 64 y 88 µg, y el coeficiente de permeabilidad medio en 0,037 cm/h. Con esto la absorción de N,N-dimetiletilamina es esencialmente más significativa por los pulmones que por la piel (Lundh *et ál.*, 1997).

La absorción oral simultánea de N,N-dimetiletilamina (25 mg) y trimetilamina (300 o 600 mg) aumentó la concentración de N,N-dimetiletilamina en plasma y en orina a pesar de las grandes diferencias individuales. Sin embargo, no influyó en la eliminación total de N,N-dimetiletilamina y del N-óxido con la orina (Lundh *et ál.*, 1995). Por este resultado se derivó una inhibición competitiva de N-oxidación y con ello de

la aminooxidasa funcional mixta (Mitchell, 1996).

ESTUDIOS EN HUMANOS

Exposición única

Tras exposiciones de 8 horas frente a 10, 20, 40 o 50 mg/m³ (3,3; 6,6; 13,2 o 16,5 ppm) se examinó la agudeza visual, el segmento delantero del ojo y el espesor de la córnea de 4 voluntarios a los 10-15 minutos después del fin de la exposición. Dos de las 4 personas mostraron un ligero engrosamiento de la córnea a partir de 10 mg/m³ (3,3 ppm) no dependiente de la concentración (de cerca 0,476 hasta 0,506 mm (6,3%); valores calculados sólo de una curva). Los otros dos voluntarios mostraron a partir de 40 mg/m³ (13,2 ppm) un aumento similar del grosor de la córnea. En todos los voluntarios retrocedió el engrosamiento 3 horas después del fin de la exposición. Exposiciones a 40 o 50 mg/m³ (13,2 o 16,5 ppm) llevaron a los 4 voluntarios a irritaciones de ojos subjetivas, visión a través de velo y un ligero edema de córnea, molestias que aparecieron entre 3 y 6 horas después del inicio de la exposición (Stahlbom *et al.*, 1991 b.). Por causa de las amplias variaciones interindividuales del valor medido y de la insignificante cantidad de voluntarios se puede tomar este estudio solamente como indicación de un posible umbral de efecto.

Las irritaciones de ojos y las molestias en la vista se observaron también en exposiciones en el lugar de trabajo frente a 25 mg/m³ (8,25 ppm) con valores de pico desde más de 100 mg/m³ (33 ppm).

Una exposición frente a 100 o 150 mg/m³ (33 o 50 ppm), de 15 minutos de duración, provocó irritación de ojos pero ninguna molestia en la vista (Stahlbom *et al.*, 1991 b). Esta investigación indica que las molestias en la vista son provocadas más bien por exposiciones de larga duración que por exposiciones pico aisladas.

Exposiciones repetidas

La exposición de 8 horas de duración frente a 1,2-2,3 mg/m³ (0,4-0,8 ppm) provocó en los trabajadores dolores de cabeza, irritaciones en los ojos y en la mucosa nasal, molestias en la vista, vértigo y náuseas (exposición mixta con isocianatos) (NIOSH 1984a). Los trabajadores que estuvieron expuestos a lo largo de 3,5-5,5 años frente a un promedio de 3,3 ppm (0,1—11,8 ppm; valores de pico hasta 100 ppm) en procesos de caja fría y moldeo se quejaron unánimemente de visión a través de velo y visión veteada de rayas de color. En los expuestos aparecieron con frecuencia molestias en la zona del primer Trigémino, lo que en dos casos hizo necesario un tratamiento clínico. El 52 % de los trabajadores ocupados en el ámbito de moldeo en frío tuvieron una elevada tensión sanguínea (19% de personas controladas). En el estudio, exposiciones de varias horas frente a 25 ppm se consideraron como molestias insoportables para el olfato (Schmitter, 1984).

