

mgr inż. MAŁGORZATA
KUPCZEWSKA-DOBECKA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Dietyloamina

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 15 mg/m³
NDSch: 30 mg/m³
NDSP: –
DSB: –
C – substancja o działaniu żrącym
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24.06.2004

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.11.2004

Słowa kluczowe: dietyloamina, NDS, narażenie zawodowe.

Key words: diethylamine, MAC, occupational exposure.

Dietyloamina (DEN) jest bezbarwną o ostrym amoniakalnym zapachu oraz słonym smaku palną cieczą, która znalazła zastosowanie w syntezie chemicznej do produkcji: żywic, pestycydów i insektycydów, a także jako: przyspieszacz w przemyśle gumowym, inhibitor korozji i inhibitor polimeryzacji. Narażenie na dietyloaminę może występować także w przemyśle farmaceutycznym, gdzie jest wykorzystywana do produkcji disulfiramu, flurazepamu, lidokainy oraz w przemyśle barwników.

Dietyloaminę można zaliczyć do substancji szkodliwych w kontakcie ze skórą i po połknięciu. Najmniejsza wyznaczona wartość LD₅₀ dla szczurów po podaniu dożołądkowym wynosi 108 mg/kg m.c., natomiast dla myszy 130 mg/kg. Inne dane wskazują, że wartości te są większe i wynoszą odpowiednio 540 mg/kg dla szczura i 500 mg/kg dla myszy. Wartość LD₅₀ po podaniu na skórę wyznaczona dla królika wynosi 820 mg/kg.

Głównym skutkiem działania dietyloaminy jest działanie żrące i drażniące. Narządami krytycznymi w przypadku narażenia zarówno na pary dietyloaminy, jak i ciekłą aminę są: oczy, skóra i układ oddechowy. W eksperymencie na ochotnikach nie udało się wyznaczyć wielkości najmniejszego stężenia dietyloaminy, które może spowodować wystąpienie objawów działania drażniącego na oczy i nos, jednak oszacowano, że objawy te pojawiają się po narażeniu na dietyloaminę o stężeniu wynoszącym 30 mg/m³.

* Wartości NDS i NDSCh dietyloaminy zostały przedłożone ministrowi gospodarki i pracy celem wprowadzenia zmian do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia dietyloaminy w powietrzu środowiska pracy zamieszczono w normie PN-86/Z-04162/02.

Powtarzane narażenie zwierząt na pary dietyloaminy powoduje działanie drażniące na układ oddechowy u zwierząt. W eksperymencie inhalacyjnym, 24-tygodniowym na szczurach F-344 nie obserwowano skutków działania drażniącego dietyloaminy o stężeniu 75 mg/m³. Nie wykonano jednak badań histopatologicznych błony śluzowej nosa. U szczurów narażonych na DEN o stężeniu 750 mg/m³ stwierdzono objawy podrażnienia przejawiające się występowaniem wydzieliny zapalnej z nosa, łzawieniem, zaczerwienieniem nosa, zmianami zwyrodnieniowymi w nabłonku pod postacią płaskonabłonkowej metaplazji (8/14 u samców i 13/13 u samic), rozrostu limfoidalnego (odpowiednio 7/14 i 6/13) oraz ropnego nieżyty nosa (13/14 i 13/13). Komitet Naukowy ds. Ustalania Dopuszczalnych Poziomów Narażenia Zawodowego w Unii Europejskiej (SCOEL) przyjął stężenie 75 mg/m³ za wartość LOAEL dla działania drażniącego dietyloaminy, pomimo wątpliwości spowodowanych brakiem badań histopatologicznych narażenia na związek o tym stężeniu. Eksperti SCOEL powołują się na niepublikowany raport NIOSH z 1983 r., w którym opisano skutki narażenia szczurów na dietyloaminę o stężeniu 75 mg/m³ po 30; 60 i 120 dniach narażenia. Z raportu tego wynika, że nie obserwowano skutków działania drażniącego dietyloaminy u zwierząt narażanych przez 30 i 60 dni, natomiast zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku pod postacią płaskonabłonkowej metaplazji stwierdzono po 120 dniach narażenia.

W doświadczeniach na myszach wyznaczono wartość RD₅₀ dietyloaminy, która wynosi 550 lub 606 mg/m³.

Do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dietyloaminy posłużyły dane zawarte w dokumentacji Unii Europejskiej. Za wartość LOAEL dla działania drażniącego przyjęto stężenie dietyloaminy wynoszące 75 mg/m³. Zastosowano łączny współczynnik niepewności równy 4, związany z wrażliwością osobniczą człowieka i stosowaniem wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL. Jednocześnie wartość NDS wyliczono jako 1/30 wartości RD₅₀ wyznaczonej na podstawie wyników badań na myszach.

Proponuje się przyjęcie wartości NDS dietyloaminy wynoszącej 15 mg/m³, co jest zgodne z wartością dopuszczalną ustaloną w Unii Europejskiej oraz wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) wynoszącej 30 mg/m³. Zaleca się oznakowanie substancji literami „Sk” – wchłania się przez skórę, ponieważ wyznaczona wartość LD_{50s} < 1000 mg/kg m.c. i wynosi dla królika 630 ÷ 820 mg/kg.

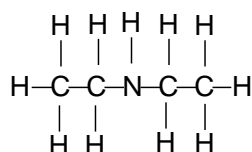
Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) dietyloaminy.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (HSDB 2003; RTECS 2003; ACGIH 2003):

- nazwa chemiczna
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

dietyloamina
C₄H₁₁N



- nazwa w rejestrze CAS
- numer w rejestrze CAS
- numer WE (EINECS)
- numer indeksowy
- współczynniki przeliczeniowe:
- synonimy:

diethylamine
109-89-7
203-716-3
612-003-00-X
1 ppm = 3 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,33 ppm
dietamina, *N,N*-dietyloamina, *N*-etyloetanamina,
DEN, DEA i DETN.

Dietyloamina jest drugorzędową aminą alifatyczną, która jest klasyfikowana zgodnie z aktami wykonawczymi do Ustawy o substancjach i preparatach chemicznych z 2001 r.

(DzU nr 11, poz. 84 ze zm.) jako substancja niebezpieczna i jest zaliczona do następujących kategorii niebezpieczeństwa:

- wysoce łatwo palna (F; R11)
- szkodliwa; działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu (Xn; R20/21/22)
- żrąca; powoduje poważne oparzenia (C; R35).

Właściwości fizykochemiczne (ACGIH 2003; CHEMINFO 2004; HSDB 2003):

– postać i wygląd	bezbarwna palna ciecz o zapachu ryb i ostrym zapachu amoniakalnym oraz słonym smaku
– masa cząsteczkowa	73,14
– temperatura topnienia	-50 °C
– temperatura wrzenia:	55 °C (1013 hPa) -6,3 °C (1 tor)
– gęstość względna	0,7074 w temp. 20 °C (woda = 1)
– gęstość względna par	2,5 (powietrze = 1)
– ciśnienie pary nasyconej	26 kPa (195 mmHg) w temp. 20 °C
– stężenie pary nasyconej	250 000 ppm (25%)
– współczynnik podziału oktanol-woda	log Kow = 0,43; 0,57
– rozpuszczalność w wodzie	miesza się w każdej proporcji
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach	rozpuszcza się w etanolu i w większości rozpuszczalników organicznych
– temperatura zapłonu	< -26 °C (1013 hPa) – zamknięty tygiel
– temperatura samozapłonu	312,22 °C
– próg zapachu	około 0,39 mg/m ³ (0,13 ppm) w powietrzu (metoda niespecyficzna): 0,9 mg/m ³ (0,3 ppm); 100% badanych rozpoznawało zapach
– granice wybuchowości z powietrzem	10,1% (górna) i 1,8% (dolna)
– reaktywność:	działa korodująco na niektóre metale i ich stopy: cynk, miedź, glin, miedź; tworzy mieszaniny wybuchowe z nitrometanem; reaguje gwałtownie z kwasami, materiałami utleniającymi, chlorem, podchlorynami, chlorowcopochodnymi, rtęcią i związkami nitrozowymi; podczas ogrzewania rozkłada się i emituje toksyczne dymy tlenków azotu (<i>Lewis 1996</i>); rozpuszcza parafiny i woski
– pH (odczyn)	11,6 (roztwór 0,1 M) – zasada silniejsza od amonowej
– pKa (stała dysocjacji)	11 w temp. 25 °C
– pKb	3 w temp. 25 °C
– temperatura krytyczna	233,3 °C
– ciśnienie krytyczne	3709 kPa (36,6 atm)
– lepkość dynamiczna	0,346 cP (0,35 mPa · s) w temp. 25 °C.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe (ACGIH 2003; HSDB 2003)

Dietyloamina jest otrzymywana w katalitycznej reakcji amoniaku z etanolem i jest dostępna jako roztwór wodny 50- i 70-procentowy.

