

mgr AGNIESZKA JANKOWSKA  
prof. dr hab. SŁAWOMIR  
CZERCZAK  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# *N,N*-Dimetyloformamid

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 15 mg/m<sup>3</sup>  
NDSch: 30 mg/m<sup>3</sup>  
NDSP: -  
DSB: 15 mg *N*-metyloformamidu/l moczu

Sk – substancja wchłania się przez skórę

I – substancja o działaniu drażniącym

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06. 2008

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 9.03.2009

---

**Słowa kluczowe:** *N,N*-dimetyloformamid, narażenie zawodowe, NDS.

**Keywords:** *N,N*-dimethylformamide, occupational exposure, MAC value.

*N,N*-Dimetyloformamid (DMF) jest bezbarwną, higroskopijną cieczą o słabym zapachu amin. Stosowany jest głównie jako rozpuszczalnik cieczy i gazów w syntezie organicznej oraz w petrochemii. Używa się go także jako rozpuszczalnika tuszu do drukarek, klejów oraz lakierów poliuretanowych stosowanych do wytwarzania sztucznej skóry. *N,N*-Dimetyloformamid jest wykorzystywany w procesie produkcji polimerów winylowych i akrylowych nisko- i wysokocząsteczkowych, folii, włókien oraz powłok.

W Polsce w 2007 r. na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu powyżej 10 mg/m<sup>3</sup> (NDS) było narażonych 20 pracowników.

Głównymi drogami narażenia na *N,N*-dimetyloformamid w warunkach pracy zawodowej są układ oddechowy i skóra. *N,N*-dimetyloformamid w 90% jest wchłaniany z dróg oddechowych. Współczynnik wchłaniania *N,N*-dimetyloformamidu po nałożeniu substancji w postaci ciekłej na skórę wynosi 9 mg/m<sup>2</sup>/h. Związek ten powoduje zmiany układowe w wyniku narażenia dermalnego (zaburzenia funkcji wątroby). Zaobserwowano również u ludzi subiektywne objawy działania drażniącego *N,N*-dimetyloformamidu (podrażnienie oczu oraz górnych dróg oddechowych). Charakterystycznym skutkiem działania *N,N*-dimetyloformamidu na ludzi jest

---

\* Wartości normatywne *N,N*-dimetyloformamidu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 lipca 2010 r. DzU nr 141, poz. 950.

Metoda oznaczania stężenia *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2003, nr 1(35).

nietolerancja alkoholu charakteryzująca się zaczerwienieniem twarzy, zawrotami głowy, nudnościami oraz uciskiem w klatce piersiowej.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych *N,N*-dimetyloformamid wykazywał słabe działanie drażniące na skórę, działanie drażniące na oczy oraz działanie hepatotoksyczne. Związek nie wykazywał działania uczulającego. *N,N*-Dimetyloformamid ma właściwości embriotoksyczne oraz teratogenne po podaniu drogą inhalacyjną, dermalną oraz pokarmową. W licznych testach wykonywanych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano brak działania genotoksycznego dimetyloformamidu.

*N,N*-Dimetyloformamid został zaklasyfikowany przez IARC do grupy trzeciej (brak podstaw do klasyfikacji substancji jako rakotwórcza dla ludzi).

Za efekt krytyczny działania *N,N*-dimetyloformamidu przyjęto działanie toksyczne związku na wątrobę. Za podstawę do wyliczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) przyjęto wyniki badania na szczurach narażonych inhalacyjnie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach: 0; 75; 300 lub 1200 mg/m<sup>3</sup> przez 2 lata. Za wartość NOAEL związku przyjęto stężenie 75 mg/m<sup>3</sup> i przy zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności otrzymano wartość 12,5 mg/m<sup>3</sup>.

Zaproponowano przyjęcie wartości NDS *N,N*-dimetyloformamidu na poziomie zaproponowanym przez SCOEL, tj. 15 mg/m<sup>3</sup> oraz ustalenie ze względu na działanie drażniące związku, wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 30 mg/m<sup>3</sup>.

Ze względu na znaczne wchłanianie *N,N*-dimetyloformamidu przez skórę monitorowanie stężeń związku w powietrzu na stanowiskach pracy nie jest wystarczające do zapewnienia bezpiecznych warunków pracy. Wymagany jest również monitoring biologiczny. Na podstawie wyników badań pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid obliczono średnią wartość stężenia *N*-metyloformamidu w moczu odpowiadającą wartości NDS *N,N*-dimetyloformamidu. Proponowana wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) wynosi 15 mg *N*-metyloformamidu/l moczu. *N,N*-Dimetyloformamid oznakowano literami: „Sk” (substancja wchłania się przez skórę), „Ft” (substancja działająca toksycznie na płód) oraz „I” (substancja o działaniu drażniącym).

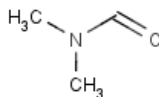
## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka *N,N*-dimetyloformamidu (DFG 2005; HSDB 2008; IARC 1999; ChemIDplus 2008):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO



- nazwa chemiczna
- numer CAS
- numer RTECS
- numer indeksowy

*N,N*-dimetyloamid kwasu mrówkowego  
68-12-2  
LQ2100000  
2265

- numer WE 200-679-5
- synonimy: *N*-formyloдимetyloamina, DMF, dwumetyloformamid, dimetyloamid kwasu mrówkowego, DMFA i dimetyloformamid.

## Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne *N,N*-dimetyloformamidu (DFG 2005; HSDB 2008; IARC 1999; ChemIDplus 2008):

- postać, wygląd i zapach bezbarwna, higroskopijna ciecz o słabym zapachu amin
- masa cząsteczkowa 73,1
- temperatura wrzenia 153 °C
- ciśnienie par 5,16 hPa (w temp. 25 °C)
- gęstość par względna 2,51 (powietrze = 1)
- gęstość  $d_4^{15} = 0,9445 \text{ g/cm}^3$
- lepkość 0,82 cP (w temp. 20 °C)
- rozpuszczalność:
  - w wodzie rozpuszczalny
  - w innych rozpuszczalnikach: rozpuszczalny w większości rozpuszczalników organicznych: etanolu, eterze, acetonie, benzynie i chloroformie
- temperatura zapłonu 58 °C (metoda tygla otwartego)  
67 °C (metoda tygla zamkniętego)
- temperatura samozapłonu 354 ÷ 445 °C
- współczynnik podziału oktanol-woda jako log Pow log Pow = -1,01
- współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C i pod ciśn. 1013 hPa)  $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,333 \text{ ppm}$  i  $1 \text{ ppm} \approx 3 \text{ mg/m}^3$ .

*N,N*-Dimetyloformamid, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.), został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny:

- Repr. Kat. 2; R61
- Xn; R20/21
- Xi; R36

Wyjaśnienie zwrotów:

- Repr. Kat. 2 – produkt, który rozpatruje się jako działający szkodliwie na funkcje rozrodcze człowieka
- R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki

- Xn – substancje i preparaty szkodliwe
- R20 – działa szkodliwie przez drogi oddechowe
- R21 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
- Xi – substancje i preparaty drażniące
- R36 – działa drażniąco na oczy.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.), zamieszczono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
616-001-00-X	<i>N,N</i> -dimetylformamide	200-679-5	68-12-2	Repr. 1B Acute Tox. 4 (*) Acute Tox. 4 (*) Eye Irrit. 2	H360D (***) H332 H312 H319	GHS08 GHS07 Dgr	H360D (***) H332 H312 H319		

Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1B.

H360D – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (przy wdychaniu), kategoria zagrożenia 4.

H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania.

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra (po naniesieniu na skórę), kategoria zagrożenia 4.

H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.

H319 – działa drażniąco na oczy.

GHS08: symbol

GHS07: symbol



**Rys. 1.** Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

## Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

*N,N*-Dimetyloformamid (DMF) jest otrzymywany w wyniku dwuetapowej syntezy z tlenku węgla, metanolu i dimetyloaminy pod wysokim ciśnieniem. Produktem przejściowym jest mrówczan metylu, który reaguje z dimetyloaminą. Produkt końcowy jest oczyszczany podczas destylacji (IARC 1998). *N,N*-Dimetyloformamid jest otrzymywany też w reakcji tlenku węgla z dimetyloaminą w fazie ciekłej, w temperaturze  $60 \div 130$  °C i pod ciśnieniem  $0,5 \div 0,9$  MPa. Innym sposobem jest reakcja cyjanowodoru z metanolem, reakcja mrówczanu metylu z dimetyloaminą oraz reakcja dimetyloaminy i kwasu mrówkowego (HSDB 2008).

*N,N*-Dimetyloformamid jest stosowany jako rozpuszczalnik cieczy i gazów w syntezie organicznej, przy produkcji włókien akrylowych i w petrochemii, czyli wszędzie tam, gdzie jest potrzebny niskolotny rozpuszczalnik. *N,N*-Dimetyloformamid jest wykorzystywany w procesie produkcji polimerów winylowych i akrylowych nisko- i wysokocząsteczkowych, żywic epoksydowych, folii, włókien oraz powłok. Jest stosowany także jako rozpuszczalnik tuszu do drukarek, niektórych pestycydów, klejów oraz lakierów poliuretanowych stosowanych do wytwarzania sztucznej skóry. *N,N*-Dimetyloformamid znalazł zastosowanie również jako absorbent gazów oraz ekstrahent. Stosowany jest w przemyśle elektronicznym i farmaceutycznym (IARC 1999; OECD 2003; ACGIH 2007; HSDB 2008).

W IARC światową produkcję *N,N*-dimetyloformamidu oszacowano na 125 000 t w 1999 r. W 2000 r. w UE całkowita produkcja związku wynosiła  $50\ 000 \div 100\ 000$  t (głównym producentem DMF w Europie jest firma BASF AG, Ludwigshafen). W Ameryce Północnej produkcja wynosiła  $50\ 000 \div 100\ 000$  t/rok, natomiast w Azji  $100\ 000 \div 500\ 000$  t/rok. W NIOSH oszacowano, że w USA ponad 100 000 pracowników może być narażonych na *N,N*-dimetyloformamid (IARC 1999; OECD 2003).

W Polsce w 2007 r. narażanych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu powyżej  $10\ \text{mg}/\text{m}^3$  (NDS) było 20 pracowników (GIS 2007).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

*Potter* (1973) opisał przypadek pracownika fabryki powłok uretanowych, który został przypadkowo spryskany *N,N*-dimetyloformamidem (DMF) na powierzchni ponad 20% ciała. Poza narażeniem dermalnym osoba ta była narażona również inhalacyjnie na *N,N*-dimetyloformamid o dużym stężeniu w drodze do domu, ponieważ miała na sobie ubranie skażone substancją. Trzy dni później pracownik odczuwał ból w nadbrzuszu, a w próbach krwi stwierdzono: zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz podwyższony poziom związanej i całkowitej bilirubiny. Po 11 dniach od wypadku biopsja wątroby wykazała niewielkie zwłóknienie przestrzeni międzyzrakikowej (*Potter* 1973; OECD 2003).

## Działanie przewlekłe

Wszystkie wyniki badań działania przewlekłego *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) na ludzi dotyczą badań epidemiologicznych.

## Badania epidemiologiczne

Wyniki badań epidemiologicznych *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) u ludzi przedstawiono w tabelach 2. ÷ 5. Jednym z głównych skutków działania *N,N*-dimetyloformamidu na ludzi jest uszkodzenie wątroby oraz brak tolerancji alkoholu. Badania przeprowadzone w Europie i Azji przedstawiono osobno ze względu na różnice we wrażliwości ludzi na działanie alkoholu (Chan 1986).

### Badania kliniczno-kontrolne w Azji

Wyniki badań kliniczno-kontrolnych *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) przeprowadzonych w Azji przedstawiono w tabeli 2. W Japonii u dziewięciu pracowników narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach  $0 \div 15,4 \text{ mg/m}^3$  (5,13 ppm) dzienny poziom wydalanego *N*-metyloformamidu (NMF) wynosił  $0,4 \div 19,56 \text{ mg}$ . Aktywność AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej oraz gamma-glutamylotransferazy ( $\gamma$ -GT) pozostawały w normie. Wśród 11 pracowników 6 twierdziło, że wykazuje mniejszą tolerancję alkoholu (Yonemoto, Suzuki 1980).

