

CLOURUO DE DIMETILCARBAMOÍLO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CLORURO DE DIMETILCARBAMOÍLO

DLEP 83

2014

VLA-ED[®]: 0,005 ppm (0,022 mg/m³)

VLA-EC[®]: -

Notación: -

Sinónimos: dimetilamida del ácido clorofórmico, DMCC, cloruro del ácido dimetilcarbámico

Nº CAS: 79-44-7

Nº CE: 201-208-6

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

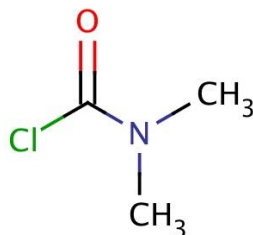
El cloruro de dimetilcarbamoílo, DMCC, es un líquido incoloro, de olor acre, soluble en disolventes orgánicos, difícilmente inflamable. Sus vapores pueden formar mezclas explosivas con el aire cuando se calientan por encima del punto de inflamación (60-93°C). Se hidroliza rápidamente en agua a dimetilamina, dióxido de carbono y cloruro de hidrógeno (ACGIH, 2011, GESTIS).

Factor de conversión: 1 ppm = 4,5 mg/m³
(20°C y 101,3 kPa)

Peso molecular: 107,64

Fórmula molecular: C₃H₆ClNO

Fórmula estructural:



Punto de fusión: - 33°C

Punto de ebullición: 165 a 167°C

Presión de vapor: 0,26 kPa a 25°C

Peso específico: 1,17 g/cm³ a 20°C
Densidad de vapor: 3,73 veces la del aire
Punto de inflamación: 82°C
Límite de explosividad: inferior 4,8% y superior 19,2% (concentración en aire)

USOS MÁS FRECUENTES

El DMCC se utiliza como intermedio químico en la fabricación de carbamatos, colorantes y productos farmacéuticos. La exposición de trabajadores se da principalmente en la formulación de plaguicidas, en la fabricación de colorantes y en la industria farmacéutica (ACGIH, 2011).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

No se ha encontrado información sobre absorción, distribución, metabolismo o excreción.

Las principales vías de entrada de DMCC en el organismo son a través del tracto respiratorio y la piel (GESTIS).

Los principales efectos del DMCC tanto agudos como crónicos son desde fuerte irritación hasta corrosión de las membranas mucosas de los ojos y del tracto respiratorio y también de la piel. No se ha encontrado información sobre efectos sistémicos en humanos (GESTIS).

ESTUDIOS EN ANIMALES

Toxicidad aguda

El DMCC es ligeramente tóxico por vía oral para roedores, con una LD₅₀ de 1.170 mg/kg para ratas y 1.000 mg/kg para ratones. Los efectos encontrados incluyen cianosis, hemorragia en el hígado, daño celular en los riñones, congestión pulmonar e irritación de la mucosa del estómago (ACGIH, 2011).

El DMCC produce irritación ocular y dérmica moderada en conejos, desapareciendo los efectos a la semana de la aplicación.

Toxicidad subcrónica

Hamsters expuestos por inhalación 6 horas/día, 5 días/semana durante 30 días a 1 ppm de DMCC mostraron pesos corporales normales y todos ellos sobrevivieron a la exposición.

Toxicidad crónica / Carcinogenicidad

En un estudio se expuso a ratas 6 horas/día, 5 días/semana durante 6 semanas a 0,5, 1 y 2 ppm de DMCC y se las mantuvo sin exposición durante 2 años. Se observó una relación concentración / respuesta para el desarrollo de lesiones morfológicas y para la incidencia de tumores. Los tumores desarrollados fueron carcinomas escamosos en la región anterior de la cavidad nasal y en la región naso-faríngea. La incidencia de tumores fue del 89% en el grupo expuesto a 2 ppm, 39% en el expuesto a 1 ppm y 4% en los animales expuestos a 0,5 ppm (Sellakumar *et al.*, 1989).

En otro estudio se expuso a ratas a 1, 10, 30 y 100 ppm de DMCC durante 30 días y se las mantuvo sin exposición durante 2 años. La ganancia de peso disminuyó significativamente en el grupo expuesto a 10 ppm a los 15 días. Se observó hiperplasia de la laringe y metaplasia escamosa en los grupos de 1

y 10 ppm, aunque sorprendentemente más en los animales expuestos a 1 ppm. También se observó metaplasia escamosa en la tráquea a 10 ppm. En este grupo se detectaron 3 papilomas en la tráquea y 1 en la laringe, mientras que se observó un papiloma en la laringe en el grupo de 1 ppm. Se observaron carcinomas escamosos en el tracto respiratorio en ratas que murieron al acabar la exposición. A 1 ppm se encontraron dos cánceres nasales y a 10 ppm 9 cánceres escamosos (Sellakumar *et al.*, 1977).

Ratas expuestas a 1 ppm de DMCC durante 350 días, sobrevivieron todas 28 semanas, pero todas murieron antes de la semana 52. Se observó una gran incidencia de carcinomas escamosos de la mucosa nasal (94 de 98 ratas) (Sellakumar *et al.*, 1977).

En un grupo de 100 ratas macho expuestas 6 horas/día, 5 días/semana durante 1 año a 0,3 ppm de DMCC se observaron dos carcinomas en el tracto respiratorio, un carcinoma escamoso en la laringe y otro carcinoma escamoso en los bronquios (Snyder y Bowers, 1987).