Dietyloamina znalazła zastosowanie:

- w syntezie chemicznej do produkcji: żywic, pestycydów i insektycydów
- jako przyspieszacz w przemyśle gumowym
- jako inhibitor korozji i inhibitor polimeryzacji.

Narażenie na dietyloaminę może występować także w przemyśle farmaceutycznym, gdzie jest wykorzystywana do produkcji disulfiramu, flurazepamu, lidokainy oraz w przemyśle barwników.

W Europie jest produkowana w Wielkiej Brytanii (Anchor Chemical i ICI), we Francji (Atochem), w Niemczech i Belgii (BASF) oraz Holandii (VOS B.V.), (IUCALID 2000). W 1995 r. w USA produkcję dietyloaminy oceniono na 25 mln funtów.

Dietyloamina występuje w świeżych warzywach, jabłkach, świeżych owocach morza, chlebie, serach i tytoniu o stężeniach poniżej 10 ppm (140 µmol/kg).

Dietyloamina jest naturalnym składnikiem moczu. Człowiek wg *Rechenbergera* wydalą z moczem około 10 mg lotnych alkiloamin dziennie (cyt. *Beard, Noe* 1981). Dietyloaminę oznaczono w moczu, ślinie i kale na poziomie średnio 0,03 µg/ml oraz w soku żołądkowym na poziomie średnio 0,05 µg/ml (Review... 1997).

Według danych służb sanitarno-epidemiologicznych (*Dawydzik* i in. 2001) w 2000 r. w Polsce na dietyloaminę było narażonych kilkadziesiąt osób. Nie zgłaszano narażenia na stężenia ponadnormatywne (> 30 mg/m³).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Głównym skutkiem ostrego działania dietyloaminy jest działanie żrące i drażniące. Narządami krytycznymi w przypadku narażenia zarówno na pary dietyloaminy, jak i ciekłą aminę są: oczy, skóra i układ oddechowy (*Lewis* 1996; *Merck* 1983).

Wdychanie par dietyloaminy powoduje podrażnienie układu oddechowego charakteryzujące się bólem gardła, kaszlem, bólami w klatce piersiowej, dusznościami, sinicą i obrzękiem płuc (CHEMINFO 2004; Review... 1997). Pary dietyloaminy wywołują podrażnienia lub oparzenia chemiczne skóry i oczu. Kontakt z nimi powoduje zaczerwienienie oczu, łzawienie, ból oczu i światłowstręt (CHEMINFO 2004; *Benya, Harbison* 1994), a także obrzęk rogówki i zaburzenia widzenia (*Amor* 1950; Review... 1997).

Stężony roztwór dietyloaminy w kontakcie ze skórą powoduje oparzenia, nawet jeśli zostanie zmyty wodą w ciągu kilku minut (CHEMINFO 2004). Oszacowano, że dermalna dawka śmiertelna dietyloaminy wynosi 20 g (300 mmol), (Review ... 1997).

W okluzyjnym teście płatkowym (24/48 h) nie wykazano działania drażniącego dietyloaminy o stężeniach 1-; 2- lub 5-procentowych w parafinie (*Kaniwa* i in. 1994).

W przypadku rozprysku ciekłej dietyloaminy na twarz stwierdzono ból oczu, obrzęk rogówki i oparzenia przewodu pokarmowego, prawdopodobnie na skutek zachłyśnięcia. Zaburzenia widzenia występowały jeszcze przez miesiąc po narażeniu (*Grant* 1974).

Opiano przypadek podwójnego widzenia u pracownika narażonego na dietyloaminę, ale szczegóły raportu nie są znane (Review... 1997). Według *Granta* (1986) przypadki podwójnego widzenia na skutek ostrego narażenia zawodowego na dietyloaminę były notowane kilkakrotnie. Objawy zwykle występowały kilka godzin po zakończeniu narażenia. Jeśli pracownicy byli narażeni na dietyloaminę o dużym stężeniu (nie podano wielkości stężeń), objawy utrzymywały się przez kilka dni.

Na skutek prysnięcia w twarz ciekłej dietyloaminy podczas wypadku przy pracy stwierdzono silne oparzenia oczu oraz podrażnienie dolnych dróg oddechowych przejawiające się trudnościami w oddychaniu, które wymagały podania tlenu. U zatrutego rozwinęło się zapalenie płuc i znajdował się on w stanie krytycznym przez kilka dni (*Manufacturing* 1971).

Spożycie wodnego roztworu dietyloaminy może powodować oparzenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i krtani oraz żołądka, w następstwie których występują krwawe wymioty i biegunka. W wyniku obrzęku głośni może nastąpić utrata przytomności (*CHEMINFO* 2004).

Siedmiu ochotników (1 kobieta i 6 mężczyzn) niepalących i nie noszących szkieł kontaktowych narażano na dietyloaminę o stężeniu 75 mg/m^3 (25 ppm) przez 15 min (*Lundqvist* i in. 1992). U badanych wykonywano pomiar pojemności przewodów nosowych (*nasal airway volume*, NAV) metodą akustycznej rymetrii oraz mierzono opór dróg nosowych (*nasal airway resistance*, NAR) metodą rymanometryczną. U ochotników nie stwierdzono ostrej reakcji zapalnej błony śluzowej nosa. Pomiary NAV i NAR podczas 15-minutowego narażenia na dietyloaminę o stężeniu 75 mg/m^3 nie wykazały statystycznie znamiennych zmian w pojemności przewodów nosowych i w oporze dróg nosowych u wszystkich badanych. Następnego dnia badani wzięli udział w eksperymencie, podczas którego weszli do komory inhalacyjnej, kiedy stężenie dietyloaminy było zerowe, a opuścili komorę po 60 min, podczas gdy stężenie wzrosło do 36 mg/m^3 (12 ppm). Oszacowano, że średnie stężenie ważone podczas tego eksperymentu wynosiło 30 mg/m^3 (10 ppm).

Ochotnicy byli poddani badaniu ankietowemu za pomocą kwestionariusza i odpowiadali na pytania dotyczące stopnia podrażnienia nosa i oczu oraz intensywności wyczuwania zapachu, w odstępach 5-minutowych. Podczas narażenia na pary dietyloaminy o stężeniu rosnącym, intensywność zapachu oraz objawy podrażnienia nosa i oczu wzrastały ze wzrostem czasu narażenia. Wszyscy badani ocenili intensywność zapachu na poziomie około $5 \div 6$ razy wyższym pod koniec eksperymentu, w porównaniu z oceną dokonaną na początku jego trwania. Obserwowano adaptację badanych do warunków eksperymentu. Podrażnienie nosa bardzo dobrze korelowało z objawami podrażnienia oczu i wyczuwaniem zapachu. Korelacje były znamienne statystycznie i wynosiły: między podrażnieniem oczu i nosa $r = 0,87$; $p < 0,001$ oraz między podrażnieniem nosa i wyczuwaniem zapachu $r = 0,71$; $p < 0,001$ (*Lundqvist* i in. 1992).

Chociaż, jak konkludują autorzy doświadczenia, z powodu braku grupy kontrolnej i małej liczby uczestników badania nie wyznaczono wielkości najmniejszego stężenia dietyloaminy powodującego występowanie objawów działania drażniącego na oczy i nos, to jednak oszacowano, że objawy podrażnienia zaczęły pojawiać się po narażeniu na dietyloaminę o stężeniu 30 mg/m^3 .

Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe

Głównym skutkiem przewlekłego narażenia na pary dietyloaminy jest działanie drażniące na oczy, skórę i drogi oddechowe (*HSDB* 2003).

Obserwowano skutki działania drażniącego na oczy charakteryzujące się zmętnieniem rogówki i obrzękiem u pracowników narażonych przewlekłe na dietyloaminę (Amor 1949; 1950). Nie podano wielkości stężeń dietyloaminy w powietrzu środowiska pracy. Grant (1986) podał, że u ludzi narażonych zawodowo przez dłuższy okres na etyloaminy, tj. dietyloaminę, trietyloaminę i etyloaminę, występowały zaburzenia widzenia charakteryzujące się zamazanym, o zatartych konturach, zamglonym widzeniem i niebieskoczerwonym widzeniem. Nie wyjaśniono jednoznacznie czy to czysta dietyloamina powoduje takie działanie.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie przeglądowym oraz w bazach danych nie ma informacji na temat badań epidemiologicznych.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Dietyloaminę można zaliczyć do substancji szkodliwych w kontakcie ze skórą i po połknięciu. Najmniejsza wyznaczona wartość LD₅₀ dla szczurów po podaniu dożołądkowym wynosi 108 mg/kg m.c., natomiast dla myszy – 130 mg/kg (ACGIH 2003). Inne dane wskazują, że wartości te są większe i wynoszą odpowiednio 540 mg/kg dla szczura (Hine i in. 1960) i 500 mg/kg (Patel i in. 1985) dla myszy. Wartość LD₅₀ po podaniu na skórę wyznaczono dla królika na poziomie 820 mg/kg (Smyth i in. 1951).