Tabela 2.

Wpływ narażenia pracowników w Azji na działanie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF)

Typ produkcji (liczba pracowników)	DMF w powietrzu	NMF w moczu	Wynik	Piśmiennictwo
Fabryka sztucznej skóry (9)	$0 \div 15,4 \text{ mg/m}^3$ dozymetria indywidualna	$0,4 \div 19,56 \text{ mg/dzień}$	brak zmian w biochemii osocza (AlAT, AspAT, AP, $\gamma$ -GT); brak tolerancji alkoholu (6/11 pracowników wykazywało mniejszą tolerancję alkoholu – brak typowych objawów nietolerancji)	Yonemoto, Suzuki 1980
(10)	$7,5 \div 31,2 \text{ mg/m}^3$ średnia geometryczna, dozymetria indywidualna	$24,7 \pm 5,4 \text{ mg/g}$ kreat.	brak wpływu na aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, AP)	Sakai i in. 1995
(13)	$30,9 \div 126,3 \text{ mg/m}^3$ (STEL, 15 min)	–	kolka brzuszna (7/13); zaburzenia funkcji wątroby (3/13); zaczerwienienie twarzy (3/13)	Yang i in. 1994

Aktywność AlAT, AspAT i fosfatazy zasadowej (AP) we krwi nie uległa zmianie u 10 robotników japońskich narażonych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach  $7,5 \div 31,2 \text{ mg/m}^3$  ( $2,5 \div 10,4 \text{ ppm}$ ), co odpowiadało  $24,7 \pm 5,4 \text{ mg NMF/g}$  kreatyniny (Sakai i in. 1995).

Wśród trzynastu robotników na Tajwanie siedmiu cierpiało na długotrwałą kolkę brzuszną przez więcej niż trzy dni, trzech odczuwało zaburzenia funkcjonowania wątroby oraz trzech zaczerwienienie twarzy. Poziom narażenia na działanie *N,N*-dimetyloformamidu podczas 15 min w różnych działach wynosił  $30,9 \div 126,3 \text{ mg/m}^3$  ( $10,3 \div 42,1 \text{ ppm}$ ), (Yang i in. 1994).

### Badania kohortowe w Azji

Wyniki badań kohortowych *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) pracowników w Azji przedstawiono w tabeli 3. Przeprowadzono badania w fabryce, w której *N,N*-dimetyloformamid (DMF) stosowano do produkcji poliuretanów oraz do produkcji sztucznej skóry – 125 osób (w tym 40 kobiet) pracowało przy procesach produkcyjnych, a 82 osoby (w tym 53 kobiety) w laboratorium fabrycznym. Grupa kontrolna liczyła 143 osoby (w tym 76 kobiet). Stężenia *N,N*-dimetyloformamidu oraz innych rozpuszczalników mierzono, stosując dozymetry indywidualne. Średnie stężenie *N,N*-dimetyloformamidu na wszystkich stanowiskach pracy wynosiło  $13,5 \text{ mg/m}^3$  ( $4,5 \text{ ppm}$ ), (przedział  $0,6 \div 27 \text{ mg/m}^3$ ). Wyniki badań hematologicznych i biochemiczne krwi nie wykazały zmian w porównaniu z grupą kontrolną. Osoby narażone skarżyły się na takie liczne subiektywne objawy działania toksycznego *N,N*-dimetyloformamidu, jak: podrażnienie oczu, zaburzenia widzenia, podrażnienie nosa, ból gardła, zmieniony smak, zawroty głowy, nudności, wymioty, ucisk w klatce piersiowej, skrócony oddech, ból brzucha, suchość w ustach, zaburzenia w koordynacji ruchu, szorstkość skóry oraz kaszel. U osób spożywających alkohol zaobserwowano wzrost przypadków braku tolerancji alkoholu (tzw. skutek antabusowy) w miarę wzrostu stężenia *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu. Po narażeniu na działanie związku o najmniejszym stężeniu, które wynosiło  $11,7 \text{ mg/m}^3$ , zaobserwowano skutek antabusowy (Cai i in. 1992).

**Tabela 3.**

**Wpływ narażenia na *N,N*-dimetyloformamid (DMF) pracowników w Azji – badania kohortowe**

Typ produkcji (liczba pracowników)	DMF w powietrzu średnio +/-SD (przedział)	Skutki	Piśmiennictwo (państwo)
Grupa kontrolna (143)	–	brak tolerancji alkoholu 10/40 (25%)	Cai i in. 1992 (Chiny)
Produkcja poliuretanów (207)	$13,5 \text{ mg/m}^3$ pomiar stacjonarny, 8-h TWA	u wszystkich narażonych pracowników: podrażnienie oczu, zaburzenia widzenia, podrażnienie nosa, ból gardła, niezwykły smak, zawroty głowy, nudności, wymioty, ucisk w klatce piersiowej, skrócony oddech, ból brzucha, suchość w ustach, zaburzenia w koordynacji ruchu, szorstka skóra, kaszel, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w kilku przypadkach (AspAT, AlAT, $\gamma$ -GT)	
Laboratorium B (59) Laboratorium A (23) Produkcja podeszew (17)	$0,6 \text{ mg/m}^3$ $1,2 \text{ mg/m}^3$ $1,4 \text{ mg/m}^3$	brak wzrostu nietolerancji alkoholu	

cd. tab. 3.

Typ produkcji (liczba pracowników)	DMF w powietrzu średnio +/-SD (przedział)	Skutki	Piśmiennictwo (państwo)
Produkcja poliuretanów (65)	11,7 mg/m <sup>3</sup>	wzrost nietolerancji alkoholu	Luo i in. 2001 (Taiwan)
Produkcja sztucznej skóry (43)	27,9 mg/m <sup>3</sup>	wzrost nietolerancji alkoholu	
Wszyscy pracownicy (176)	34,8 ± 41,4 mg/m <sup>3</sup> (0,3 ÷ 259,8) pomiar stacjonarne i dozymetria indywidualna		
Produkcja sztucznej skóry i żywic (74)	< 15 mg/m <sup>3</sup>	zaburzenia funkcjonowania wątroby (AspAT, AlAT, γ-GT) 11/74 (22%)	Wang i in. 1991 (Chiny)
(37)	15 ÷ 30 mg/m <sup>3</sup>	zaburzenia funkcjonowania wątroby 10/37 (27%) skorygowane OR 1,62 (0,61 ÷ 4,28) w porównaniu z grupą narażoną DMF o małym stężeniu	
(65)	> 30 mg/m <sup>3</sup>	zaburzenia funkcjonowania wątroby 24/65 (37%) skorygowane OR 2,93 (1,27 ÷ 6,8) w porównaniu z grupą narażoną na DMF o małym stężeniu znaczący wpływ na aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, γ-GT), chroniczne choroby wątroby przy narażeniu przewlekłym	
Produkcja sztucznej skóry (76)	< 30 mg/m <sup>3</sup>	6,4% pracowników spożywających alkohol > 24 g/d	Wang i in. 1991 (Chiny)
(83)	30 ÷ 120 mg/m <sup>3</sup>	wzrost aktywności AlAT wzrost CPK (wskaźnik uszkodzenia mięśni); 3,7% pracowników spożywających alkohol > 24 g/d	
(24)	75 ÷ 180 mg/m <sup>3</sup>	wzrost aktywności AlAT; przypadki wzrostu aktywności AspAT; wzrost CPK; pracownicy niespożywający alkoholu > 24 g/dzień	

Stwierdzono zależność dawka-odpowiedź między narażeniem pracowników na *N,N*-dimetyloformamid a częstością występowania zaburzeń czynności wątroby w fabryce na Tajwanie. Średnie stężenie *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu wynosiło 34,8 mg/m<sup>3</sup> (11,6 ppm) – 65 pracowników było narażonych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu powyżej 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm), 37 o stężeniach 15 ÷ 30 mg/m<sup>3</sup> (5 ÷ 10 ppm), a 74 o stężeniu poniżej 15 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm). Zaburzenia czynności wątroby wystąpiły u 22% pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu poniżej 15 mg/m<sup>3</sup>, u 27% narażonych na związek o średnim stężeniu i u 37% narażonych na związek o dużym stężeniu. Choroby wątroby występowały u osób narażanych przewlekle na działanie związku o stężeniu > 30 mg/m<sup>3</sup>. Wadą przedstawionych badań jest jednak brak grupy kontrolnej (Luo i in. 2001; SCOEL 2006; OECD 2003).



Na podstawie otrzymanych wyników Wang i in. (1991) stwierdzili: podwyższony poziom AspAT i AlAT, zmniejszenie tolerancji alkoholu oraz zwiększenie wskaźnika uszkodzenia mięśni u pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu większym niż 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) w porównaniu z pracownikami narażonymi na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu poniżej 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm). Skutki występujące w grupie osób narażonych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu poniżej 30 mg/m<sup>3</sup> nie mogły być ocenione ze względu na brak grupy kontrolnej.

#### ***Badania kliniczno-kontrolne w Europie***

Wyniki badań kliniczno-kontrolnych *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) przeprowadzonych w Europie przedstawiono w tabeli 4. Wzrost aktywności AspAT oraz AlAT w surowicy krwi został odnotowany u 35 z 46 pracowników (76%) stosujących *N,N*-dimetyloformamid przy pokrywaniu tkanin poliuretanem w porównaniu z jednym przypadkiem spośród 12-osobowej grupy pracowników nienarażonych (Redlich 1988). Biopsja wątroby wykonana u siedmiu osób wykazała ogniskową martwicę hepatocytów. U trzech badanych pracowników narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu dłużej niż trzy miesiące odnotowano stłuszczenie drobnokropelkowe wątroby. U czterech pracowników zatrudnionych od roku do 10 lat w narażeniu na działanie *N,N*-dimetyloformamidu zaobserwowano stłuszczenie wielkokropelkowe (Redlich 1990).

**Tabela 4.**

**Wyniki badań kliniczno-kontrolnych narażenia pracowników w Europie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF)**

Typ produkcji (liczba pracowników)	DMF w powietrzu – średnio	NMF w moczu	Skutki	Piśminictwo
Produkcja włókna (13)	0,6 ÷ 23 mg/m <sup>3</sup> (pierwsze badanie)	0 ÷ 0,518 mg/mmol kreat. po zakończeniu zmiany roboczej	dysfunkcja wątroby 6/26, wzrost poziomu limfocytów, wzrost aktywności $\gamma$ -GT oraz AlAT 11/26	Major i in. 1998
Konserwacja (13)	3,5 ÷ 22,8 mg/m <sup>3</sup> (drugie badanie) (dodatkowe narażenie na akrylonitryl)	0 ÷ 7,154 mg/mmol kreat. po zakończeniu zmiany roboczej		
Pokrywanie tkanin poliuretanem (46)			wzrost aktywności AspAT oraz AlAT 35/46	Redlich 1988
Pokrywanie tkanin poliuretanem (7)	–	–	ogniskowa martwica hepatocytów, stłuszczenie wątroby	Redlich 1990
Produkcja sztucznej skóry (13)	14 ÷ 60 mg/m <sup>3</sup>	–	podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych, przewodów pokarmowego 11/13; nudności 8/13; ból wątroby (4/13); nietolerancja alkoholu (8/13)	Tomasini i in. 1983 (Włochy)

W badaniu 13 pracowników narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu i innych rozpuszczalników w fabryce produkującej syntetyczną skórę stężenia *N,N*-dimetyloformamidu wynosiły  $14 \div 60 \text{ mg/m}^3$  ( $5 \div 20 \text{ ppm}$ ). Jedenastu pracowników skarżyło się na podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych, ośmiu na nudności, ośmiu na zwiększoną nietolerancję alkoholu, natomiast czterech na bóle wątroby (Tomasini i in. 1983).