En otro grupo de hamsters expuestos 6 horas/día, 5 días/semana durante toda su vida a 1 ppm de DMCC, el 51% de los animales desarrollaron tumores del tracto nasal (Sellakumar *et al.*, 1989). Morfológicamente todos los tumores fueron clasificados como carcinomas escamosos. También se observó formación de tumores después de administración dérmica de DMCC y sarcomas después de administración con jeringuilla en el lugar de la inyección. La instilación intratraqueal de 1 mg/kg de peso corporal, una vez por semana durante 110 semanas produjo tumores en tráquea y laringe (Steinhoff *et al.*, 1986).

Genotoxicidad

El DMCC resultó positivo en una gran cantidad de estudios, aunque también ha resultado negativo en otros (ACGIH, 2011).

Toxicidad para la reproducción

No se ha encontrado información.

ESTUDIOS EN HUMANOS

No existe suficiente información sobre las posibles consecuencias de la exposición repetida a DMCC en humanos, aunque no se puede descartar la irritación ocular (GESTIS).

En trabajadores expuestos a DMCC se encontró un caso de irritación ocular y otro con problemas hepáticos, aunque no se dan datos de exposición.

Se estudió a un total de 100 personas expuestas, por un periodo entre 1 mes y 15 años, a DMCC y también a cloruro de dietilcarbamoilo. No se encontró ningún caso de neoplasia maligna ni durante el periodo de trabajo, ni posteriormente, ni en dos personas que fallecieron. Sin embargo, este trabajo no permite sacar conclusiones porque se trata de un grupo pequeño y el periodo de observación fue relativamente corto (ACGIH, 2011).

No se detectó ningún caso de muerte por cáncer en un total de 6 muertes, en un estudio con 39 trabajadores en la producción de DMCC, 26 en el procesamiento y 44 ex trabajadores, con edades comprendidas entre 17 y 65 años, expuestos por periodos entre 6 meses y 12 años. El análisis por rayos X no reveló tampoco ningún caso de cáncer (Von Hey *et al.*, 1974).

El análisis cromosómico de 10 trabajadores expuestos a DMCC durante

un periodo de 4 a 10 años no puso de manifiesto la existencia de aberraciones cromosómicas (Fleig y Thiess, 1978).

No hay estudios sobre toxicidad para la reproducción.

RECOMENDACIÓN

La ACGIH cataloga al DMCC como A2, sospechoso de ser cancerígeno en humanos. En el reglamento CLP está clasificado como C1B, compuestos para los que se supone que son carcinógenos para el hombre, en base a la existencia de pruebas en animales.

Se recomienda un VLA-ED[®] de 0,005 ppm para proteger de los efectos adversos del DMCC.

Este valor está basado en que exposiciones a 0,5 ppm durante un periodo relativamente corto, 6 semanas y la exposición a 0,3 ppm durante un año son suficientes para causar tumores en el tracto respiratorio de ratas. Aunque

en estos estudios no se ha establecido ningún NOEL, se puede estimar en 0,1, aplicando un factor de 3 para pasar de LOEL a NOEL. Corrigiendo de acuerdo con la escala alométrica, aplicando un factor de 4 por tratarse de ratas y otro adicional de 2,5 para corregir otras diferencias interespecies, quedaría 0,01 ppm (DFG, 2012; ECHA, 2012, Schenk and Johanson, 2010). El valor propuesto es de 0,005 ppm, ya que se trata de un efecto cancerígeno.

La reactividad química del DMCC es tal que actúa directamente en el lugar de contacto. La toxicidad dérmica es muy baja, sin embargo se recomienda la notación “vía dérmica”, porque se ha demostrado que la aplicación repetida en la piel de ratones es capaz de producir tumores. El DMCC no resultó sensibilizante en conejillos de indias (ACGIH, 2011). No existe información suficiente para fijar un VLA-EC[®].

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (2011). Documentation of the Threshold Limit Values. 2011 Supplement to the 7th Edition.

DFG (2012) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2012. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 48

ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.

Fleig J; Thiess AM (1978). Chromosome investigations of persons exposed to dimethyl carbamoyl chloride and diethyl carbamoyl chloride. J Occup Med 20:745–746.

GESTIS-database on hazardous substances. Information system on hazardous substances of the German Social Accident Insurance, <http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp>

Schenk L and Johanson G (2010). Use of uncertainty factors by the SCOEL in their derivation of health-based occupational exposure limits. Crit Rev Toxicol. (2010) 40(9):791-8

Sellakumar AR; Laskin S; Kuschner M; et al (1980). Inhalation carcinogenesis by dimethylcarbamoyl chloride in Syrian golden hamsters. *J Environ Pathol Toxicol* 4:107–115.

Sellakumar AR; Snyder C; Patil G; Burns F (1977). Inhalation carcinogenesis of dimethylcarbamyyl chloride a dose response effect and induction of nasopharyngeal and nasal cavity tumors in rats. Presented at the Am Ind Hyg Conf, May 22–27, 1977.

Sellakumar A; Snyder C; Patil G; Burns F (1989). Inhalation carcinogenesis of dimethylcarbamyyl chloride, a dose response effect and induction of nasopharyngeal and nasal cavity tumors in rats. *Proc Am Assoc Cancer Res Ann. Meet* 30:140.

Snyder CA; Bowers AB (1987). A new inhalation exposure system for the

determination of inhaled doses in laboratory rats. *Arch Toxicol* 61:3–6.

Steinhoff D; Gad SC; Hatfield GK; Mohr U (1986). Carcinogenicity study with sodium dichromate in rats. *Exp Pathol* 30:129–141.

Von Hey W; Theiss AM; Zeller H (1974). Possible health hazards in the manufacture and processing of dimethylcarbamyyl chloride. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz* 24:71–77.