Pary dietyloaminy wykazywały słabą toksyczność u zwierząt w doświadczeniach inhalacyjnych: wartość LC₅₀ dla szczura wynosiła 4000 ppm/4 h (12 000 mg/m³), (Smith i in. 1951) natomiast 5000 mg/m³ dla innych ssaków (RTECS 2003).

Obserwowano śmierć szczurów narażonych na pary nasycone dietyloaminy w ciągu 5 min (Smyth i in. 1951).

Wartość LD₅₀ po podaniu dootrzewnowym wynosiła 585 mg/kg dla myszy (RTECS 2003). Wartości medialnych dawek śmiertelnych przedstawiono w tabeli 1.

Czterem grupom szczurów Sherman albino (5 zwierząt/dawka) podawano dożołądkowo, jednorazowo dietyloaminę w roztworze wodnym w dawkach: 252; 500; 1000 lub 2000 mg/kg. Okres obserwacji trwał 21 dni. W doświadczeniu nie było grupy kontrolnej. Tylko najmniejsza dawka dietyloaminy nie była letalna. Trzy z pięciu szczurów padły po dawce 500 mg/kg po 4., 6. i 8. dniu po zakończeniu narażenia. Cztery z pięciu szczurów padły po dawce 1000 mg/kg w 1. i 5. dniu (2 szczury) i w 11. dniu (2 szczury). Wszystkie szczury padły po podaniu największej dawki (w dniu „0” – 1 szczur, pozostałe zwierzęta w 1. dniu). Badaniem sekcyjnym u zwierząt stwierdzono krwotoki w płucach, wątrobie, nerkach, żołądku i jelitach (Union Carbide 1950).

Trzem grupom szczurów Wistar w wieku 3 ÷ 4 tygodnie (5 zwierząt w grupie) podawano dożołądkowo, jednorazowo czystą dietyloaminę w dawkach: 2,5; 5,0 i 10,0 mmol/kg (182,75 ; 365,5; 731 mg/kg). W doświadczeniu nie było grupy kontrolnej. W ciągu 3 dni padły wszystkie zwierzęta narażone na dietyloaminę o największej i średniej dawce oraz cztery z pięciu szczurów narażonych na dietyloaminę o najmniejszej dawce. Badaniem sekcyjnym u

zwierząt stwierdzono krwotoki w płucach, wątrobie, nerkach, żołądku, jelitach oraz powiększenie nadnerczy i śledziony (Union Carbide 1979).

Tabela 1.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych dietyloaminy

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ /LC ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	108 mg/kg	ACGIH 2003
Mysz	dożołądkowa	130 mg/kg	ACGIH 2003
Mysz	dożołądkowa	500 ÷ 650 mg/kg	Kagan 1965
Szczur (samce, Sherman albino)	dożołądkowa	540 mg/kg	Union Carbide 1950
Mysz	dożołądkowa	649 mg/kg	Eastman Kodak 1980
Szczur (samce, Wistar)	dożołądkowa	1030 mg/kg	Union Carbide 1979
Szczur	inhalacyjna	12000 mg/m ³	Smyth i in. 1951
Szczur	inhalacyjna	17000 mg/m ³	Union Carbide 1979
Królik (samce, New Zealand White)	dermalna	630 mg/kg	Union Carbide 1979
Królik (samce, New Zealand White)	dermalna	820 mg/kg	Union Carbide 1950
Szczur	dootrzewnowa	50 mg/kg	Review... 1997
Mysz		585 mg/kg	Review... 1997

Narażenie inhalacyjne

Szczury (6 zwierząt w grupie) narażano na pary dietyloaminy o stężeniach 3000 ÷ 24 000 mg/m³ oraz na parę nasyconą dietyloaminy, przez 4 h. Śmiertelność szczurów wynosiła:

- 0/6 po narażeniu 3000 mg/m³
- 1/6 po narażeniu 6000 mg/m³
- 3/6 po narażeniu 12 000 mg/m³
- 6/6 po narażeniu 24 000 mg/m³ (po 3 h)
- 4/6 w ciągu 3,75 min i 2/6 w ciągu 24 h po narażeniu na parę nasyconą.

U szczurów narażonych na dietyloaminę o stężeniu 12 000 mg/m³ obserwowano podrażnienie oczu i nosa w ciągu 1 h od rozpoczęcia narażenia, a następnie tremor i niezdolność ruchową. Narażenie na dietyloaminę o stężeniu 24 000 mg/m³ spowodowało: konwulsje, krwotoki z nosa oraz ostre podrażnienie skóry uszu i łap. Po narażeniu na parę nasyconą obserwowano krwotoki z płuc, konwulsje oraz silny obrzęk rogówki (Union Carbide 1950).

U szczurów Fischer 344 (5 samic i 5 samców; grupa kontrolna 5 samic i 5 samców) narażonych na pary dietyloaminy o stężeniu 1500 mg/m³ przez 10 dni stwierdzono zaznaczone martwicze zmiany zapalne w błonie śluzowej nosa (Schueler 1984).

Jednorazowe narażenie na dietyloaminę o stężeniu 54 mg/m³ (18 ppm), (nie podano czasu trwania eksperymentu) było przyczyną zmian zarówno w układzie nerwowym, jak i oddechowym szczurów (336 zwierząt), (Melnikova 1979).

Myszy B6C3F1 w wieku 32 ÷ 40 dni (5 samic i 5 samców oraz 10 samców i 10 samic w grupie kontrolnej) narażano na pary dietyloaminy o stężeniu 760 lub 3000 mg/m³, 6 h/dzień, 5 dni w tygodniu przez 15 ÷ 16 dni. Jedna samica narażona na dietyloaminę o stężeniu 3000 mg/m³ padła podczas eksperymentu. U pozostałych myszy obserwowano zależne od poziomu narażenia zmiany w nabłonku nosa. Obejmowały one martwicę, metaplastkę błony śluzowej nosa, a także u niektórych zwierząt atrofię małżowiny nosa. Po narażeniu na dietyloaminę o stężeniu 3000 mg/m³ obserwowano także płaskonabłonkową metaplastkę błony śluzowej tchawicy (3/5 samców i 3/5 samic) oraz oskrzeli (2/5 samców i 1/5 samic), (*Gorgacz* 1987).

W tak samo przeprowadzonym eksperymencie na szczurach F344 w wieku 40 ÷ 49 dni obserwowano zależne od stężenia zmiany w błonie śluzowej nosa. Zmiany obejmowały wrzodziejące, martwicze zapalenie śluzówki nosa, łuskową metaplastkę, a u niektórych zwierząt zanik małżowiny nosa. Po narażeniu na dietyloaminę o stężeniu 3000 mg/m³ obserwowano także płaskonabłonkową metaplastkę błony śluzowej tchawicy (1/5 samców). Ostre ropiejące zmiany okołoskrzelikowe występowały u wszystkich zwierząt narażonych na dietyloaminę o dużych stężeniach i u jednego zwierzęcia narażonego na związek o małym stężeniu (*Gorgacz* 1987).

Wyznaczona wartość RD₅₀ (stężenie substancji drażniącej pobieranej z powietrzem wdychanym, które powoduje redukcję częstości akcji oddechowej do 50% wartości należącej) wynosi dla samców myszy szczepu Swiss OF₁ (6 samców/dawkę) 606 mg/m³ (202 ppm), a 95-procentowy przedział ufności wynosi 552 ÷ 663 mg/m³ (184 ÷ 221 ppm), (*Gagnaire* i in. 1989). Zakres badanych stężeń wynosił 180 ÷ 1800 mg/m³ (60 ÷ 600 ppm), a czas narażenia 15 min.

Nielsen i *Yamagiwa* (1989) wyznaczyli wartość RD₅₀ dietyloaminy dla myszy na poziomie 550 mg/m³ (184 ppm). W tym doświadczeniu wyznaczono wartość RD₅₀, tj. stężenie powodujące redukcję częstości akcji oddechowej, podczas gdy zastosowano ominięcie oddychania przez górne drogi oddechowe na poziomie 1650 mg/m³ oraz wartość RD₀, tj. najmniejsze stężenie powodujące redukcję częstości akcji oddechowej na poziomie 96 mg/m³, gdy zwierzę oddycha przez nos. Celem pracy *Nielsena* i *Yamagiwy* było wyliczenie wartości normatywu higienicznego dietyloaminy na podstawie wyznaczonych parametrów. Zgodnie z teorią *Nielsena* (*Nielsen* 1991; *Nielsen, Yamagiwa* 1989; *Alarie* 1973; *Nielsen, Bakbo* 1985) wartości NDS dietyloaminy mogą wynosić:

- NDS = 0,03 · RD₅₀
- NDS = 0,2 · RD₀
- NDS = 0,01 · tRD₅₀.