#### *Badania kohortowe w Europie*

Wyniki badań kohortowych *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) pracowników w Europie przedstawiono w tabeli 5. Trzydzieści przypadków zatrucia odnotowano we Francji w wyniku narażenia zawodowego na działanie *N,N*-dimetyloformamidu, które spowodowało: oparzenia skóry i oczu, depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ból brzucha, uszkodzenie wątroby oraz nietolerancję alkoholu. Niektóre objawy (nietolerancja alkoholu, ból brzucha i wzrost aktywności  $\gamma$ -GT) występujące po narażeniu na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu poniżej  $30 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) obserwowano nawet tam, gdzie unikano skażenia skóry. Większość przypadków zatrucia zawodowego była spowodowana przedłużonym lub powtarzanym kontaktem dermalnym z *N,N*-dimetyloformamidem. Autorzy stwierdzili, że OEL na poziomie  $30 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) nie zabezpiecza ludzi przed szkodliwymi skutkami narażenia na działanie *N,N*-dimetyloformamidu (Garnier i in. 1992).

**Tabela 5.**

#### **Wpływ narażenia pracowników w Europie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) – badania kohortowe**

Typ produkcji (liczba pracowników)	DMF w powietrzu średnio +/-SD (przedział)	NMF w moczu	Skutki	Piśmiennictwo
Produkcja włókien akrylowych (126)	$12,3 \pm 22,2$ ( $< 0,3 \div 113,7$ ) $\text{mg/m}^3$ , dozymetria indywidualna 8-h TWA	$14,9 \pm 18,7$ ( $0,9 \div 100$ ) $\text{mg/l}$ ; $9,1 \pm 11,4$ ( $0,4 \div 62,3$ ) $\text{mg/g}$ kreat.	wszyscy pracownicy: efekt synergistyczny z alkoholem, wpływ na enzymy wątrobowe (AspAT, $\gamma$ -GT)	<i>Wrbitzky, Angerer 1998; Wrbitzky 1999 (Niemcy)</i>
Wykończanie (55)	$4,2 \pm 6,6$ ( $< 0,3 \div 41,1$ ) $\text{mg/m}^3$	$4,5 \pm 4,3$ ( $0,6 \div 19,9$ ) $\text{mg/g}$ kreat.	małe narażenie: wpływ na enzymy wątrobowe (AlAT, AspAT, $\gamma$ -GT) u pracowników spożywających alkohol	
Barwienie (12)	$7,5 \pm 6,3$ ( $0,3 \div 29,4$ ) $\text{mg/m}^3$	$6,7 \pm 5,4$ ( $0,8 \div 17,2$ ) $\text{mg/g}$ kreat.	duże narażenie: brak wpływu na enzymy wątrobowe (AlAT, AspAT, $\gamma$ -GT) u pracowników nie spożywających alkoholu;	
Przędzenie suche (28)	$19,2 \pm 28,8$ ( $2,4 \div 110,7$ ) $\text{mg/m}^3$	$11,6 \pm 13,1$ ( $0,9 \div 62,3$ ) $\text{mg/g}$ kreat.	zmniejszenie spożycia alkoholu u osób pijących alkohol	
Przędzenie mokre (30)	$21,9 \pm 30,6$ ( $0,9 \div 113,7$ ) $\text{mg/m}^3$	$16,0 \pm 15,9$ ( $0,4 \div 54$ ) $\text{mg/g}$ kreat.		
Kontrola (54)	–	–		

cd. tab. 5.

Typ produkcji (liczba pracowników)	DMF w powietrzu średnio +/-SD (przedział)	NMF w moczu	Skutki	Piśmiennictwo
Produkcja włókien akrylowych (54)	18 (12 ÷ 24) mg/m <sup>3</sup> 3(1,8 ÷ 4,8) mg/m <sup>3</sup>	22,3 mg/l 7 mg/l	brak znaczącego wpływu na enzymy wątrobowe (AlAT, AspAT, γ-GT, AP)	<i>Catenacci</i> i in. 1984 (Włochy)
Grupa kontrolna – dobór dopasowany (54)	–	–		
Produkcja włókien akrylowych (22)	13,5 (1,2 ÷ 45,9) mg/m <sup>3</sup> , pomiar stacjonarny	20 (20 ÷ 63) mg/g kreat.	brak zmian w biochemii osocza (bilirubina, tymol, cholesterol, białko całkowite, albumina, AlAT, AspAT, AP, γ-GT, OCT, cholinesteraza), oznaki braku tolerancji alkoholu u kilku pracowników po narażeniu na szczytowe stężenie DMF	<i>Lauwerys</i> i in. 1980 (Belgia)
Grupa kontrolna – dobór nie-dopasowany (28)	–	–		
Produkcja sztucznej skóry (75)	21 ± 2,1 (4,8 ÷ 39) ppm, 18 ± 1,8 (2,1 ÷ 36) mg/m <sup>3</sup> pomiar stacjonarny	13,6+/-3,3 mg/l; 13,4+/-3,2 mg/g kreat.	wpływ na enzymy wątrobowe (AlAT, AspAT, γ-GT, AP); zaburzenie funkcjonowania wątroby; brak tolerancji alkoholu; zmniejszenie spożycia alkoholu u osób pijących 20 ÷ 40 g/dzień	<i>Fiorito</i> i in. 1997 (Włochy)
75/Kontrola – dobór dopasowany	–	–		
Produkcja sztucznej skóry (100)	21 mg/m <sup>3</sup> (9 ÷ 57 mg/m <sup>3</sup> ), dozymetria indywidualna	–	ból i zawroty głowy, nudności, zmniejszenie koncentracji, podrażnienie oczu, nieżyt żołądka, niewydolność wątroby, wzrost aktywności enzymów wątrobowych (γ-GT znaczący; AspAT i AlAT nieznaczący); brak tolerancji alkoholu (39/100); po spożyciu wina kilka godzin po zakończeniu zmiany roboczej zmniejszenie konsumpcji alkoholu	<i>Cirila</i> i in. 1984 (Włochy)
Grupa kontrolna – dobór dopasowany (100)	–	–		

W badaniu przekrojowym przeprowadzonym w Niemczech 126 pracowników narażano na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu średnio 12,3 mg/m<sup>3</sup> (± 22,2). Średnie stężenia na różnych stanowiskach pracy wynosiły: wykończanie – 4,2 mg/m<sup>3</sup> (± 6,6), barwienie – 7,5 mg/m<sup>3</sup> (± 9,3), przędzenie suche – 19,2 mg/m<sup>3</sup> (± 28,8) oraz przędzenie mokre – 21,9 mg/m<sup>3</sup> (± 30,6).

Stężenia *N,N*-dimetyloformamidu w moczu w badanych grupach wynosiły odpowiednio: 4,5 mg/g kreatyniny ( $\pm$  4,3); 6,7 mg/g kreatyniny ( $\pm$  5,4), 11,6 mg/g kreatyniny ( $\pm$  13,1) oraz 16,0 mg/g kreatyniny ( $\pm$ 15,9), (Wrbitzky, Angerer 1998).

Na podstawie wyników badań 123 pracowników narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach  $0,3 \div 113,7$  mg/m<sup>3</sup> (mediana 3,6 mg/m<sup>3</sup>) wykazano: występowanie zespołu czerwienienia skóry (69,9% w stosunku do 3,8% w grupie kontrolnej), dolegliwości po konsumpcji alkoholu (71,5% w stosunku do 3,8% w grupie kontrolnej) oraz zmniejszenie spożycia alkoholu (14,7% w stosunku do 0% w grupie kontrolnej). Zespół czerwienienia skóry był obserwowany zarówno po narażeniu na *N,N*-dimetyloformamid o większym stężeniu (66,2%), jak również po mniejszym (70,9%). W grupie pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid wykryto zaburzenia czynności wątroby u 22 osób (17,8%) w porównaniu do 7 z grupy kontrolnej (13,3%). Czternastu z tych pracowników było w pracy narażanych na *N,N*-dimetyloformamid o większym stężeniu, a siedmiu o mniejszym. Testy laboratoryjne wykazały wzrost aktywności  $\gamma$ -GT i AspAT u osób narażonych. Do zbadania działania związku na wątrobę zależnego od wielkości dawki cały zespół został podzielony na trzy grupy: pracownicy bez narażenia, pracownicy narażeni na mniejszą dawkę związku, pracownicy narażeni na jego większą dawkę. Grupa o mniejszym narażeniu obejmowała pracowników pracujących przy wykończaniu, natomiast o większym – pracowników barwiących i przędzących. Dodatkowo dokonano także podziału na pracowników ze względu na spożycie alkoholu (brak spożycia, < 50 g alkoholu/dzień i > 50 g alkoholu/dzień). Aktywność wskaźników AspAT, AlAT i  $\gamma$ -GT znacząco zwiększała się wraz ze wzrostem spożycia alkoholu, a dodatkowe narażenie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu powodowało dalszy wzrost wskaźników w niewielkim zakresie. W grupie osób niespożywających alkoholu narażenie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu średnio do 21,9 mg/m<sup>3</sup> ( $\pm$  30,6) nie powodowało znaczącego wzrostu wskaźników wątrobowych. Po narażeniu na *N,N*-dimetyloformamid o tym stężeniu w powietrzu stężenie *N*-metyloformamidu w moczu wynosiło 16 mg/g kreatyniny ( $\pm$  15,9), (Wrbitzky, Angerer 1999; SCOEL 2006; OECD 2003).

Przez okres ponad 5 lat 54 pracowników z dwóch działów fabryki włókien akrylowych było narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu na poziomie  $3 \div 18$  mg/m<sup>3</sup>. U osób narażanych nie zaobserwowano żadnych znaczących zmian aktywności AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej oraz  $\gamma$ -GT w porównaniu z 54 osobami z grupy kontrolnej (Catenacci i in. 1984). Autor nie wspominał o nietolerancji alkoholu. Obserwacje te wskazują, że narażenie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu 18 mg/m<sup>3</sup> nie powoduje wzrostu poziomu wskaźników wątrobowych (SCOEL 2006).

Przeprowadzono badanie 22 pracowników narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu w fabryce włókien akrylowych (28 pracowników stanowiło grupę kontrolną). Autor badań stwierdził, że gdy stężenie NMF w próbkach moczu pobranych przy końcu zmiany roboczej nie przekraczało  $40 \div 50$  mg/g kreatyniny (co odpowiadało stężeniu 13 mg/m<sup>3</sup> DMF), to nie występowały objawy ostrego i przewlekłego działania związku na wątrobę. W badaniu tym nie wykryto zmian aktywności AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej (AP) oraz  $\gamma$ -GT w porównaniu z grupą kontrolną (Lauwerys i in. 1980). Ze względu jednak na to, że pomiar stężeń wykonano metodą stacjonarną, to indywidualne narażenie na *N,N*-dimetyloformamid mogło być większe (SCOEL 2006).

Drugie badanie opisane przez tego samego autora miało ocenić wpływ stosowania środków ochrony skóry – rękawiczek silikonowych i kremu ochronnego na absorpcję *N,N*-dimetyloformamidu. W przypadku gdy pracownicy byli zabezpieczeni środkami ochrony dróg oddechowych, ale nie byli w żaden sposób zabezpieczeni przed narażeniem dermalnym, jeden z 7 pracowników skarżył się na ból brzucha, a ucisk na okolice wątroby powodował ból. Inny pracownik zaprzestał pracy po 48 h ze względu na silny ból brzucha. Stężenie NMF w moczu po zakończeniu pierwszego dnia pracy było w tej grupie pracowników trzy razy większe niż podczas pracy w rękawiczkach (Lauwerys i in. 1980).