En 26 fundiciones se midieron concentraciones promedio en 8 horas de 6,3 ml N,N-dimetiletilamina/m³ (n=54) con valores de corta duración de 10,7 ppm (95%-KI: 10,2-11,2 ppm) (n=151) y

54 trabajadores organizados en 3 grupos de exposición (d 5 ppm, > 5-10 ppm, > 10 ppm) para investigar el efecto de la N,N-dimetiletilamina en exposiciones de corta duración y exposiciones de 8 horas. Una exposición de corta duración hasta 5 ppm fue soportada por los 16 trabajadores sin síntomas. En comparación con esto, concentraciones desde 4,4 ppm (valor medio de 8 horas) provocaron visión borrosa en tres de los 26 trabajadores. Exposiciones frente a 8 ppm provocaron adicionalmente visión a través de velo, picor de ojos y lagrimeo en seis de los 12 trabajadores de exposición corta y en diez de los 10 expuestos durante un promedio de 8 horas. Exposiciones desde 15,5 ppm (en 8 horas) o 21 ppm (en poco tiempo) intensificaron las molestias visuales y provocaron irritaciones de ojos, nariz y garganta en dieciocho de los 18 trabajadores y en veinticinco de los 26 trabajadores, respectivamente. Por esta investigación dedujeron los autores un NOEL de 3 ppm (para un promedio de 8 horas) (Warren y Selchan, 1988). Los trabajadores de fundiciones expuestos a N,N-dimetiletilamina mostraron un riesgo elevado de obstrucciones bronquiales en comparación con las personas de control.

Efectos sobre la piel y la córnea

Exposiciones de 8 horas frente a 1,2-2,3 mg/m³ (0,4-0,8 ppm) (NIOSH, 1984a), desde 40 mg/m³ (13,2 ppm) (Stahlbom *et ál.*, 1991 b) o hasta 47 mg/m³ (15,5 ppm), con valores de pico hasta 125 mg/m³ (41,2 ppm) (NIOSH, 1984b) fueron irritantes para los ojos de los trabajadores.

Exposiciones frente a 8 ppm produjeron en seis de los 12 trabajadores (15 minutos) y en diez de los 10 trabajadores (un promedio de 8 horas) escozor de ojos y lagrimeo (Warren y Selchan, 1988).

Efecto alérgeno

No existe información.

Toxicidad para la reproducción

No existe información.

Genotoxicidad

No existe información.

Carcinogenicidad

Debido a una elevada tasa de mortalidad por cáncer (Tasa de mortalidad estandarizada=152) en trabajadores de fundición se comparó una cohorte de estudio de 632 fundidores daneses (entre 15 y 74 años de edad) después de un tiempo de observación de 10 años con una cohorte de 52000 trabajadores especialistas no expuestos (carpinteros, electricistas, mecánicos). Esto dio como resultado una elevada cantidad de casos de muerte por cáncer de vejiga (6 casos frente a los 0,6 esperados, Tasa de mortalidad estandarizada=896) (Hansen, 1991). Puesto que los trabajadores también estaban expuestos a otras sustancias, como hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, fenoles, cresoles o aldehídos, no se puede tomar el estudio

para una evaluación del potencial cancerígeno de la N,N-dimetiletetilamina.

EXPERIMENTACIÓN ANIMAL E INVESTIGACIONES IN VITRO

Toxicidad aguda

Se determinó la LC₅₀ en ratas después de la absorción por inhalación durante una hora con >2300-15400< mg/m³ (>760 y <5080 ppm) (BASF, 1980) y después de la inhalación durante 4 horas con 1461 ppm (Ballantyne y Leung, 1996). Después de una exposición inhalatoria de una hora de duración frente a 80, 100, 120 o 140 ppm (240, 300, 360 o 420 mg/m³) a N,N-dimetiletetilamina murió una cuarta parte de las ratas macho del grupo de 100 ppm en el plazo de 10 días después del tiempo de observación, mientras que con 120 ppm tres cuartas partes de los animales murieron en el plazo de 60 minutos y con 140 ppm murieron todos en 20 minutos. En los animales se observó disnea, temblor, ojos enrojecidos, lagrimeo, secreción nasal y salivación (Ashland, 1970). Debido a la carencia de documentación no se puede interpretar la discrepancia de LC₅₀ > 760 ppm (BASF, 1980).

En las ratas se elevó la LD₅₀ después de la aplicación oral de 606 mg/kg (BASF, 1973). Después una aplicación oral de 24 horas la LD₅₀ en ratas fue >2000 mg/kg (Elf Atochem, 1993); en conejos >200 mg/kg (BASF, 1979) y 1219 mg/kg (Ballantyne y Leung, 1996); y en ratones después de una dosis intraperitoneal 94 mg/kg (BASF, 1973).