Autorzy proponują przyjęcie dopuszczalnego stężenia dietyloaminy na poziomie między 16 a 19 mg/m³.

Działanie na oczy i skórę

Stężona dietyloamina wykazuje działanie żrące na skórę i oczy. W roztworze 10-procentowym nie powodowała podrażnienia skóry, natomiast w roztworze 1-procentowym wywoływała podrażnienie po aplikacji do worka spojówkowego. Przeprowadzono szereg testów w celu oceny działania żrącego związku na oczy i skórę u zwierząt.

Aplikacja roztworu wodnego dietyloaminy (nie podano o jakim stężeniu), jednorazowo na skórę królika wywołuje podrażnienie skóry ocenione w skali 10-stopniowej na 4 (*Smyth* i in. 1951).

Na podstawie wyników badań BASF dietyloamina wykazywała działanie żrące we wszystkich przeprowadzonych testach (BASF AG, Untersuchung V/80; TSCAT OTSO513612). U pięciu królików, którym naniesiono na skórę brzucha 0,01 ml czystej dietyloaminy, obserwowano (Union Carbide 1950) zaznaczone zaczerwienienie (2/5) i umiarkowany rumień (2/5). Dietyloaminę ponownie oceniono na 4 w skali 10-stopniowej (gdzie 10 oznaczało ostre działanie drażniące).

U 2/5 królików, którym naniesiono na skórę brzucha 0,01 ml czystej dietyloaminy na 24 h (bez opatrunku okluzyjnego), obserwowano umiarkowane zaczerwienienie, u 1/5 słabe zaczerwienienie, a u 2/5 umiarkowaną martwicę. W przypadku zastosowania 10-procentowego roztworu wodnego nie obserwowano żadnego podrażnienia. W skali 10-stopniowej przypisano dietyloaminie stopień 6 (Union Carbide 1979).

Na podstawie raportu ICI (Review... 1997), w teście Draize'a (aplikacja 0,5 ml dietyloaminy na skaryfikowaną skórę sześciu królików (test okluzyjny) dietyloamina była wysoce żrąca i powodowała poważne oparzenia. W doświadczeniu po godzinie skóra uległa odbarwieniu, a po 24 h skóra nabrała czarnego koloru, obserwowano także obrzęk i rumień w miejscu aplikacji.

Aplikacja (3 min) 0,5 ml czystej dietyloaminy na skórę grzbietu królików New Zealand White w wieku 10 ÷ 11 tygodni (opatrunek okluzyjny), a następnie spłukanie naniesionej substancji spowodowało wystąpienie objawów podrażnienia, obejmujące zaczerwienienie i martwicę po 3 min. W skali od zera do 4 punktów obserwowane zaczerwienienie oceniono na 4 (Union Carbide 1986).

Królikom New Zealand White (3 młode samce) naniesiono 0,5 ml czystej dietyloaminy na prawą stronę grzbietu (opatrunek okluzyjny) na 3 min, a następnie spłukano. W miejscu naniesienia wystąpiła martwica a następnie strupy, które utrzymywały się w ciągu 7-dniowego okresu obserwacji. Nieznaczny obrzęk w miejscu kontaktu również wystąpił u narażonych zwierząt. W skali od zera do 4 obserwowane podrażnienie oceniono na 4 punkty (Hoechst... 1989).

Zakropienie 0,5 ml 10-procentowego roztworu dietyloaminy do worka spojówkowego królika wywołało ostre oparzenia oka (10/10), (Smith 1951). Zakropienie 1-procentowego roztworu DEN w glikolu propylenowym spowodowało ostre uszkodzenie rogówki, klasyfikowane w skali od zera do 10 na 10 punktów (Union Carbide 1950).

Pięciu królikom podano do worka spojówkowego 0,005 ml czystej dietyloaminy oraz 0,5 ml 1- lub 5-procentowego roztworu wodnego DEN. Dietyloamina nierozcieńczona oraz w postaci 5-procentowego roztworu spowodowała ostre uszkodzenie rogówki. Roztwór 1-procentowy wywołał podrażnienie. Dietyloaminę sklasyfikowano na 10 punktów w skali 10-stopniowej (Union Carbide 1979).

Trzem królikom Albino zakropiono 0,1 ml nierozcieńczonej dietyloaminy do worka spojówkowego obu oczu. Jedno oko królika przemywano w sposób ciągły wodą przez 15 s, rozpoczynając płukanie w czasie 1 min po zakropieniu. Nie obserwowano różnic w reakcji na dietyloaminę w oku przemywanym wodą i w oku nieprzemywanym. Natychmiast po aplikacji wystąpił obrzęk rogówki. Całkowite zmętnienie rogówki nastąpiło po 10 min. Ostre zapalenie spojówek i martwicę obserwowano bardzo szybko – w ciągu 1 ÷ 2 dni powstawały strupy (Penwalt Corp. 1986, cyt. za Review... 1997).

Czterem grupom królików New Zealand White, naniesiono dietyloaminę na skórę na 24 h w dawkach: 250; 500; 1000 lub 2000 mg/kg, stosując opatrunek okluzyjny. Okres obserwacji wynosił 14 dni. Najmniejsza dawka nie była letalna. Pierwszego dnia padł 1 z 5 królików po dawce 500 mg/kg, 3/5 zwierząt padło po dawce 1000 mg/kg między 1. a 6. dniem; największa dawka była śmiertelna dla wszystkich królików już pierwszego dnia. Na

podstawie wyników badania nekroskopowego stwierdzono plamy na wątrobie i nerkach, krwotoki jelitowe, ciemny, prawie czarny kolor śledziony i przekrwienie trzustki (Union Carbide 1950).

Królikom New Zealand White (w wieku 3 ÷ 5 miesięcy) naniesiono czystą dietyloaminę na skórę (opatrunek okluzyjny) w dawkach: 0,5; 1,0 lub 2,0 ml/kg na 24 h. Obserwowano padnięcia zwierząt odpowiednio po najmniejszej, średniej i największej dawce: 1/4; 2/4 i 4/4 (1 dzień). U królików narażonych na najmniejszą dawkę dietyloaminy wystąpiło zaczerwienienie i obrzęk, a także martwica skóry. Po średniej dawce dietyloaminy obserwowano obrzęk i martwicę, natomiast po największej dawce – martwicę tkanek (Union Carbide 1979). W teście Draize'a (TSCAT OTS0515751 1986) oceniono działanie dietyloaminy na skórę królika jako żrące.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W inhalacyjnym badaniu podprzewlekłym króliki narażano 7 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 6 tygodni na pary dietyloaminy o stężeniu 150 lub 300 mg/m³ (Brieger 1951). Wszystkie zwierzęta przeżyły narażenie. Nie obserwowano zmian w dynamice przyrostu masy ciała. W grupie narażonej na dietyloaminę o stężeniu 300 mg/m³ stwierdzono krwotoki w płucach i pogrubienie ścian naczyń płuca, zapalenie okołoskrzelowe i zwyrodnienie mięszone wątroby i nerek. W grupie narażonej na dietyloaminę o stężeniu 150 mg/m³ stwierdzono zmiany o podobnym charakterze, lecz o słabszym nasileniu. Dodatkowo obserwowano niewielkiego stopnia uszkodzenie mięśnia sercowego. Po narażeniu na dietyloaminę o obu stężeniach nie stwierdzono podrażnienia i obrzęku błony śluzowej nosa oraz przekrwienia i występowania wydzieliny zapalnej. Obserwowano podrażnienie oczu, nadżerki i obrzęk rogówki.

Szczury F-344 (13 samic i 14 samców) narażano na pary dietyloaminy o stężeniu 75 lub 750 mg/m³, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, przez 24 tygodnie. Szczury zabijano w 30., 60. i 120. dniu narażenia. Nie obserwowano skutków działania drażniącego po narażeniu na dietyloaminę o mniejszym stężeniu i nie wykonano badań histopatologicznych błony śluzowej nosa. U szczurów narażonych na DEN o stężeniu 750 mg/m³ obserwowano objawy podrażnienia (występowanie wydzieliny zapalnej z nosa, łzawienie, zaczerwienienie nosa), zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała, wzrost poziomu azotu mocznikowego we krwi, zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku pod postacią płaskonabłonkowej metaplastji (8/14 u samców i 13/13 u samic), rozrostu limfoidalnego (odpowiednio 7/14 i 6/13) i ropnego nieżyty nosa (13/14 i 13/13), (Lynch 1988). Nie obserwowano zależności między wielkością narażenia a występowaniem zmian hematologicznych, wielkością mierzonych parametrów biochemicznych oraz obrazem EKG we wszystkich badanych przypadkach. Nie znaleziono dowodów potwierdzających kardiotoxyczne działanie dietyloaminy. Komitet Naukowy ds. Ustalania Dopuszczalnych Poziomów Narażenia Zawodowego w Unii Europejskiej (SCOEL) uznał stężenie 75 mg/m³ za wartość LOAEL dla działania drażniącego dietyloaminy, mimo wątpliwości spowodowanych brakiem badań histopatologicznych nad narażeniem na dietyloaminę o tym stężeniu (Recommendation... 2002).