We Włoszech badaniami przekrojowymi objęto 75 pracowników narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu na poziomie średnio  $18,7 \text{ mg/m}^3$  (6 ppm) przy produkcji sztucznej skóry oraz  $21,5 \text{ mg/m}^3$  przy myciu (stacjonarny pomiar stężeń). Poziom NMF u 22 pracowników wynosił po zakończeniu zmiany roboczej  $13,6 \pm 3,3 \text{ mg/l}$  moczu lub  $13,4 \pm 3,2 \text{ mg/g}$  kreatyniny. Przyjęto, że wchłanianie przez skórę występowało nie tylko przypadkowo, ale także przez rękawiczki i niechronioną skórę. Narażenie na *N,N*-dimetyloformamid w połączeniu ze spożyciem alkoholu wywołało: u 38% badanych pracowników zaczerwienienie twarzy, u 30% palpacje, u 22% ból głowy, u 22% zawroty głowy, u 14% zaczerwienienie ciała oraz drgawki, a 50% pracowników skarżyło się na ból brzucha, nudności i utratę apetytu. Zwiększył się odsetek pracowników mających dolegliwości wątrobowe. Aktywność enzymów AspAT, AlAT, AP,  $\gamma$ -GT była znacząco większa (po uwzględnieniu wieku, płci, poziomu spożycia alkoholu, indeksu masy ciała oraz poziomu cholesterolu). Większość pracowników (52 z 75) spożywało mało alkoholu (< 20 g/dzień) lub nie spożywało go wcale (Fiorito i in. 1997). Ograniczeniami tego badania było przeprowadzenie tylko kilku pomiarów stężenia *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu, a monitoring biologiczny przeprowadzono tylko u 30% pracowników. Dokonano ponadto tylko stacjonarnego pomiaru stężenia *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu, a zastosowana metoda pomiaru stężenia NMF w moczu dała wyniki mniejsze niż otrzymane innymi metodami, np. stosowanymi przez Wrbitzky i Angerer (1998), dlatego też należy przyjąć, że narażenie pracowników było większe (SCOEL 2006).

W innym badaniu we Włoszech 100 pracowników narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu w fabryce sztucznej skóry porównano ze 100-osobową grupą kontrolną. Nie brano pod uwagę pracowników, którzy w przeszłości byli przypadkowo narażeni na *N,N*-dimetyloformamid o dużym stężeniu lub podejmowali prace związane z dużym narażeniem, natomiast wzięto pod uwagę spożywanie alkoholu. Narażenie na *N,N*-dimetyloformamid było mierzone metodą dozymetrii indywidualnej. Średnie stężenie *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu wyniosło  $21 \text{ mg/m}^3$  ( $9 \div 57 \text{ mg/m}^3$ ). Średni okres narażenia wynosił 5 lat (od 1 do 15 lat). Z przewlekłym narażeniem na *N,N*-dimetyloformamid były związane takie objawy, jak: ból głowy, niestrawność i upośledzenie trawienia typu wątrobowego, 32/100 pracowników zmniejszyło spożycie alkoholu, a niektórzy pracownicy całkowicie zaprzestali spożywania go. U trzydziestu dziewięciu pracowników odnotowano przypadki braku nietolerancji alkoholu co najmniej jeden raz. We wszystkich przypadkach spożycie niewielkiej ilości wina parę godzin po zakończeniu pracy powodowało: zaczerwienienie skóry, zawroty głowy, nudności, czasami ucisk w klatce piersiowej i pocenie się. U dwudziestu pięciu pracowników wykazano znaczące zwiększenie aktywności  $\gamma$ -GT w porównaniu z dziesięcioma osobami z grupy kontrolnej. Wśród dwudziestu pięciu narażonych

pracowników pięciu nie spożywało alkoholu (20%), jedenastu spożywało alkohol na średnim poziomie (44%), a tylko dziewięciu spożywało go w dużej ilości (36%). Wśród osób z grupy kontrolnej, które wykazywały podwyższoną aktywność  $\gamma$ -GT, jedna osoba nie spożywała alkoholu (10%), trzy spożywały go w średniej ilości (30%), natomiast sześć osób w dużej ilości (60%). Autorzy ocenili, że nie tylko alkohol, lecz sam *N,N*-dimetyloformamid wpływa na aktywność  $\gamma$ -GT. Przypadki podwyższonej aktywności AspAT i AlAT w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej nie były znaczące statystycznie. Według autorów wchłanianie substancji przez skórę przyczyniało się do zwiększenia narażenia (Cirla i in. 1984). Na podstawie otrzymanych wyników wykazano, że narażenie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o średnim stężeniu wynoszącym 21 mg/m<sup>3</sup> (maksymalne stężenie wynosiło 57 mg/m<sup>3</sup>) powodowało występowanie nietolerancji na alkohol i miało wpływ na wątrobę ( $\gamma$ -GT). Ocena wchłaniania substancji przez skórę nie była możliwa, ponieważ nie przeprowadzono monitoringu biologicznego.

## Podsumowanie wyników badań przeprowadzonych na ludziach

### *Wpływ na wątrobę*

Wyniki wielu badań wskazują na to, że średnie stężenie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) poniżej 30 mg/m<sup>3</sup> nie powoduje zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (Lauwers i in. 1980; Yonemoto, Suzuki 1980; Catenacci i in. 1984; Cai i in. 1992; Sakai i in. 1995). Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez Wrbitzky (1998; 1999) nie wykryto zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu do 21,9 mg/m<sup>3</sup> i niespożywających alkoholu. W badaniach tych stężenia wydalonego NMF wynosiły: 16 ± 16 mg/g kreatyniny (Wrbitzky, Angerer 1998), 22,3 mg/l moczu (Catenacci i in. 1984), 22 mg/g kreatyniny (Lauwers i in. 1980) oraz 24,7 mg/g kreatyniny (Sakai i in. 1995).

Na podstawie wyników innych badań stwierdzono, że przy narażeniu na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu 21 mg/m<sup>3</sup> i mniejszym obserwowano szkodliwe skutki działania substancji. Wyniki badania przeprowadzonego przez Wrbitzky (1999) wskazują na wzrost aktywności  $\gamma$ -GT oraz AspAT w grupie pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 12,3 mg/m<sup>3</sup>. Stwierdzono wpływ łącznego działania alkoholu i narażenia na działanie *N,N*-dimetyloformamidu na aktywność enzymów wątrobowych w surowicy. Wyniki dwóch badań pracowników fabryki sztucznej skóry we Włoszech wskazują na wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy po narażeniu na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 21 mg/m<sup>3</sup> (maksymalne stężenie wynosiło 39 lub 57 mg/m<sup>3</sup>), (Cirla i in. 1984; Fiorito i in. 1997). Skutek ten może być spowodowany narażeniem dermalnym na *N,N*-dimetyloformamid o dużym stężeniu (SCOEL 2006).

### *Nietolerancja alkoholu*

Głównym skutkiem narażenia na działanie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) jest nietolerancja alkoholu charakteryzująca się zaczerwienieniem twarzy, zawrotami głowy, nudnościami oraz uciskiem w klatce piersiowej. Objawy te występowały nawet po niewielkiej ilości spożywanego alkoholu (Cirla i in. 1984).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i podostra

Dane dotyczące wielkości medialnych dawek śmiertelnych *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) zebrano w tabeli 6.

**Tabela 6.**

**Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych *N,N*-dimetyloformamidu (DMF), (RTECS 2008)**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka LD <sub>50</sub> lub LC <sub>50</sub>
Szczer	inhalacyjna	10263 mg/m <sup>3</sup> /1 h 10263 mg/m <sup>3</sup> /3 h 5844 mg/m <sup>3</sup> /4 h
	dootrzewnowa	1400 mg/kg 4000 mg/kg
	dermalna	> 3200 mg/kg
	podskórna	3800 mg/kg
	<i>per os</i>	2000 mg/kg 4000 mg/kg
	dożylna	2000 mg/kg
Mysz	inhalacyjna	9400 mg/m <sup>3</sup> /2 h 10000 mg/m <sup>3</sup>
	<i>per os</i>	2900 mg/kg 3750 mg/kg
	domięśniowa	3900 mg/kg
	dożylna	2500 mg/kg
	dootrzewnowa	2500 mg/kg
	podskórna	3500 mg/kg
Królik	<i>per os</i>	5000 mg/kg
	dootrzewnowa	1000 mg/kg
	dożylna	1800 mg/kg
	dermalna	4720 mg/kg
Świnka morska	dożylna	1050 mg/kg
Pies	dożylna	470 mg/kg

Po naniesieniu na skórę królików dawki 500 mg/kg m.c. *N,N*-dimetyloformamidu nie wystąpiły skutki toksyczne. U myszy dawka 2500 mg/kg m.c. spowodowała słabe działanie drażniące (IARC 1989).

Dawka 0,01 ml 50-procentowego *N,N*-dimetyloformamidu wkroplona na powierzchnię rogówki królika spowodowała niewielkie uszkodzenie rogówki i uszkodzenie spojówki oka (uszkodzenie od średniego do ciężkiego), (IARC 1989).

Królikom zaaplikowano do oczu po kropli nierozcieńczonego *N,N*-dimetyloformamidu (około 50 µl) dwukrotnie w odstępie 5 min. U zwierząt zaobserwowano: zaczerwienienie oraz obrzęk spojówek, ropny wysięk oraz przemijające zmętnienie rogówki, które pojawiło się po dwóch

dniach. Po 6 ÷ 7 dniach wszystkie objawy ustąpiły. W innym badaniu działania drażniącego na oczy zaaplikowano królikom nierozcieńczony *N,N*-dimetyloformamid w ilości 0,1 ml. Pierwotny wskaźnik podrażnienia wg metody Draize'a wynoszący 50,8 po 1 h uległ zmniejszeniu do 35,8 po 72 h, następnie do 35 po 4 dniach oraz do 3,3 po 13 dniach. U wszystkich zwierząt pojawiły się pęcherze na wewnętrznej powierzchni powiek, które ustąpiły po 48 h (OECD 2003).

Nie wykazano działania uczulającego *N,N*-dimetyloformamidu w teście maksymalizacji na świnkach morskich (Bainova 1985).

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczury, myszy, świnki morskie, króliki i psy narażano przez 58 dni na działanie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) o stężeniu 69 mg/m<sup>3</sup> 5,5 h dziennie oraz o stężeniu 1704 mg/m<sup>3</sup> przez kolejne 0,5 h. U wszystkich gatunków zwierząt (poza świnkami morskimi) zaobserwowano zwiększenie masy wątroby. U szczurów i królików wykazano ponadto zwiększony poziom cholesterolu w osoczu. U wszystkich gatunków zwierząt zaobserwowano zmiany morfologiczne w wątrobie (Clayton i in. 1963; ACGIH 2007).

Badano myszy i szczury obu płci narażane przez 13 tygodni na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach: 150; 300; 600; 1200 lub 2400 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Od 4. dnia badań, zarówno u samców, jak i samic szczurów zaobserwowano zmiany biochemiczne w surowicy krwi wskazujące na słabe lub umiarkowane uszkodzenie komórek wątroby. Zmiany te utrzymywały się w czasie trwania całego doświadczenia. Były to: podwyższony poziom cholesterolu, wzrost aktywności ALAT, dehydrogenazy sorbitolowej, dehydrogenazy izocytrynianowej oraz wzrost stężenia całkowitego kwasów żółciowych. Większość tych zmian dotyczyła grupy zwierząt narażanych na *N,N*-dimetyloformamid o największym stężeniu (1200 ÷ 2400 mg/m<sup>3</sup>). Skutki działania hepatotoksycznego były bardziej nasilone u szczurów (martwica i gromadzenie barwników) niż u myszy (przerost centralnej części zrazików). Na podstawie wyników badań stężenie 150 mg/m<sup>3</sup> *N,N*-dimetyloformamidu przyjęto za wartość LOEL związku (NTP 1992).