En ratones se fijó una RD₅₀ después de una exposición de 15 minutos

(disminución del 50% de la frecuencia respiratoria) de 161 ppm, y después de una exposición de 2 horas en ratones traqueotomizados se fijó una RD₅₀ de 691 ppm. A causa de estos valores los autores clasificaron la N,N-dimetiletetilamina como sustancia irritante (Gagnaire *et ál.*, 1989).

Toxicidad subaguda, subcrónica y crónica

No existe información.

Efecto sobre la piel y las mucosas

La N,N-dimetiletetilamina fue corrosiva para la piel y los ojos en conejos (BASF 1973, 1979). La aplicación de 5 µl de N,N-dimetiletetilamina sin diluir sobre los ojos de conejos provocó abrasiones después de 4 horas. En 7 días aumentaron los vasos de la córnea y en 14 días se formaron úlceras (Ballantyne y Leung, 1996).

Efecto alérgeno

En los test de máximos sobre cobayas la N,N-dimetiletetilamina no fue sensibilizante (Elf Atochem, 1989).

Toxicidad para la reproducción

No existe información.

Genotoxicidad

La N,N-dimetiletetilamina no fue mutágena en los test de mutagenicidad en salmonella en las cepas *S.typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 y

TA1538 con concentraciones desde 100 hasta 1000 µg/placa en presencia y en ausencia de sistemas de activación metabólica (Elf Atochem, 1990). En una investigación citogenética con linfocitos humanos concentraciones desde 250 hasta 730 µg/ml en presencia y en ausencia de sistemas de activación metabólica no fueron mutágenas (Elf Atochem, 1991).

Carcinogenicidad

No existe información.

RECOMENDACIÓN

Se consideran como efectos críticos las molestias en la visión (visión a través de velo y visión veteada de rayas de color a través de la hinchazón de la córnea), provocadas en el lugar de trabajo dependiendo de la concentración a partir de 3,3-4,4 ppm (valor promedio en 8 horas). Las irritaciones de los ojos, la nariz y la garganta se declararon a partir de 8 ppm (Warren y Selchan, 1988, véase el motivo 1999). Los autores de este estudio dedujeron de esto un NOEL de 3 ppm (10 mg/m³) (Warren y Selchan, 1988).

La exposición de 15 minutos a 33-50 ppm (100-165 mg/m³) provocó

irritaciones de ojos en los voluntarios pero no molestias en la visión. Estos resultados contradictorios después de una exposición única y una exposición crónica son probablemente una indicación de que las molestias en la visión no dependen sólo del valor máximo de exposición sino también de la duración de la misma, y que los expuestos crónicos reaccionan más sensiblemente a la sustancia. Se percibió un olor insoportable a 25 ppm (Schmitter, 1984, véase el motivo 1999).

Se recomienda un VLA-ED[®] de 2 ppm (6,1 mg/m³) y un VLA-EC[®] de 4 ppm (12,2 mg/m³) para la N,N-dimetiletilamina en base a los efectos sobre la visión y los efectos irritantes en los ojos, la garganta y la nariz en humanos.

El VLA-EC[®] recomendado se sitúa en 4 ppm como resultado de aplicar un factor de corrección de 2 a los 8 ppm a partir de los que se registraron irritaciones de ojos, nariz y garganta.

No existe información sobre los posibles efectos cancerígenos o mutágenos en humanos. Tampoco existe información sobre su posible toxicidad para la reproducción humana ni sobre efectos sensibilizantes.

A los niveles indicados no hay dificultades en la medición.

BIBLIOGRAFÍA

Albrecht WN, Stephenson RL (1988) Health hazards of tertiary amine catalysts. Scand J Work Environ Health 14: 209-219.

Ashland (Ashland Chemical Company) (1970) Comparative toxic effects of exposure of male rats to vapors of dimethylethylamine and triethylamine. Younger Laboratories, Inc, NTIS/OTS0515467, NTIS, Springfield, VA, USA.

Ballantyne B, Leung H-W (1996) Acute toxicity and primary irritancy of alkylalkanolamines. *Vet Hum Toxicol* 36: 422-426.