Eksperti SCOEL powołali się na niepublikowany raport NIOSH z 1983 r., w którym opisano skutki narażenia szczurów na dietyloaminę o stężeniu 75 mg/m³ po 30; 60 i 120 dniach narażenia. Nie obserwowano skutków działania drażniącego dietyloaminy u zwierząt narażonych 30 i 60 dni, natomiast zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku pod postacią płaskonabłonkowej metaplastji stwierdzono po 120 dniach narażenia.

W słabo udokumentowanym badaniu rosyjskich naukowców (brak grupy kontrolnej oraz danych o liczebności grupy badanej) podano, że u szczurów narażonych na pary

dietyloaminy o stężeniu 4,2 mg/m³ (1,4 ppm) w sposób ciągły przez 93 dni obserwowano pogrubienie przegrody międzypęcherzykowej i kumulację kwasowych mukopolisacharydów w substancji śródmiąższowej tkanki łącznej pęcherzyków płucnych (Tkachev 1971). Pod koniec narażenia stwierdzono zaburzenia ze strony OUN. Nie podano informacji czy były to zmiany statystycznie znamienne.

Szczury narażano na czystą dietyloaminę o stężeniach: 0,04; 0,4 lub 4 mg/m³ w sposób ciągły przez 93 dni. Po 8 tygodniach narażenia na dietyloaminę o stężeniu 4 mg/m³ obserwowano zmiany chronaksji (zaburzenia czynności nerwowo-mięśniowej). W 4. tygodniu stwierdzono podwyższenie poziomu grup SH i koproporfiryny w osoczu (BASF 1995).

Królikom i szczurom podawano dietyloaminę w dawce 6 mg/kg przez 7 miesięcy. Nie obserwowano zmian w aktywności enzymów wątroby (Kagan 1965). Ten sam autor podał, że narażenie szczurów przez okres 2,5 miesiąca na dawkę 65 mg/kg/dzień dietyloaminy spowodowało opóźnienie wzrostu oraz wzrost stężenia kwasu askorbinowego w wątrobie. Część zwierząt padła pod koniec doświadczenia.

Skutki ostrego i przewlekłego narażenia inhalacyjnego zwierząt na dietyloaminę przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Skutki działania dietyloaminy u zwierząt po narażeniu inhalacyjnym

Gatunek	Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Szczur	4 h	para nasycona	krwotoki z płuc, konwulsje, silny obrzęk rogówki; padnięcie 4/6 zwierząt w ciągu 3,75 min i 2/6 w ciągu 24 h	Union Carbide 1950
Szczur	4 h	24000	konwulsje, krwotoki z nosa, ostre podrażnienia skóry uszu i łap; padnięcie 6/6 zwierząt po 3 h	Union Carbide 1950
Szczur	4 h	12000	podrażnienie oczu, nosa w ciągu 1 h od rozpoczęcia narażenia, następnie tremor i niezdolność ruchowa; padnięcie 3/6 zwierząt	Union Carbide 1950
Szczur	4 h	6000	padnięcie 1/6 zwierząt	Union Carbide 1950
Mysz	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 15 ÷ 16 dni	3000	martwica, metaplazja błony śluzowej nosa, atrofia małżowiny nosa; płaskonabłonkowa metaplazja błony śluzowej tchawicy	Gorgacz 1987
Szczur	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 15 ÷ 16 dni	3000	martwica, metaplazja błony śluzowej nosa, atrofia małżowiny nosa; płaskonabłonkowa metaplazja błony śluzowej tchawicy (u 1/5 samców); ostre ropiejące zmiany okołoskrzelikowe	Gorgacz 1987
Mysz	–	1650	redukcja częstości akcji oddechowej do 50% wartości należnej, podczas gdy zastosowano wyłączenie oddychanie przez górne drogi oddechowe (tRD ₅₀)	Nielsen, Yamagiwa 1989
Szczur	10 dni	1500	martwicze zmiany zapalne w błonie śluzowej nosa	Schueler 1984
Mysz	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 15 ÷ 16 dni	760	zmiany w nabłonku nosa obejmujące martwicę, metaplazję błony śluzowej nosa, a także u niektórych zwierząt atrofię małżowiny nosa	Gorgacz 1987

cd. tab. 2.

Gatunek	Czas narażenia	Stężenie, mg/m ³	Obserwowany skutek	Piśmiennictwo
Szczur	6 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 15 ÷ 16 dni	760	zmiany w nabłonku nosa obejmujące wrzodziejące, martwicze zapalenie śluzówki nosa, martwicę, metaplastję błony śluzowej nosa, a także u niektórych zwierząt atrofię małżowiny nosa	<i>Gorgacz</i> 1987
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 24 tygodnie	750	wydzielina zapalna z nosa, łzawienie, zaczerwienienie nosa, zmniejszenie dynamiki przyrostu masy ciała, wzrost poziomu azotu mocznikowego we krwi, zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku pod postacią płaskonabłonkowej metaplastji	<i>Lynch</i> 1988
Mysz	15 min	606	redukcja częstości akcji oddechowej do 50% wartości należnej (RD ₅₀)	<i>Gagnaire</i> 1989
Mysz	15 min	550	redukcja częstości akcji oddechowej do 50% wartości należnej (RD ₅₀)	<i>Nielsen,</i> <i>Yamagiwa</i> 1989
Królik	7 h/dzień, 5 dni/tydzień, 6 tygodni	300	podrażnienie błony śluzowej nosa, obrzęk błony śluzowej nosa, przekrwienie, występowanie wydzieliny zapalnej; podrażnienie oczu, nadżerki i obrzęk rogówki; krwotoki w płucach i pogrubienie ścian naczyń w płucach, zapalenie okołoskrzelowe, zwyrodnienie mięszone wątroby i nerek	<i>Brieger</i> 1951
Królik	7 h/dzień, 5 dni/tydzień, 6 tygodni	150	podrażnienie błony śluzowej nosa, obrzęk błony śluzowej nosa, przekrwienie, wydzielina zapalna; podrażnienie oczu, nadżerki i obrzęk rogówki; krwotoki w płucach i pogrubienie ścian naczyń w płucach, zapalenie okołoskrzelowe, zwyrodnienie mięszone wątroby i nerek oraz niewielkiego stopnia uszkodzenie mięśnia sercowego	<i>Brieger</i> 1951
Mysz	–	96	najmniejsze stężenie powodujące redukcję częstości akcji oddechowej (RD ₀)	<i>Nielsen,</i> <i>Yamagiwa</i> 1989
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 24 tygodnie	75	nie obserwowano skutków działania drażniącego	<i>Lynch</i> 1988
Szczur	93 dni	4,2	pogrubienie przegród międzypęcherzykowych i kumulacja kwasowych mukopolisacharydów w substancji śródmiąższowej tkanki łącznej pęcherzyków płucnych	<i>Tkachev</i> 1971
Szczur	93 dni	4	zaburzenia czynności nerwowo-mięśniowej po 8 tygodniach narażenia; w 4. tygodniu stwierdzono podwyższenie poziomu grup SH i koproporfiryny w osoczu	<i>BASF</i> 1995
Szczur	93 dni	0,4	nie obserwowano skutków narażenia	<i>BASF</i> 1995
Szczur	93 dni	0,04	nie obserwowano skutków narażenia	<i>BASF</i> 1995

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Nie wykazano działania mutagennego dietyloaminy w teście Amesa u *Salmonella typhimurium* oraz w teście mutacji powrotnych u *Candida intermedia* i *Klebsiella rhinoscleromatis* (Hedenstedt 1978; Zeiger 1987; Ali 1979; Ohe 1982). Negatywne wyniki uzyskano także w teście recesywnych mutacji letalnych u *Drosophila* i w teście mikrojądrowym u szczurów (Legator i in. 1979).

W teście nieplanowej syntezy DNA u szczurów nie stwierdzono nieplanowej zdolności do usuwania indukowanych uszkodzeń w DNA po podaniu dietyloaminy (Loury, Smith-Oliver 1987).

W tabeli 3. przedstawiono wyniki testów cytogenetycznych przeprowadzonych z użyciem dietyloaminy.

Tabela 3.