Toksyczność *N,N*-dimetyloformamidu badano w doświadczeniu na szczurach i myszach obu płci, które narażano 6 h dziennie na pary *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach: 0; 75; 300 lub 1200 mg/m<sup>3</sup>, 5 dni w tygodniu przez 18 miesięcy (myszy) lub 24 miesiące (szczury). Badania patologiczne wykonano po 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach. W czasie doświadczenia nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych związanych z narażeniem na *N,N*-dimetyloformamid. Zmniejszenie masy ciała obserwowano u szczurów narażanych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 300 mg/m<sup>3</sup> (tylko samce) lub 1200 mg/m<sup>3</sup>. Natomiast u myszy narażanych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu największym nastąpił wzrost masy ciała w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono żadnych zmian hematologicznych u obu badanych gatunków zwierząt. Aktywność dehydrogenazy sorbitolowej w surowicy była większa w grupach szczurów narażanych na związek o stężeniach 300 lub 1200 mg/m<sup>3</sup>. Nie stwierdzono żadnego wpływu narażenia na *N,N*-dimetyloformamid na długość okresu rui u samic myszy i szczurów. Obserwowano natomiast zmiany morfologiczne w wątrobie narażanych zwierząt. U szczurów narażanych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach 300 lub 1200 mg/m<sup>3</sup> stwierdzono: zwiększenie masy wątroby, przerost centralnej strefy zrazików wątrobowych, gromadzenie



lipofuscyny i hemosyderały w komórkach Kupfera oraz martwicę pojedynczych hepatocytów w centralnej części zrazików (jedynie po narażeniu na działanie DMF o stężeniu 1200 mg/m<sup>3</sup>). U myszy obu płci wzrost masy wątroby nastąpił w obu grupach narażanych na *N,N*-dimetyloformamid o największym stężeniu, a ponadto we wszystkich grupach obserwowano: przerost centralnej strefy zrazików, gromadzenie lipofuscyny i hemosyderały w komórkach Kupfera oraz martwicę pojedynczych hepatocytów w centralnej części zrazików wątroby. Powyższe obserwacje były zależne od wielkości dawki, a nasilenie opisanych skutków w grupie narażanej na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 75 mg/m<sup>3</sup> było minimalne. Nie stwierdzono nadmiernego rozrostu hepatocytów u myszy i samic szczurów. W opisanych warunkach narażenia *N,N*-dimetyloformamid nie wykazywał działania onkogenego. Stężenie 75 mg/m<sup>3</sup> uznano za wartość NOAEL dla szczurów i wartość LOAEL dla myszy (Malley i in. 1994).

Hurt i in. (1992) narażali przez 13 tygodni małpy na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach: 0; 90; 300 lub 1500 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie, przez 5 dni w tygodniu. Badania obejmowały: kontrolę przyrostu masy ciała oraz większości narządów, badania dermatologiczne, analizę biochemiczną surowicy krwi i moczu, a także badania histopatologiczne. Badano również nasienie zwierząt. U wszystkich badanych zwierząt nie stwierdzono występowania jakichkolwiek szkodliwych skutków zależnych od wielkości narażenia na działanie *N,N*-dimetyloformamidu.

W badaniu 13-tygodniowym szczurom szczepu Charles River CD podawano w paszy *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach: 200; 1000 lub 5000 ppm, co odpowiadało dawkom: 12; 60 lub 300 mg/kg m.c./dzień. Za wartość NOAEL przyjęto dawkę około 12 mg/kg m.c. na dzień (200 ppm). Względna masa wątroby wzrastała w niewielkim stopniu po dawce około 60 mg/kg m.c./dzień, (1000 ppm). W badaniu histopatologicznym narządów nie znaleziono żadnych skutków szkodliwego działania związku. U samic zaobserwowano hipercholesterolemię i podniesiony poziom fosfolipidów. Obserwowano ponadto we krwi leukocytozę oraz zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. Po dawce około 300 mg/kg m.c./dzień (5000 ppm) *N,N*-dimetyloformamidu u obydwóch płci zaobserwowano: zmniejszony przyrost masy ciała, zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, leukocytozę, hipercholesterolemię oraz podwyższony poziom fosfolipidów. Zaobserwowano również zwiększenie masy wątroby, a w badaniu histopatologicznym niewielkie uszkodzenie wątroby (OECD 2003).

Szczury F344 oraz myszy BDF1 narażano inhalacyjnie na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach: 300; 600; 1200; 2400 lub 4800 mg/m<sup>3</sup> przez okres 2 tygodni oraz na stężenia: 150; 300; 600; 1200 lub 2400 mg/m<sup>3</sup> przez 13 tygodni. Trzy samce i siedem samic szczurów padło w ciągu 2 tygodni narażenia na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 4800 mg/m<sup>3</sup>. U szczurów narażanych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach równych lub większych od 600 mg/m<sup>3</sup> i u samic myszy narażanych na związek o stężeniach równych lub większych od 150 mg/m<sup>3</sup> (u samców  $\geq 300$  mg/m<sup>3</sup>) w badaniu 13-tygodniowym wykryto ogniskową martwicę komórek wątroby lub martwicę pojedynczych komórek wątroby centralnej części zrazików. Rozległa martwica wykryta po narażeniu na *N,N*-dimetyloformamid o największym stężeniu była związana ze zwłóknieniem centralnej strefy zrazika. Martwica pojedynczych komórek była związana z fragmentacją jąderka oraz wzrostem liczby figur mitotycznych. Narażenie 13-tygodniowe myszy i szczurów wywołało zwiększenie względnej masy wątroby myszy (samce mysz  $\geq 150$  mg/m<sup>3</sup>) oraz szczurów (samice

szczurów  $\geq 600 \text{ mg/m}^3$ , samce szczurów  $\geq 300 \text{ mg/m}^3$ ). Ponadto zaobserwowano wzrost aktywności AspAT, AlAT i LDH oraz stężenia całkowitego cholesterolu i fosfolipidów w surowicy. Wartość dolnego ograniczenia dawki wyznaczającej (BMDL) dla 10-procentowego wzrostu częstości występowania szkodliwych skutków zdrowotnych została wyznaczona dla względnej masy wątroby oraz występowania przypadków przerostu wątrobowokomórkowego u zwierząt narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu przez 13 tygodni. Wartość BMDL<sub>10</sub> wyniosła  $3 \text{ mg/m}^3$  dla wzrostu względnej masy wątroby samców szczurów i myszy oraz  $51 \text{ mg/m}^3$  dla przerostu komórek w centralnej części zrazików wątroby u samców myszy (Senoh i in. 2003), natomiast wartość LOEL dla myszy wyniosła  $150 \text{ mg/m}^3$ , po uwzględnieniu wzrostu względnej masy wątroby samców oraz ogniskowej martwicy komórek wątroby i wzrostu poziomu cholesterolu w surowicy samic.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne na ludzi

Częstość występowania wymiany chromatyd siostrzanych u 22 kobiet narażonych na *N,N*-dimetyloformamid (DMF) o stężeniach: 0,9; 2,1 lub  $17,4 \text{ mg/m}^3$  (5,8; 0,7; 0,3 ppm) porównano z częstością wymiany chromatyd siostrzanych u 22 kobiet nienarażonych na działanie związku. Wskaźnik ten był większy w przypadku kobiet narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu 2,1 oraz  $17,4 \text{ mg/m}^3$  (Seiji i in. 1992).

Badano częstość występowania wymiany chromatyd siostrzanych w limfocytach obwodowych u 85 pracowników fabryki żywic epoksydowych, produkcji syntetycznej skóry oraz płytek z obwodem drukowanym. Średnie ważone stężenie dla 8-godzinnego dnia pracy (5 dni w tygodniu) dla *N,N*-dimetyloformamidu wynosiło  $2,7 \div 74,4 \text{ mg/m}^3$ . Narażenie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu nie miało wpływu na częstotliwość wymiany chromatyd siostrzanych w limfocytach (Cheng i in. 1999).

U 40 pracowników narażonych na kilka rozpuszczalników zawierających *N,N*-dimetyloformamid wykryto aberracje chromosomowe w limfocytach obwodowych. Poziom narażenia wynosił: 35; 40; 50; 150 lub  $180 \text{ mg/m}^3$ . Częstość aberracji chromosomowych wynosiła odpowiednio: 1,49; 1,58; 1,59; 2,74 i 3,82%. Częstość aberracji w dwóch grupach kontrolnych wynosiła odpowiednio 1,61 i 1,1% (Koudela, Spazier 1979; 1981).

Zbadano 212 pracowników narażonych na różne substancje klastogenne (w tym DMF) pod kątem występowania przedwczesnych rozdziałów centromerów. Celem badań było zbadanie znaczenia tych zakłóceń w ocenie ryzyka działania rakotwórczego. Narażenie na *N,N*-dimetyloformamid nie powodowało znaczących różnic w porównaniu z grupą kontrolną (Major i in. 1999).

U dwudziestu sześciu robotników w trakcie 20-miesięcznego okresu trzykrotnie przeprowadzono badania surowicy, moczu oraz limfocytów obwodowych pod kątem genotoksyczności. U pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid i/lub akrylonitryl zbadano: aberracje chromosomowe, wymianę chromatyd siostrzanych (SCE), wymianę chromatyd siostrzanych o

dużej częstotliwości (HFC), kinetykę cyklu komórkowego oraz nieplanową syntezę *N,N*-dimetyloformamidu indukowaną promieniowaniem UV (UDS). Wśród narażonych sześć osób było hospitalizowanych ze względu na dysfunkcję wątroby, która wystąpiła w wyniku inhalacyjnego narażenia na *N,N*-dimetyloformamid. Średnie najwyższe stężenia akrylonitrylu i *N,N*-dimetyloformamidu przekraczały wartość dopuszczalną. Poziom akrylonitrylu i *N*-metyloformamidu w moczu uległ kilkukrotnemu zwiększeniu w ciągu zmiany. Zaobserwowano wzrost poziomu limfocytów oraz ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Indeks proliferacji limfocytów obwodowych wzrósł w ciągu pierwszego miesiąca. Zaobserwowano znaczny wzrost częstości aberracji chromosomowych, wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) oraz nieplanowej syntezy *N,N*-dimetyloformamidu indukowanej promieniowaniem UV (UDS). Częstość pęknięć chromatyd oraz występowania acentrycznych fragmentów wzrosła w 7. miesiącu i pozostała na wysokim poziomie do 20. miesiąca. Wzrost częstości aberracji, wymiany chromatyd i aberracji wymiany typu chromosomowego nastąpił w 20. miesiącu (*Major* i in. 1998). Ze względu na duże narażenie na akrylonitryl cytogenotoksyczność *N,N*-dimetyloformamidu pozostaje dyskusyjna (SCOEL 2006).

Zbadano dwudziestu robotników narażonych na mono-, di- i trimetyloaminy oraz na *N,N*-dimetyloformamid pod kątem aberracji chromosomowych limfocytów obwodowych. W ciągu roku poprzedzającego pobór próbek krwi stężenie *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu wynosiło 12,3 mg/m<sup>3</sup> (przedział 5,6 ÷ 26,4 mg/m<sup>3</sup>). Częstość występowania ubytków w chromosomach wynosiła 1,4% w porównaniu z 0,4% w grupie kontrolnej. Autorzy sądzą, że otrzymane wyniki badania nie są wiarygodne, ponieważ nie wzięto pod uwagę wpływu palenia papierosów przez osoby badane (*Berger* i in. 1985; IARC 1999).

## Działanie mutagenne na zwierzęta

*N,N*-Dimetyloformamid (DMF) nie wykazywał działania mutagennego w testach przeprowadzonych w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*. Wyniki przeprowadzonych testów przedstawiono w tabelach 7. i 8.

**Tabela 7.**

**Badanie działania mutagennego *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) przeprowadzonych w warunkach *in vivo* (OECD 2003)**

Rodzaj testu, gatunek	Wielkość dawki	Skutki
Dominujące mutacje letalne, szczury	inhalacyjnie: 30; 1200 mg/ m <sup>3</sup> 7 h/5dni 90; 900 mg/ m <sup>3</sup> 6 h/5dni	–
Dominujące mutacje letalne, myszy	dermalnie: 1500; 3000; 5000 mg/kg m.c.	–
<i>Drosophila</i> , SLRL	inhalacyjnie 1200 mg/ m <sup>3</sup> 2,25 h	–
Test mikrojądrowy, myszy Balb C	dootrzewnowo: 0; 0,2; 10; 2000 mg/kg m.c.	–
Test mikrojądrowy, myszy ICR	dootrzewnowo: 404; 808; 1615 mg/kg m.c.	–

**Tabela 8.**

**Badanie działania genotoksycznego i mutagennego *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) w warunkach in vitro (OECD 2003; HSDB 2008)**

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Wielkość dawki	Wynik	
			aktywacja	brak aktywacji
Amesa	TA98, TA100, TA1535, TA1538	0 ÷ 10 mg/płytkę	–	–
	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0,6; 1,2; 1,8; 2,4; 5 mg/płytkę	+	+
	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	2; 4; 6; 8; 10 mg/płytkę	–	–
	TA97, TA98, TA100	0; 50 ÷ 200 mg/płytkę	–	–
	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,48; 0,5 mg/płytkę	–	Nb
	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	0,08; 0,16; 0,24; 0,32; 0,4, 0,48 mg/płytkę	nb	–
	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	9,4; 24; 47; 94; 190; 470 mg/płytkę	–	–
	Test rekombinacji	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,0001 ÷ 0,3 mg/l	nb
Cytogenetyczny	limfocyty ludzkie	0 ÷ 1,1 M	nb	–
	CHO	0 ÷ 6,67 ml/ml	–	–
Naprawy DNA	hepatocyty myszy i chomika	0; 0,01 M	nb	–
	hepatocyty szczura	0,1 M	–	–
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	> 500 mg/ml	+	+
Mutacja genów ssaków	chłoniak myszy	0,3 mg/ml	–	–
		0 ÷ 2,5 mg/ml	–	–
		0; 5 mg/ml	+	+
Wymiana chromatyd siostrzanych	CHO	0 ÷ 6,7 ml/ml	–	–
	hepatocyty ludzkie	0 ÷ 1,1 M	nb	–
Nieplanowa synteza DNA	fibroblasty ludzkie	0,009 mg/ml	–	–

(+) – wynik dodatni.