Ducos P, Gaudin R, Maire C, Mavelle T, Bouchikhi B, Derby G (1988) Occupational exposure to volatile nitrosamines in foundries using the "ashland" core-making process. *Environ Res* 47: 72- 78.

Elf Atochem (1989) Etude No. 5436TSG, Dimethylethylamine (DMEA), Test de sensibilisation chez le cobayo (14.12.1989), unveröffentlichte Untersuchung, zitiert in Elf Atochem (1994).

Elf Atochem (1990) Sanofi Recherche, Dimethylethylamine (DMEA), Test de Ames - Essai de mutation reverse sur salmonella typhimurium, CEI 423A/CEI 423B, (12.04.1990), unveröffentliche Untersuchung, zitiert in Elf Atochem (1994).

Elf Atochem (1991) Study to evaluate the chromosome damaging potential of N,N-dimethylethylamine by its effects on cultured human lymphocytes using an in vitro cytogenetics assay, Hazelton Microtest 1HLREATO.010, (18.06.1991), unveröffentliche Untersuchung, zitiert in Elf Atochem (1994).

Elf Atochem (1993) Study No. 9597 TAR, Dimethylethylamine (DMEA), Acute dermal toxicity in rats (08.01.1993), unveröffentliche Untersuchung, zitiert in Elf Atochem (1994).

Elf Atochem (1994) HEDSET, 20.05.1994.

Gagnaire F, Azim S, Bonnet P (1989) Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol* 9: 301-304.

Hansen ES (1991) Cancer mortality among Danish molders. *Am J Ind Med* 20: 401-409.

Lundh T, (Ståhlbom B, Åkesson B (1991) Dimethylethylamine in mould core manufacturing: exposure, metabolism, and biological monitoring. *Br J Ind Med* 48: 203-207.

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.

Lundh T, Boman A, Åkesson B (1997) Skin absorption of the industrial catalyst dimethylethylamine in vitro in guinea pig and human skin, and of gaseous dimethylethylamine in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 70: 309-313.

Mellerio J, Weale RA (1966) Hazy vision in amine plant operatives. *Br J Med* 23: 153-154.

Mitchell S (1996) A new meaning of aromatherapy. *Hum Exp Toxicol* 15: 271-272.

Mur JM, Pham QT, Toamain JP, Henquel JC, Baudin V, Betz N (1987) Evolution in five years of the pulmonary function of

Ashland core makers. Arch Mal Prof 48: 85-89.

Schmittner H (1984) Arbeitsmedizinische und arbeitshygienische Untersuchungen beim Cold-Box- und Maskenformverfahren. Gießerei 71: 895-902.

Ståhlbom B, Lundh T, Åkesson B (1991 a) Experimental study on the metabolism of dimethylethylamine in man. Int Arch Occup Environ Health 63: 305-310.

Ståhlbom B, Lundh T, Floren I, Åkesson B (1991 b) Visual disturbance in man as a result of experimental and occupational exposure to dimethylethylamine. Br J Ind Med 48: 26-29.

Warren DW, Selchan DF (1988) An industrial hygiene appraisal of triethylamine and dimethylethylamine exposure limits in the foundry industry. Am Ind Hyg Assoc J 49: 630-634.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. N,N Dimethylethylamin. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentations 2000. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb59856d0030/pdf>

BASF (1973) Bericht über die Prüfung der akuten Toxizität von N,N-Dimethyläthylamin" an Auge und Rückenhaut weißer Kaninchen. BASF AG, Abteilung Toxikologie, unveröffentlichte Untersuchung (XXIII/79), Bericht vom 22.8.1973.

BASF (1979) Bericht über die Prüfung der akuten dermalen Toxizität von N,N-Dimethylethylamin" an der Rückenhaut weißer Kaninchen. BASF AG, Abteilung Toxikologie, unveröffentliche Untersuchung (77/721), Bericht vom 18.12.1979.

BASF (1980) Bestimmung der akuten LC50 von Dimethlaethylamin als Dampf bei 1 stündiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten. BASF AG, Abteilung Toxikologie, unveröffentliche Untersuchung (77/721), Bericht vom 8.4.1980.

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1984 a) Health hazard evaluation No. 83-131-1412, NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA.

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1984 b) Health hazard evaluation No. 82-348-1442, NIOSH, Cincinnati, Ohio, USA.