Wyniki badań cytogenetycznych przeprowadzonych z dietyloaminą

Test	Aktywacja metaboliczna S9	Dawka	Wynik	Piśmiennictwo
Systemy prokariotyczne				
Indukcja profaga lambda <i>Escherichia coli</i> K-12	–	140 mg/l	negatywny	<i>Thomson Woods</i> 1975
Test mutacji powrotnych <i>Salmonella typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535, TA1536, TA1537, TA1538	–/+	8040 ppm (220 µmol/płytkę)	negatywny/ negatywny	<i>Cotruvo</i> 1977
Test mutacji powrotnych <i>Salmonella typhimurium</i> : TA98, TA100	–/+	5 ÷ 20 µmol/płytkę	negatywny/ negatywny	<i>Ohe</i> 1982
Test mutacji powrotnych <i>Salmonella typhimurium</i> : TA98, TA100, TA1535, TA1536, TA1537	–/+	33; 100; 333; 1000 i 3333 µg/płytkę	negatywny/ negatywny	<i>Zeiger</i> 1987
Systemy eukariotyczne				
Test mutacji punktowych <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D273-10B	–	100 µmol/ml	negatywny	<i>Mayer</i> 1971
Test mitotycznej rekombinacji <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3	–	100 µmol/ml	negatywny	<i>Mayer</i> 1973
Test mutacji genowych <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3	–/+	8040 ppm (11mol/ml)	negatywny/ negatywny	<i>Cotruvo</i> 1977
W warunkach in vivo				
Test nieplanowej syntezy DNA Szczury Fischer 344, samce		500 mg/kg/12 m-cy dożołądkowo	negatywny	<i>Loury</i> i in. 1987

Działanie rakotwórcze

Króliki narażano na dietyloaminę o stężeniach 150 lub 300 mg/m³, 7 h dziennie przez 16 tygodni. Nie obserwowano wzrostu częstości występowania nowotworów wątroby u zwierząt (Review... 1997).

Opisano tworzenie się nitrozoamin w warunkach in vitro na skutek reakcji tlenków aminowych z azotynami (IARC 1972). Nitrozowanie amin w warunkach in vitro było możliwe przy pH rzędu 2 ÷ 3, a wydajność reakcji zależała od stężenia azotynu (Review... 1997). W warunkach in vivo nie stwierdzano tworzenia się nitrozodietyloaminy u szczurów Wistar, którym podawano w paszy azotyn sodu w dawce 15 mg i dietyloaminę w dawce 15 mg przez 217 dni (Review... 1997). Analiza chromatograficzna wykonana pod koniec badania nie wykazała obecności nitrozodietyloaminy w żołądku narażonych szczurów.

Nie wykryto nitrozodietyloaminy we krwi oraz w mleku kóz, którym podawano w paszy azotyn potasu przez 3 dni (3%), a następnie jednorazowo 200 mg/kg chlorowodoru dietyloaminy (Review... 1997).

Świnki morskie English short-hair w wieku 21 ÷ 28 dni otrzymywały dietyloaminę (w postaci chlorowodoru) w wodzie do picia przez 30 miesięcy o stężeniu 2 g/l + 0,4 g/l azotynu sodu oraz o stężeniu 4 g/l + 0,8 g/l azotynu sodu (Sen i in. 1975). Nie obserwowano wzrostu częstości występowania nowotworów wątroby u zwierząt.

Myszom 15-dniowym C57BLxC3H (30 ÷ 35 samców) podano jednorazowo dietyloaminę w postaci chlorowodoru w dawce 50 mg/kg, a w drugiej grupie podano 50 mg/kg azotynu sodu, natomiast w trzeciej grupie podano obie substancje w tych dawkach. Okres obserwacji wynosił 70 ÷ 110 tygodni. Nie obserwowano wzrostu częstości występowania nowotworów wątroby u zwierząt po podaniu samej dietyloaminy. Nowotwory wątroby wykryto u 17/34 myszy narażonych na DEN-HCl i NaNO₂ (znamiennie statystycznie) oraz u 3/11 narażonych tylko na azotyn sodu (Rijhsinghani i in. 1982).

Dietyloamina została zaklasyfikowana przez ACGIH do grupy A4, tj. substancji, które nie klasyfikowano jako rakotwórcze dla ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania embriotoksycznego, teratogenne oraz wpływu na rozrodczość dietyloaminy.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Dietyloamina może wchłaniać się do organizmu z układu pokarmowego, przez skórę i z układu oddechowego. Nie ma danych ilościowych dotyczących wchłaniania. Wyznaczona dla królika wartość LD₅₀ dietyloaminy po podaniu na skórę wynosi 820 mg/kg (Smyth 1951).

Metabolizm i wydalanie

Uważa się, że dietyloamina pod wpływem monoaminoooksydazy ulega deaminacji do aldehydu octowego i amoniaku; amoniak jest wydalany w postaci mocznika, natomiast aldehyd zostaje utleniony do kwasu octowego (HSDB 2003; Leung 1990; Paustenbach 1988).

Według *Cavendera* (2001) biotransformacja drugorzędowych amin przebiega następująco: mikrosomalna oksydacyjna *N*-dealkilacja, oksydacyjna deaminacja (monoaminoooksydaza jako katalizator), *N*-oksydacja do hydroksyloaminy i nitronu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Silne działanie drażniące dietyloaminy jest związane z jej zasadowością. Dietyloamina rozpuszcza proteiny, co ułatwia jej penetrację do tkanek.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat łącznego działania dietyloaminy.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Głównym skutkiem działania dietyloaminy po narażeniu drogą inhalacyjną u ludzi jest działanie drażniące na oczy, skórę i układ oddechowy. W doświadczeniach na ochotnikach nie było możliwe dokładne oznaczenie najmniejszego stężenia dietyloaminy, po którym występowały objawy podrażnienia nosa u ludzi, ze względu na zmieniające się w czasie stężenie dietyloaminy. Oszacowano, że może to być stężenie wynoszące około 30 mg/m³ dietyloaminy (*Lundqvist* 1992).

Powtarzane narażenie zwierząt na pary dietyloaminy powoduje działanie drażniące na układ oddechowy zwierząt. W 24-tygodniowym eksperymencie inhalacyjnym na szczurach F-344 (13 samic i 14 samców) nie obserwowano wprawdzie skutków działania drażniącego dietyloaminy o stężeniu 75 mg/m³, lecz nie wykonano badań histopatologicznych błony śluzowej nosa. U szczurów narażonych na DEN o stężeniu 750 mg/m³ obserwowano objawy podrażnienia (występowanie wydzieliny zapalnej z nosa oraz łzawienie i zaczerwienienie nosa), zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku pod postacią płaskonabłonkowej metaplazji (8/14 u samców i 13/13 u samic), rozrostu limfoidalnego (odpowiednio 7/14 i 6/13) oraz ropnego nieżyty nosa (13/14 i 13/13), (*Lynch* 1988).

Na podstawie wyników doświadczeń na myszach wyznaczona wartość RD₅₀ dietyloaminy wynosi 606 mg/m³ (202 ppm), 95-procentowy przedział ufności wynosi 552 ÷ 663 mg/m³ (184 ÷ 221 ppm), (*Gagnaire* i in. 1989) lub 550 mg/m³ (184 ppm), (*Nielsen, Yamagiwa* 1989).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS i DSB

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych dietyloaminy w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 4. W Polsce obowiązująca wartość NDS dietyloaminy wynosi 30 mg/m³, a wartość NDSCh – 75 mg/m³.

Tabela 4.

Wartości normatywów higienicznych dietyloaminy w poszczególnych państwach (RTECS 2003; TLVs and BEIs 2003; Commission Directive 2000/39/EC; projekt dyrektywy Komisji 2003; rozporządzenie DzU nr 217, poz. 1833)

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm)
Austria	30 (10)	–
Belgia	30 (10)	75 (25)
Finlandia	30 (10)	– Skin
Francja	30 (10)	–
Holandia	15 (5)	– Skin
Niemcy	30 (10)	I (2) wartość chwilowa 30 mg/m ³ nie powinna być przekraczana IIc
Polska	30	75
Norwegia	30 (10)	–
Rosja	–	30 Skin
Szwajcaria	18 (10)	60 (20)
Węgry	30 (10)	60 (20)
Wielka Brytania	30 (10)	75 (25)
Szwecja	30 (10)	45 (15) Skin
USA:		
– Unia Europejska	15 (5)	30 (10)
– ACGIH (1993)	15 (5)	45 (15) Skin; A4
– OSHA	75 (25)	–
– NIOSH	30 (10)	75 (25)

Skin – substancja wchłania się przez skórę.

I – substancje, dla których skutkiem krytycznym ustalenia wartości MAK jest miejscowe działanie drażniące, także substancje działające uczulająco na układ oddechowy.

IIc – substancje, dla których ustalono wartości MAK, ale nie zaklasyfikowano ich do żadnej grupy ryzyka dla kobiet ciężarnych.