(–) – wynik ujemny.

nb – nie badano.

## Działanie rakotwórcze na ludzi

Spośród stu pięćdziesięciu trzech pracowników remontujących samoloty wojskowe typu F4 Phantom na terenie USA stwierdzono trzy przypadki guza jąder. W grupie sześciuset osiemdziesięciu pracowników tej samej branży spoza USA stwierdzono cztery takie przypadki.

Pracownicy byli narażani długotrwale na rozpuszczalniki zawierające 80% *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) oraz wiele innych rozpuszczalników. Nie stwierdzono żadnego przypadku guza jąder u pracowników remontujących inne typy samolotów, którzy używali różnych rozpuszczalników, z wyjątkiem rozpuszczalnika zawierającego *N,N*-dimetyloformamid (IARC 1999).

Dokonano analizy kohorty 8724 pracowników zatrudnionych w czterech fabrykach Du Pont narażanych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu. Nie stwierdzono zależności między narażeniem na *N,N*-dimetyloformamid a powstawaniem nowotworów przedstonka jamy ustnej i gardła, wątroby, prostaty, jąder i czerniaka złośliwego (Walrath i in. 1998; OECD 2003; IARC 1999).

Przeprowadzono badania występowania przypadków raka w grupie 2530 pracowników narażanych na *N,N*-dimetyloformamid w latach 1950-1970 oraz 1329 pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid i akrylonitryl w fabryce włókien akrylowych. Do obliczenia oczekiwanej liczby przypadków raka wykorzystano przewidywaną liczbę zachorowań na raka dla zakładu pracy w latach 1956-1984 oraz dla USA w latach 1973-1977. Dla wszystkich pracowników narażanych na *N,N*-dimetyloformamid (razem lub bez akrylonitrylu) standaryzowany wskaźnik zachorowalności na raka (SIR), w przypadku gdy grupą kontrolną była populacja generalna, wynosił 1,1 (0,9 ÷ 1,4), (88 przypadków). Stwierdzono jeden przypadek raka jąder w stosunku do oczekiwanej liczby 1,7 dla zakładu pracy. Wskaźnik SIR dla raka przedstonka jamy ustnej oraz gardła, w przypadku gdy grupą kontrolną byli pracownicy tej samej fabryki, wynosił 3,4 (1,7 ÷ 6,2), (11 przypadków), (Chen i in. 1988a; IARC 1999).

W latach 1950-1982 dokonano analizy występowania śmiertelności w kohorcie pracowników narażanych na *N,N*-dimetyloformamid. Standaryzowane wskaźniki śmiertelności wynosiły 2,5 (2 na 0,8 spodziewanych) dla raka przedstonka jamy ustnej i gardła, 1,4 (19 na 13,5 spodziewanych) dla raka płuc oraz 0,9 (38 na 40 spodziewanych) dla obu przypadków raka. Do ustalenia oczekiwanej liczby przypadków raka wykorzystano przewidywaną liczbę przypadków raka dla zakładu pracy (Chen i in. 1988b; IARC 1999).

Przypadki nowotworu jąder sugerowały możliwy związek między narażeniem na *N,N*-dimetyloformamid a występowaniem nowotworów u osób pracujących przy naprawie samolotów oraz u garbarzy. Nie potwierdzają jednak tego wyniki późniejszych badań. Badanie przesiewowe garbarzy nie wykryło żadnych dodatkowych przypadków. Przeprowadzono badania występowania śmiertelności i kancerogenności oraz grupowe badania kliniczno-kontrolne w kilku środowiskach pracy. Nie wykazano żadnej przekonującej zależności między narażeniem na *N,N*-dimetyloformamid a występowaniem nowotworów. Dane te zostały ocenione przez IARC za niedostateczne dowody rakotwórczego działania *N,N*-dimetyloformamidu na ludzi (IARC 1999).

## **Działanie rakotwórcze na zwierzęta**

Badanie inhalacyjne na myszach i szczurach oceniające działanie rakotwórcze *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) zostało opisane wszechstronnie w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta”.

W badaniu tym osobniki były narażane 6 h dziennie na pary *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach: 0; 75; 300 lub 1200 mg/m<sup>3</sup> 5 dni w tygodniu przez 18 miesięcy (myszy) lub 24 miesiące (szczury). Badanie to wykazało brak działania kancerogennego *N,N*-dimetyloformamidu (Malley 1994). Na podstawie wyników tego badania oraz informacji z badań epidemiologicznych *N,N*-

-dimetyloformamid został zaklasyfikowany przez IARC do grupy 3. (do grupy substancji, które nie mogą być sklasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi), (IARC 1999).

## DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość ludzi

Dokonano analizy spermy u dwunastu pracowników fabryki sztucznej skóry narażanych na *N,N*-dimetyloformamid (DMF). Na podstawie wyników zarówno badania mikroskopowego, jak i analizy komputerowej wykazano znaczące zmniejszenie ruchliwości plemników w porównaniu z próbami pochodzącymi od ośmiu osób z grupy kontrolnej. Parametry ruchliwości były zależne od stężenia NMF w moczu (zależność dawka-odpowiedź), natomiast brak było takiej zależności, jeżeli chodzi o stężenie *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu. Autor stwierdził, że za zaburzenia funkcji spermy jest odpowiedzialny metabolit NMF, ale konkluzja ta wymaga przeprowadzenia dalszych badań (Chang i in. 2004).

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość zwierząt

Toksyczność reprodukcyjna *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) u myszy CD-1 (Swiss) została oszacowana na podstawie narażenia przewlekłego. Samicom i samcom podawano wraz z wodą do picia *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach: 0; 1000; 4000 oraz 7000 ppm, co odpowiada dawkom około 200; 800 lub 1300 mg/kg m.c./dzień. Zmniejszenie płodności pierwszego miotu stwierdzono po dawce 800 mg/kg m.c., zmniejszenie masy ciała samic pokolenia  $F_0$  po dawce 1300 mg/kg m.c. oraz zwiększenie masy wątroby u obu płci po wszystkich dawkach. Przeżywalność postnatalna pokolenia  $F_1$  była zmniejszona po narażeniu na dawkę 800 mg/kg m.c. i większą. Obserwowano zmniejszenie wielkości miotu  $F_2$  oraz masy żywych osobników po dawce 200 mg/kg m.c. i po większych dawkach. Stwierdzono zmniejszenie masy ciała osobników  $F_1$  obu płci narażanych na dawki 800 lub 1300 mg/kg m.c. U młodych osobników pokolenia  $F_1$  oraz  $F_2$ , jak również u dorosłych osobników pokolenia  $F_1$ , wykryto wady rozwojowe czaszki i szkieletu. Nie ustalono wartości NOEL *N,N*-dimetyloformamidu (Fail i in. 1998).

Wykazano, że *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 861 mg/m<sup>3</sup> (287 ppm) powodował zwiększenie śmiertelności embrionów oraz działań toksycznych na płody szczurów Sprague-Dawley narażanych na związek w następujących dniach ciąży: 1.; 4. ÷ 8.; 11. ÷ 15. oraz 18. ÷ 19. lub zerowym do 3. i 11. ÷ 18. (Hellwig i in. 1991).

Szczury szczepu CD narażano inhalacyjnie na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach: 0; 90 lub 900 mg/m<sup>3</sup> między 6. a 15. dniem ciąży. Zarówno u matek, jak i u płodów narażanych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu 900 mg/m<sup>3</sup> wykryto zmniejszenie przyrostu masy ciała. Nie obserwowano żadnych wad rozwojowych u płodów. Wartość NOAEL dla toksyczności ogólnej i rozwojowej szczurów ustalono na poziomie 90 mg/m<sup>3</sup> (Lewis i in. 1992).

Króliki narażano na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach: 150; 450 lub 1350 mg/m<sup>3</sup> między 6. a 19. dniem ciąży. U osobników narażanych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 450 mg/m<sup>3</sup> lub 1350 mg/m<sup>3</sup> obserwowano działanie teratogenne związku – związek o stężeniu 450 mg/m<sup>3</sup> działał toksycznie również na matki. Wartość NOAEL dla toksyczności ogólnej i rozwojowej królików ustalono na poziomie 150 mg/m<sup>3</sup> (Hellwig i in. 1991).

Szczurom szczepu Sprague-Dawley oraz myszom NMRI podawano zgłębnikiem do żołądka *N,N*-dimetyloformamid w dawkach: 166; 182 lub 500 mg/kg masy ciała na dzień między 6. a 15. dniem ciąży. *N,N*-Dimetyloformamid spowodował zmniejszenie masy ciała płodów po dawce 166 mg/kg m.c. w przypadku szczurów i 182 mg/kg m.c. w przypadku myszy. Obserwowano wzrost występowania wad rozwojowych po dawce 500 mg/kg m.c. związku przy jednoczesnym braku toksyczności narażenia u matek (Hellwig i in. 1991).

Szczurom szczepu Sprague-Dawley podawano zgłębnikiem *N,N*-dimetyloformamid w dawkach: 0; 50; 100; 200 lub 300 mg/kg m.c. na dzień między 6. a 20. dniem ciąży. Obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i zmniejszenie spożycia paszy przez matki po dawce 100 mg/kg m.c. i po większych dawkach. Działanie toksyczne *N,N*-dimetyloformamidu na płód objawiało się zmniejszeniem masy ciała po dawce  $\geq 100$  mg/kg m.c. oraz zwiększeniem występowania wad rozwojowych szkieletu po dawkach 200 i 300 mg/kg m.c. Wartość NOAEL dla toksyczności ogólnej i rozwojowej szczurów po narażeniu *per os* wynosiła 50 mg/kg m.c. dziennie (Saillenfait i in. 1997).

*N,N*-Dimetyloformamid w ilości do 2 ml/kg m.c. наносono na skórę szczurów między 6. a 15. lub między 1. a 20. dniem ciąży. Zaobserwowano zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała oraz zmniejszenie liczby stwierdzonych ciąż. Ponadto *N,N*-dimetyloformamid powodował zmniejszenie liczby żywych płodów oraz masy ciała płodów, a także zwiększenie liczby resorpcji zarodków. Wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej szczurów po narażeniu dermalnym wynosi 0,94 mg/kg m.c. (Hansen, Meyer 1990).

W innym badaniu, w którym nakładano szczirom na skórę *N,N*-dimetyloformamid w ilościach: 94; 472 lub 944 mg/kg m.c., zaobserwowano zależny od wielkości dawki wzrost liczby wad rozwojowych. Wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej szczurów po narażeniu dermalnym ustalono w tym badaniu na poziomie 94 mg/kg m.c. (Hellwig i in. 1991).

Królikom наносono na skórę *N,N*-dimetyloformamid w dawkach: 100; 200 lub 400 mg/kg m.c. Po dawce 400 mg/kg m.c. zaobserwowano działanie teratogenne i słabe działanie toksyczne związku na matki. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej królików po narażeniu dermalnym wynosiła 200 mg/kg m.c. (Hellwig i in. 1991).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

*N,N*-Dimetyloformamid (DMF) łatwo wchłania się do organizmu w wyniku narażenia *per os*, dermalnego i inhalacyjnego (WHO 2001). Ze względu na znaczne wchłanianie przez skórę monitorowanie powietrza nie jest wystarczające do zapewnienia bezpieczeństwa w środowisku pracy. Wymagany jest również monitoring biologiczny.

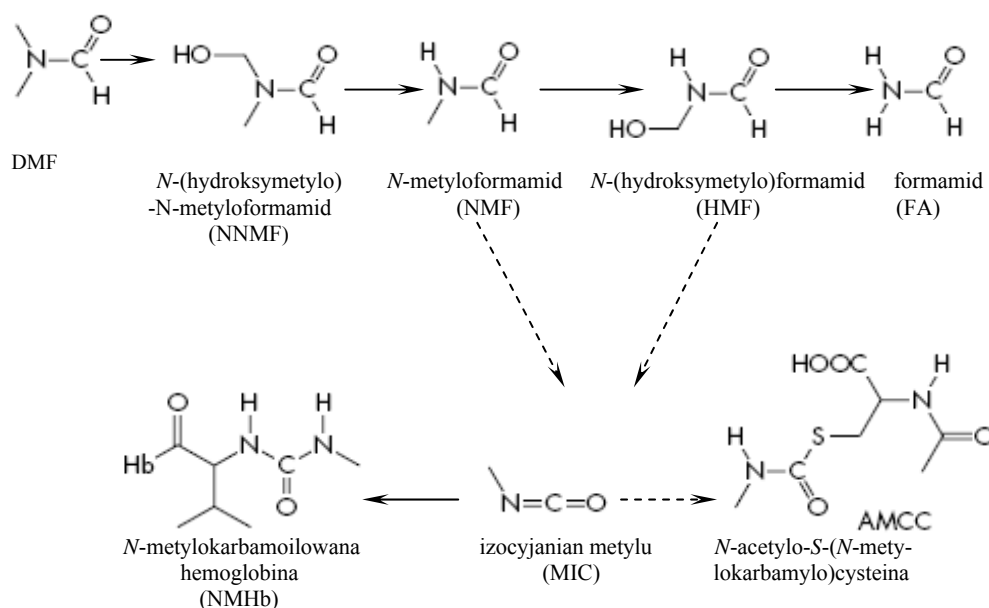
*N,N*-Dimetyloformamid jest wchłaniany z dróg oddechowych z wydajnością 90-procentową, natomiast 49% wchłoniętej dawki jest wydalane w postaci metabolitów. Szybkość wchłaniania *N,N*-dimetyloformamidu po naniesieniu substancji w postaci ciekłej na skórę wynosi 9 mg/m<sup>2</sup>/h (IARC 1999).

Zbadano wchłanianie *N,N*-dimetyloformamidu przez skórę człowieka w warunkach *in vitro*. Zaobserwowano, że nierozcieńczony *N,N*-dimetyloformamid wchłania się lepiej (51% w 4 h) niż jego wodne roztwory (15 ÷ 60-procentowe v/v, < 1% w 4 h), (Bortsevich 1984).

## Metabolizm i wydalanie

*N,N*-Dimetyloformamid (DMF) zarówno u ludzi, jak i u zwierząt jest metabolizowany głównie w wątrobie i szybko wydalany w formie metabolitów w moczu (WHO 2001).

W głównym szlaku metabolicznym *N,N*-dimetyloformamidu zachodzi monoooksydacja grupy metylowej przy udziale cytochromu P450, dzięki czemu powstaje *N*-(hydroksymetylo)-*N*-metyloformamid (HMMF), będący głównym metabolitem w moczu u zwierząt i ludzi i który z kolei może hydrolizować do *N*-metyloformamidu (NMF). Następnie NMF ulega enzymatycznemu utlenianiu do *N*-(hydroksymetylo)formamidu (HMF), który dalej hydrolizuje do formamidu. Alternatywnym szlakiem metabolicznym NMF jest utlenianie grupy formylowej przez co powstaje izocyjanian metylu (MIC), a następnie następuje sprzężenie z glutationem i utworzenie *N*-acetylo-*S*-(*N*-metylokarbamylo)cysteiny (AMCC). Związek ten został zidentyfikowany jako jeden z metabolitów u szczurów i ludzi. Możliwe jest też połączenie MIC z hemoglobiną, w wyniku czego powstaje *N*-metylokarbamoilowana hemoglobina (NMHb). Przypuszczalnie AMCC wykazuje działanie toksyczne. Dostępne dane wskazują, że *N,N*-dimetyloformamid u człowieka może być w większym stopniu niż u zwierząt metabolizowany do AMCC (WHO 2001; Gescher 1993; Käfferlein i in. 2005). Schemat przemian metabolicznych *N,N*-dimetyloformamidu przedstawiono na rysunku 2.



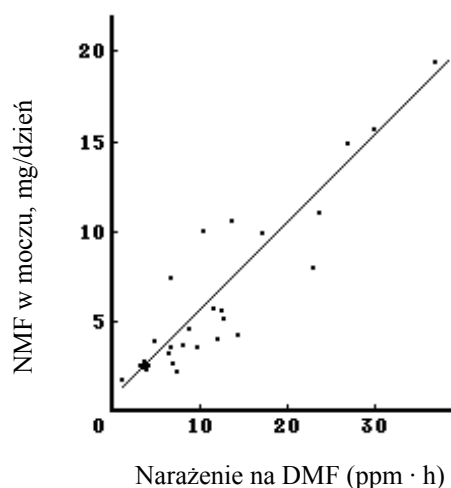
**Rys. 2.** Schemat przemian metabolicznych *N,N*-dimetyloformamidu (DMF), (Gescher 1993; Käfferlein i in. 2005)



Dziesięciu ochotników, którzy wchłonęli od 2 do 4,4 mg *N,N*-dimetyloformamidu/kg m.c. w ciągu 8-godzinnego narażenia na związek o stężeniu 60 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm), wydalilo w moczu 16,1 ÷ 48,7% dawki jako HMMF, 8,3 ÷ 23,9% jako formamid oraz 9,7 ÷ 22,8% jako AMCC w ciągu 72 h. U myszy, szczurów i chomików *N,N*-dimetyloformamid podawany dootrzewnowo (i.p.) w dawkach: 7,3; 51 lub 259 mg/kg m.c. był metabolizowany do HMMF w ilości 8,4 ÷ 47,3% dawki. Ilość wydalanego formamidu wynosiła 7,9 ÷ 37,5% dawki. Tylko 1,1 ÷ 5,2% zostało wydalone jako AMMC. Wyniki badań pozwalają stwierdzić, że istnieje ilościowa różnica między szlakiem metabolicznym *N,N*-dimetyloformamidu u gryzoni i u człowieka. Kwestią sporną jest czy wątrobowy potencjał *N,N*-dimetyloformamidu może być związany ze stopniem jego przekształcenia metabolicznego do AMCC (*Mraz* i in. 1989). W późniejszej pracy tego samego autora stwierdzono, że półokres eliminacji metabolitów w moczu wynosił dla dimetyloformamidu 2 h (0,3% dawki), *N*-hydroksymetylo-*N*-metyloformamidu – 4 h (22%), *N*-hydroksymetyloformamidu – 7 h (13%) oraz *N*-acetylo-*S*-(*N*-metylokarbamoilo)-cysteiny – 23 h (13%), (*Mraz* i in. 1992; IARC 1999).

Biologiczny okres półtrwania NMF w moczu po 4-godzinnym narażeniu dermalnym (całe ciało) trzynastu ochotników wynosił 4,75±1,63 h, a po 4 h narażenia inhalacyjnego – 2,42 ± 0,63 h (*Nomiyama* i in. 2001).

U dziewięciu pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach 0 ÷ 15,4 mg/m<sup>3</sup> ilość NMF wydalanego w moczu w ciągu doby wynosiła 0,4 ÷ 19,56 mg. Zależność między całkowitą ilością wydalonego z moczem NMF i stężeniem *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu była prostoliniowa, co przedstawiono na rysunku 3. (*Yonemoto, Suzuki* 1980).



**Rys. 3.** Zależność między indywidualnym narażeniem pracowników na *N,N*-dimetyloformamid (DMF) i całkowitą ilością *N*-metyloformamidu (NMF) wydalonego z moczem (*Yonemoto, Suzuki* 1980)

Wyniki badań wydalania z moczem *N*-metyloformamidu (NMF) oraz *N*-acetylo-*S*-(*N*-metylokarbamylo)cysteiny (AMCC) u pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid przedstawiono w tabeli 9.

**Tabela 9.**

**Badania wydalania z moczem *N*-metyloformamidu (NMF) oraz *N*-acetylo-*S*-(*N*-metylokarbamyl)ocysteiny (AMCC) u pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid (DMF), (SCOEL 2006)**

Liczba pracowników	DMF w powietrzu	NMF w moczu	AMCC w moczu	Piśmiennictwo
Azja				
116	10 ppm <sup>a</sup> (1,8 ppm) <sup>b</sup>	18,2 mg/l <sup>c</sup>	–	<i>Kawai</i> i in. 1992
345	10 ppm <sup>a</sup>	24,2 mg/g kreat. <sup>c</sup> 37,7 mg/l (tylko narażenie inhalacyjne) 39,1 mg/g kreat. <sup>c</sup> 45,3 mg/l (narażenie dermalne i inhalacyjne)	–	<i>Yang</i> i in. 2000
59	10 ppm <sup>a</sup> (4,1 ppm) <sup>b</sup>	38,4 mg/l <sup>c</sup> , 39,4 mg/g kreat. <sup>c</sup>	–	<i>Wang</i> i in. 2004
144	10 ppm <sup>a</sup> (8,8 ppm) <sup>b</sup>	53,4 mg/l <sup>c</sup>	8,0 mg/l <sup>c</sup>	<i>Kim</i> i in. 2004
10	10 ppm <sup>a</sup> (2,5 – 10,4 ppm) <sup>b</sup>	61,9 mg/g creat. <sup>c</sup>	55,3 mg/g kreat. <sup>c</sup> (koniec zmiany roboczej) 82,7 mg/g kreat. <sup>c</sup> (następny rano)	<i>Sakai</i> i In. 1995
Europa				
125	10 ppm <sup>a</sup> (4,1 ppm) <sup>b</sup>	24,3 mg/l <sup>c</sup>	–	<i>Wrbitzky</i> , <i>Angerer</i> 1998
23	10 ppm <sup>a</sup>	27,9 mg/l <sup>c</sup>	69,2 mg/l <sup>c</sup> (następny rano)	<i>Käfferlein</i> i in. 2000
25	10 ppm <sup>a</sup> (4,5 ppm) <sup>b</sup>	35,4 mg/g creat. <sup>c</sup>	26,1 mg/l <sup>c</sup> (koniec zmiany roboczej), 31,9 mg/l <sup>c</sup> (następny rano)	<i>Imbriani</i> i in. 2002

<sup>a</sup> – ekstrapolowana wartość narażenia.

<sup>b</sup> – wartość narażenia zmierzona w badaniu.

<sup>c</sup> – dane ekstrapolowane z odpowiedniego równania prostej regresji.