Kategorie rakotwórczości – A4 (ACGIH) te substancje nie są klasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi.

ACGIH zaproponowała wartość TLV-TWA dietyloaminy wynoszącą 15 mg/m³ (5 ppm) i wartość TLV-STEL – 45 mg/m³ (15 ppm) na podstawie działania drażniącego. Wartość ta obowiązuje od 1993 r. W 1994 r. oznakowano dietyloaminę jako A4, co oznacza, że nie jest klasyfikowana jako rakotwórcza dla ludzi, a także „Skin”, co oznacza, że wchłania się przez skórę.

W Unii Europejskiej zaproponowano wartość OEL wynoszącą 15 mg/m³, którą ustalono na podstawie wartości LOAEL wynoszącej 75 mg/m³ i przyjętej na podstawie wyników badań *Lyncha* (1986) oraz wyników z Raportu NIOSH (1983). Wartość

najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ustalono na poziomie 30 mg/m³ (projekt dyrektywy Komisji). Podstawą normatywu były wyniki badania *Lundqvista* i in. (1992), w których oszacowano, że objawy podrażnienia nosa i oczu u ludzi występują po narażeniu na dietyloaminę o stężeniu około 30 mg/m³.

Pozostałe wartości normatywne przedstawiono w tabeli 4.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Głównym skutkiem działania dietyloaminy po narażeniu drogą inhalacyjną jest działanie drażniące na błony śluzowe dróg oddechowych i oczu. W eksperymencie na ochotnikach nie wyznaczono wartości najmniejszego stężenia substancji powodującego występowanie objawów podrażnienia u ludzi. Zaproponowano dwa sposoby wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dietyloaminy na podstawie danych charakteryzujących działanie drażniące dietyloaminy u zwierząt oraz po uwzględnieniu jej właściwości fizykochemicznych:

1. Przyjmując stężenie 75 mg/m³ za wartość LOAEL dla działania drażniącego dietyloaminy na błony śluzowe nosa, którą wyznaczono na podstawie:

– wyników 24-tygodniowych, inhalacyjnych badań *Lyncha* (1986) na szczurach – gdzie nie obserwowano skutków działania drażniącego dietyloaminy o stężeniu 75 mg/m³, a także nie wykonano badań histopatologicznych błony śluzowej nosa

– wyników Raportu NIOSH (1983), z których wynika, że nie obserwowano skutków działania drażniącego dietyloaminy u zwierząt narażanych przez 30 i 60 dni na dietyloaminę o stężeniu 75 mg/m³, natomiast zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku pod postacią płaskonabłonkowej metaplastji stwierdzono po 120 dniach narażenia.

Wartość NDS obliczamy, przyjmując następujące współczynniki niepewności: $A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka; $B = 1$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi (szczur jest gatunkiem bardziej wrażliwym na działanie substancji drażniących niż człowiek, co wiąże się ze sposobem oddychania – szczur oddycha wyłącznie przez nos); $C = 1$, współczynnik wynikający z przejścia z badań krótkoterminowych do przewlekłych; $D = 2$, współczynnik w przypadku stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL; $E = 1$ współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Po podstawieniu do wzoru, otrzymujemy:

$$\text{NDS} = \frac{\text{LOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{75 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = 18,75 \text{ mg/m}^3.$$

2. Wyznaczona w doświadczeniach na myszach wartość RD₅₀ dietyloaminy wynosi:

– 606 mg/m³ (202 ppm), (*Gagnaire* 1989)

– 550 mg/m³ (184 ppm), (*Nielsen, Yamagiwa* 1989).

Przyjmując do wyliczenia wartości NDS wartość RD₅₀ wynoszącą 550 mg/m³ (184 ppm), otrzymujemy:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= 0,03 \cdot \text{RD}_{50} \\ \text{NDS} &= 0,03 \cdot 550 \text{ mg/m}^3 \div 0,03 \cdot 606 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDS} &= 16,5 \text{ mg/m}^3 \div 18,2 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Z obliczeń wynika, że proponowana wartość NDS dietyloaminy powinna wynosić 18 mg/m^3 . Proponuje się jednak przyjęcie wartości NDS wynoszącej 15 mg/m^3 , co jest zgodne z wartością dopuszczalną ustaloną przez ekspertów w państwach Unii Europejskiej.

Do obliczenia wartości NDSCh, niezbędnej ze względu na działanie drażniące dietyloaminy, zastosowano równanie:

$$\begin{aligned}\log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g \\ \text{NDSCh} &= \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 15 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 15 \text{ mg/m}^3 \\ \text{NDSCh} &= 27,89 \div 43,32 \text{ mg/m}^3,\end{aligned}$$

gdzie:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53
- S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2,0)
- $\log S_g$ – w granicach od 0,18 do 0,30
- uFs – współczynniki niepewności.

Proponuje się przyjęcie wartości NDSCh dietyloaminy wynoszącej 30 mg/m^3 ze względu na jej działanie drażniące.

Zaleca się oznakowanie substancji literami „Sk”, co oznacza, że substancja wchłania się przez skórę, ponieważ wyznaczona wartość $\text{LD}_{50s} < 1000 \text{ mg/kg m.c.}$ i wynosi dla królika $630 \div 820 \text{ mg/kg}$. Proponuje się także oznakowanie substancję literą „C” – substancja żrąca.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia biologicznego (DSB) dietyloaminy.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę.
Badanie laryngologiczne, okulistyczne, spirometria i zdjęcie rtg płuc.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę.
Badania pomocnicze: laryngologiczne, okulistyczne w zależności od wskazań, spirometria w zależności od wskazań oraz zdjęcie rtg płuc w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy i skórę.

Badania pomocnicze: laryngologiczne, okulistyczne, spirometria i zdjęcie rtg płuc.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Układ oddechowy, narząd wzroku i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe nieżyty błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne spojówek i rogówki, przewlekłe stany zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2003) Documentation of threshold limit values. Diethylamine. Ed. 6. Cincinnati.

Alarie Y. (1973) Sensory irritation by airborne chemicals. CRC Crit. Rev. Toxicol. 2, 299-363.

Ali A.M. i in. (1979) The mutagenic effect of diethylamine in *Candida intermedia* and *C. pelliculosa*. Egypt. J. Microbiol. 14:1-2.

Amor A.J. (1949) The toxicity of solvents. Mfg. Chemists. 20, 11 (cyt. za Brieger, Hodes 1951).

Amor A.J. (1950) The toxicity of solvents. Paint. Manuf. 20, 2 (cyt. za Brieger, Hodes 1951).

BASF (1995) IUCLID Data sheet for diethylamine (cyt. za Review... 1997).

BASF AG, Untersuchung V/80 (cyt. za Review... 1997).

Beard R.R., Noe J.J. (1981) Aliphatic and alicyclic amines. W: Patty's Industrial hygiene and toxicology. 3rd ed. Vol. 2B: Toxicology, Interscience, New York 3135-3173.

Benya T.J., Harbison R.D. (1994) Aliphatic and alicyclic amines. W: Patty's Industrial hygiene and toxicology. Vol. 2B: Toxicology. 4th ed. New York, Wiley Inc. 1087-1175.

- Brieger H., Hodes W.A.* (1951) Toxic effects of exposure to vapors of aliphatic amines. *A.M.A. Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine* 3, 287-291.
- Cavender F.L.* (2001) Aliphatic and alicyclic amines. *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. Fifth ed. Vol. 4. Ed. by Eula Bingham, Barbar Cochrissen, and Charles H.Powell. Wiley Inc.
- CHEMINFO (2004) Canadian Centre for Occupational Health and Safety (Komputerowa baza danych).
- Commission Directive 2000/39/EC of 8 June 2000, establishing a first of indicative occupational exposure limit values in implementation of Council Directive 98/24/EC on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work.
- Cotruvo* i in. (1977) Investigation of mutagenic effects of products of ozonation reactions in water. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 298, 124-140.
- Dawydzik L.* i in. (2001) Sprawozdanie z realizacji umowy nr IMP-6/01. Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym w nadzorowanych przez inspekcję sanitarną zakładach pracy w 2000 r. Łódź, IMP.
- Eastman Kodak 1980 (cyt. za Review... 1997).
- Gagnaire F.* i in. (1989) Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J. Appl. Toxicol.* 9, 301-304.
- Gorgacz E.J.* (1987) Occupational cardiac toxicity – acute diethylamine exposures. Prepared by experimental pathology laboratories. Inc. for the National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, NIOSH Study, CAN 339 (cyt. za Review... 1997).
- Grant W.M.* (1974) Toxicology of the eye. 2nd ed. C.C. Thomas, Springfield, IL.
- Grant W.M.* (1986) Toxicology of the eye. 3rd ed. C.C. Thomas, Springfield, IL, 606-607.
- Hedenstedt A.* (1978) Mutagenicity screening of industrial chemicals: seven aliphatic amines and one amide tested in the *Salmonella/microsomal assay*. *Mutat. Res.* 53, 198-199.
- Hine C.H.* i in. (1960) The toxicity of allylamines. *Arch. Environ. Health.* 1, 343352 (cyt. za NIOSH 2002).
- Hoechst Celanese Corp. (1989) Dermal Corrosivity Study of C-1039 diethylamine in rabbits (IMO) with attachments and cover letter dated 071989. U.S. EPA/OTS Public Files. Document No. 86-890001267. Fiche No. 0520773 (cyt. za Review... 1997).
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2003), (Komputerowa baza danych).
- IARC (1972) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. T. 107, Lyon, International Agency for the Research on Cancer.
- IUCLID (2000), (Komputerowa baza danych).
- Kagan G.Z.* i in. (1965) Maximum permissible concentration of diethylamine and trimethylamine in water supplies. *Gig. Sanit.* 30, 28-32.
- Kaniwa M.A.* i in. (1994) Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis. *Contact Dermatitis* 31, 65, 71.
- Legator M. i in. (1979) Mutagenic testing of diethylhydroxylamine, nitroethane and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ. Res.* 20, 99-124.
- Leung H.W., Paustenbach D.J.* (1988) Setting occupational exposure limits for irritant organic acids and bases based on their equilibrium dissociation constants. *Appl. Ind. Hyg.* 4, 115-118.
- Leung H.W., Paustenbach D.J.* (1990) Organic acids and bases. Review of toxicological studies. *Am. J. Ind. Med.* 18, 717-735.

Lewis R.J. (1996) Sax's Dangerous properties of industrial materials. 9th ed. Vol. 1-3. R35, New York, Van Nostrand Reinhold 2176.

Loury D.J., Smith-Oliver T., Butterworth B.E. (1987) Assessment of unscheduled and replicative DNA synthesis in rat kidney cells exposed in vitro or in vivo to unleaded gasoline. Toxicol. Appl. Pharmacol. 87,127-140.

Lundquist G.R. i in. (1992) Inhalation of diethylamine, acute nasal effects and subjective response. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 53,181-185.

Lynch D.W., Moormam W.J., Lewis R.T (1988) Subchronic inhalation toxicity of ethylamine (EA) vapor in F-344 rats. Toxicologist 8, 250.

Manufacturing Chemists Association: diethylamine (1971) Chemical Safety Data Sheet SD-97. MCA, Washington, DC (cyt. za ACGIH 2003).

Mayer V.W. (1971) Mutagenicity of dimethylnitrosoamine and diethylnitrosoamine for *Saccharomyces* in an in vitro hydroxylation system. Mol. Gen. Genet 112, 289-294.

Mayer V.W. (1973) Induction of mitotic crossing over in *Saccharomyces cerevisiae* by breakdown products of dimethylnitrosoamine, diethylnitrosoamine, 1-nophthylamine and 2-naphthylamine formed by in vitro hydroxylation system. Genetics 74, 433-442.

Melnikova N.N. (1979) Complex action of diethylamine. Gig. Tr. Prof. Zabol. 2, 34-37.

Merck Index (1983) 10th ed. New Jersey. Rahway, Merck Co. Inc. 864.

Nielsen G.D. (1991) Mechanism of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals. CRC Crit. Rev. Toxicol. 21, 183-208.

Nielsen G.D., Bakbo J.C. (1985) Exposure limits for irritants. Ann. Am. Conf. Gov. Ind. Hyg. 12, 119-133 (cyt. za Lundqvist i in. 1992).

Nielsen G.D., Yamagiwa M. (1989) Structure activity relationships of airway irritating aliphatic amines, receptor activation mechanisms and predicted industrial exposure limits. Chem. Biol. Interact. 71 (2/3), 223-244.

NIOSH (2002) Pocket Guide on CD: documentation for immediately dangerous to life or health concentrations. National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare.

NIOSH (1983) Twenty-four week inhalation study of diethylamine in rats. Pathology report. Experimental Pathology Laboratories, Inc.

Ohe T. (1982) Mutagenicity of pyrolysates from guanidine, ureide, secondary amines and polyamines found by the *Salmonella/mammalian-microsome* test. Mut. Res. 101, 175-187.

Patel V.K. i in. (1985) Pharmacology of new glutarimide compounds. Biomed. Biochim. Acta 44 (5), 795803.

Penwalt Corp. (1986) Eye irritancy in rabbits using diethylamine (final report). EPA TSCA Section 8D Final Report. Doc. No. 86-870000534. Fiche 0513612 (cyt. za Review... 1997).

Rechenberger J. (1940) The volatile alkyl amines in human metabolism. Elimination in the urine following oral application. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 265, 275-84.

Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for diethylamine (2002) SCOEL/SUM/91 final.

Review of Toxicological Literature (Update of August 1997 Review). Diethylamine. Integrated Laboratory Systems. Zeiger E., National Institute of Environmental Health Sciences. PO Box 12233, Research Triangle Park. North Carolina 27709, Contract No. N01-ES-65402. Submitted by Raymond Tice, Ph.D. Integrated Laboratory Systems, Post Office Box 13501, Research Triangle Park, North Carolina 27709.

Rijhsinghani K.S. i in. (1982) Tumor induction in C₅₇BLxC₃HF₁ mice following single oral administration of diethylamine hydrochloride (DEA HCL) and dodium nitrite (NaNO₂). *Cancer Detect. Prev.* 5(3), 283-290.

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2003) d-base.

Schueler R.L. (1984) Report of pathologic findings in Fischer F344 rats exposed by inhalation to allylamine, ethylamine, diethylamine and triethylamine. Prepared by Research Pathology Associates, Inc. for dr David Groth, DHHS PHS CDC, NIOSH, Robert A. Taft Labs., 4676 Columbia Pkwy., Cincinnati, OH, NIOSH Contract No. 211 83 0020 (cyt. za Review... 1997).

Sen N.P. i in. (1975) Failure to induce tumors in guinea pigs after concurrent administration of nitrate and diethylamine. *Food. Chem. Toxicol.* 13, 423-425.

Smyth Jr. H.F. i in. (1951) Range-Finding Toxicity Data. List IV. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4, 119-122.

Tkachev P.G. (1971) Hygienic assessment of the effect of inhalation of small concentrations of aliphatic ethylamines. *Gig. Sanit.* 9, 8-11.

Thomson J., Woods D.R. (1975) Chophage induction in *Escherichia coli* (Lambada) by N-nitrosoamines. *Appl. Microbiol.* 29(3), 430-431.

Threshold limit values (TLVs) and biological exposure indices (BEIs) booklet issues by American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 2003), Cincinnati, OH, TLV/BEI.

TSCAT OTSO513612 (cyt. za Review... 1997).

TSCAT OTS0515751 (1986) (cyt. za Review... 1997).

Union Carbide (1950) Range finding tests on diethylamine. U.S. EPA/OTS Public Files. Document No 86-870001410. Fiche No. 0515572 (cyt. za Review... 1997).

Union Carbide (1979) Range finding toxicity studies of diethylamine. U.S. EPA/OTS Public Files. Document No 86-870001447. Fiche No. 0515609 (cyt. za Review... 1997).

Union Carbide (1986) Primary dermal irritation study in albino rabbits administered ethylamine, triethylamine and diethylamine. U.S. EPA/OTS Public Files. Document No 86-870001675. Fiche No. 0515751 (cyt. za Review... 1997).

Zeiger E. i in. (1987) *Salmonella mutagenicity* test 3. Results from the testing of 225 chemicals. *Environ. Mutagen.* 9 (suppl. 9), 1-110.

Diethylamine

Abstract

Diethylamine is an alkaline, colourless, volatile liquid with a strong ammoniacal odour. The human olfactory threshold is 0.42 mg/m^3 . Diethylamine is used in the production of the corrosion inhibitor, and in the production of some pesticides and insect repellents, pharmaceuticals (e.g., the alcohol antagonist disulfiram ANTABUS, flurazepam, lidocaine) and rubber processing chemicals. After a single oral exposure the LD_{50} was 108 mg/kg body weight in the rat and 130 mg/kg bw in the mouse. After dermal exposure the LD_{50} was 820 mg/kg bw in rabbits.

Acute DEN exposure produces severe irritation or corrosion to the eyes and skin of laboratory animals and of humans. Irritation was seen in humans exposed to 30 mg/m^3 . Repeated inhalation exposure to DEN vapour also produces irritation of the upper respiratory tract of rodents. The RD_{50} was 550 or 606 mg.m^3 in the mouse. Using the NIOSH summary report of the pathology seen in this study, 75 mg/m^3 was an LOAEL. Based on the LOAEL, an 8-hour TWA value of 15 mg/m^3 has been recommended. In order to minimize irritation symptoms, STEL of 30 mg/m^3 has been recommended.