Stwierdzono występowanie metabolicznej interakcji między *N,N*-dimetyloformamidem i alkoholem etylowym (WHO 2001). Etanol i prawdopodobnie jego metabolit aldehyd octowy są inhibitorami metabolizmu *N,N*-dimetyloformamidu i odwrotnie, *N,N*-dimetyloformamid jest inhibitorem metabolizmu etanolu i aldehydu octowego (OECD 2003). Czterem ochotnikom narażanym na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 159 mg/m<sup>3</sup> przez 2 h podawano po 50 ml ginu (19 ml etanolu). Nie stwierdzono żadnych zmian w poziomie *N,N*-dimetyloformamidu we krwi, natomiast stwierdzono niewielkie obniżenie poziomu NMF we krwi, co wskazuje na zmniejszenie wydajności przemian metabolicznych *N,N*-dimetyloformamidu (WHO 1991).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Powodem wystąpienia nietolerancji alkoholu po narażeniu na *N,N*-dimetyloformamid (DMF) jest prawdopodobnie inhibicja dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej przez związek, czego wynikiem jest kumulacja aldehydu octowego w organizmie. Kumulacja aldehydu octowego powoduje zahamowanie funkcji makrofagów *in vitro*, co prowadzi do supresji wydzielania TNF- $\alpha$ , które odgrywają ważną rolę w łagodzeniu ostrego zapalenia wątroby u szczurów (*Nakamura i in.* 2004). Dobrze poznana jest różnica we wrażliwości na alkohol między Europejczykami a Azjatami (*Chan* 1986). Różnica ta jest spowodowana genetycznym polimorfizmem dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej (*Quertemont* 2004). Wrażliwość występuje u 5% Europejczyków i u 90% Azjatów (*Cai i in.* 1992).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Opisano przypadek łącznego narażenia na działanie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) oraz toluenu w fabryce żywic i sztucznej skóry. Zbadano 111 pracowników (w tym 30 kobiet) narażonych na te związki oraz 143 pracowników z grupy kontrolnej (w tym 76 kobiet). Średnie stężenia *N,N*-dimetyloformamidu wynosiły  $1 \div 8 \text{ mg/m}^3$ , natomiast toluenu  $2,5 \div 17 \text{ mg/m}^3$ . Nie zaobserwowano różnic w wynikach badań hematologicznych i biochemicznych osób narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Zaobserwowano wzrost subiektywnych objawów działania toksycznego oraz objawów ze strony układu pokarmowego (nudności i bóle brzucha). U osób spożywających alkohol wzrosła liczba przypadków skutku antabusowego wraz ze wzrostem stężenia *N,N*-dimetyloformamidu w powietrzu. Ocena łącznego działania *N,N*-dimetyloformamidu i toluenu nie jest obecnie możliwa (*Cai i in.* 1992).

Wyniki badań narażenia zawodowego przeprowadzonych przez *Kawai i in.* (1992) wskazują, że toluen hamuje metabolizm *N,N*-dimetyloformamidu. Biorąc pod uwagę, że *N,N*-dimetyloformamid u ludzi może być w większym stopniu niż u zwierząt metabolizowany do AMCC, można przypuszczać, że narażenie łączne na toluen i *N,N*-dimetyloformamid powoduje zmniejszenie działania toksycznego *N,N*-dimetyloformamidu u ludzi (*Cai i in.* 1992).

Wpływ narażenia na działanie akrylonitrylu i/lub *N,N*-dimetyloformamidu zbadano u 26 pracowników fabryki sztucznego jedwabiu. W trakcie 20-miesięcznego okresu trzykrotnie przeprowadzono badania surowicy, moczu oraz limfocytów obwodowych, a sześć spośród narażonych osób było hospitalizowanych ze względu na dysfunkcje wątroby. Obserwowano wzrost poziomu limfocytów oraz aktywność  $\gamma$ -GT i AlAT wskazujące na zaburzenia czynności wątroby. Indeks proliferacji limfocytów obwodowych wzrósł w ciągu pierwszego miesiąca. Średnia najwyższa wartość poziomu akrylonitrylu i *N,N*-dimetyloformamidu przekraczała wartość dopuszczalną (Węgry –  $0,5 \text{ mg/m}^3$  akrylonitryl i  $10 \text{ mg/m}^3$  DMF). Zakres stężeń *N,N*-di-metyloformamidu w trakcie pierwszego badania wynosił  $0,6 \div 23 \text{ mg/m}^3$  a siedem miesięcy później  $3,5 \div 22,8 \text{ mg/m}^3$ . Natomiast zakres stężeń akrylonitrylu wynosił  $0 \div 17,6$  oraz  $0,3 \div 5,1 \text{ mg/m}^3$ . Poziom akrylonitrylu i monometyloformamidu w moczu był po zakończeniu zmiany prawie dwa razy wyższy niż przed jej rozpoczęciem (*Major i in.* 1998).

Prowadzono liczne badania dotyczące informacji na temat łącznego narażenia na *N,N*-dimetyloformamid oraz alkohol etylowy. U pracowników narażanych na *N,N*-dimetyloformamid zaobserwowano występowanie braku tolerancji na alkohol (tzw. skutek antabusowy). Skutek ten charakteryzuje się: zaczerwienieniem twarzy, zawrotami głowy, nudnościami oraz uciskiem w klatce piersiowej. Objawy te występowały nawet po niewielkiej ilości spożywanego alkoholu. Skutek antabusowy występował zwykle po zakończeniu zmiany roboczej, nawet po spożyciu niewielkiej ilości wina (Lauwerys i in. 1980; Cirila i in. 1984). Powodem wystąpienia takiego skutku jest prawdopodobnie inhibicja dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej przez *N,N*-dimetyloformamid, a wynikiem tego jest akumulacja aldehydu octowego. Ze względu na różnicę we wrażliwości na działanie alkoholu między Europejczykami a Azjatami, analizowane badania podzielono na dwie części. W kohorcie Azjatów wzrost przypadków nietolerancji alkoholu zaobserwowano po narażeniu na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu 11,7 mg/m<sup>3</sup> (Cai i in. 1992). W kohorcie pracowników europejskich brak tolerancji alkoholu wystąpił po narażeniu na *N,N*-dimetyloformamid o średnim stężeniu 21 mg/m<sup>3</sup> lub mniejszym (Cirila i in. 1984; Lauwerys i in. 1980; Wrbitzky 1999). Ponadto nietolerancja alkoholu może występować w wyniku powtarzanego lub przewlekłego kontaktu skórniego z *N,N*-dimetyloformamidem (Garnier i in. 1992) lub po narażeniu na związek o bardzo dużym chwilowym stężeniu (Lauwerys i in. 1980).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia dla toksyczności ogólnej dimetyloformamidu u zwierząt przedstawiono w tabeli 10.

**Tabela 10.**

**Zależność dawka-skutek narażenia inhalacyjnego na działanie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) na zwierzęta**

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wielkość dawki, mg/m <sup>3</sup>	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	24 miesiące	75 300 1200	odwracalne zwiększenie masy wątroby 19. dnia ♀ zmniejszenie masy ciała ♂; wzrost aktywności dehydrogenazy sorbitolowej, przyrost masy wątroby, przerost centralnej strefy zrazików wątrobowych, gromadzenie lipofuscyny i hemosyderyny w komórkach Kupfera i martwica pojedynczych hepatocytów w centralnej części zrazików (jedynie DMF o stężeniu 1200 mg/m <sup>3</sup> )	Malley i in. 1994
Myszy	18 miesięcy	75 300 1200	zmiany mikroskopowe w wątrobie stężenie 1200 mg/m <sup>3</sup> i wzrost masy ciała, przerost centralnej strefy zrazików, gromadzenie lipofuscyny i hemosyderyny w komórkach Kupfera i martwica pojedynczych hepatocytów w centralnej części zrazików wątroby, wzrost masy wątroby	

cd. tab. 10.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Wielkość dawki, mg/m <sup>3</sup>	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	13 tygodni	150	wzrost poziomu cholesterolu	NTP 1992
		300	wzrost względnej masy wątroby ♀	
		600	wzrost względnej masy wątroby ♂	
		1200	wzrost aktywności enzymów wątrobowych	
		2400	martwica pojedynczych hepatocytów centralnej części zrazików wątroby nieznaczne zmniejszenie masy ciała znaczne zmniejszenie masy ciała, gromadzenie barwników w komórkach Kupfera	
Myszy	13 tygodni	150	wzrost względnej masy wątroby	Senoh i in. 2003
		300	przerost komórek w centralnej części zrazików wątroby	
		600		
		1200		
		2400	zmniejszenie masy ciała ♀	
Szczur	13 tygodni	150	wzrost poziomu cholesterolu i fosfolipidów ♂	Senoh i in. 2003
		300	zwiększenie względnej masy wątroby ♂ wzrost poziomu fosfolipidów ♀	
		600	zwiększenie względnej masy wątroby ♀ martwica pojedynczych komórek wątroby, wzrost poziomu całkowitego cholesterolu ♀	
		1200	wzrost aktywności AlAT, LDH (dehydrogenaza mleczanowa) ♀	
		2400	przerost komórek w centralnej części zrazików wątroby wzrost aktywności AspAT, LDH (dehydrogenaza mleczanowa) ♂♀, AlAT ♂, jeden przypadek rozległej martwicy komórek wątroby ♀	
Myszy	13 tygodni	150	zwiększenie względnej masy wątroby ♂, ogniskowa martwica komórek wątroby ♀, wzrost poziomu cholesterolu ♀	Senoh i in. 2003
		300	ogniskowa martwica komórek wątroby ♂, wzrost poziomu cholesterolu ♂	
		600	wzrost aktywności AlAT ♀	
		1200	wzrost aktywności AspAT, LDH (dehydrogenaza mleczanowa) ♂♀, AlAT ♂	
		2400	przerost komórek w centralnej części zrazików wątroby, martwica pojedynczych komórek wątroby, rozległa martwica wątroby	
Szczur	2 tygodnie	300	brak skutków	Senoh i in. 2003
		600		
		1200		
		2400	martwica pojedynczych komórek wątroby związana z fragmentacją jąder	
		4800	wzrost względnej masy wątroby, martwica pojedynczych komórek wątroby związana z fragmentacją jąder, rozległa martwica komórek wątroby, padnięcie zwierząt 3 ♂ i 7 ♀	
Myszy	2 tygodnie	300	brak skutków	Senoh i in. 2003
		600	wzrost względnej masy wątroby ♀ i degeneracja centralnej części zrazika ♂	
		1200	wzrost względnej masy wątroby ♂	
		2400	degeneracja centralnej części zrazika ♀	
		4800	martwica pojedynczych komórek wątroby związana z fragmentacją jąder	

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

### Istniejące wartości NDS i DSB

Istniejące normatywy higieniczne *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) w środowisku pracy w różnych państwach przedstawiono w tabeli 11.

**Tabela 11.**

**Normatywy higieniczne *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) w środowisku pracy w różnych państwach** (ACGIH 2007; rozporządzenie... 2002 r. ; DzU z 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm.; DzU z 2005 r., nr 212, poz. 1769 oraz ze zm.; DzU z 2007 r., nr 161, poz. 1142; RTECS 2008; DFG 2008; SCOEL 2006)

Państwo/organizacja/ instytucja	Normatyw higieniczny		DSB	Uwagi
	NDS, mg/m <sup>3</sup>	NDSCh, mg/m <sup>3</sup>		
Austria (2006)	30	120		Sk
Belgia (2002)	30	–		Sk
Dania (2002)	30	–		Sk
Finlandia (2005)	15	30		Sk
Wielka Brytania (2005)	30	60		Sk
Francja (2006)	30	–		–
Szwecja (2005)	30	45		Sk
Niemcy (2008)	15	grupa II(4)	35 mg NMF/l	Sk, grupa B
Holandia (2005)	15	–	–	
Szwajcaria	15	60	–	Sk
Polska	10	–	5 mg NMF/l	Ft, I, Sk
UE (dyrektywa 2009/161/WE)	15	30	15 mg NMF/l	Sk
USA:				
– ACGIH (1996)	30	–	15 mg NMF/l 40 AMCC/l	A4, Sk
USA:				
– NIOSH	30	–	–	Sk
– OSHA				

Sk – substancja wchłania się przez skórę.

A4 (ACGIH) – związki nieklasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi.

Grupa B – zgodnie z dostępnymi informacjami należy spodziewać się uszkodzenia embrionu lub płodu, nawet wówczas, jeżeli wartości NDS i DSB nie są przekroczone.

NMF – *N*-metyloformamid.

AMCC – *N*-acetylo-*S*-(*N*-metylokarbamylo)cysteina.

II(4) – substancja o działaniu układowym, dopuszczalna 4-krotna wartość MAK przez 15 min 4 razy w ciągu dnia pracy z 1-godzinnymi odstępami czasowymi.

Ft – substancja działająca toksycznie na płód.

I – substancja o działaniu drażniącym.

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) *N,N*-dimetyloformamidu wynosząca 10 mg/m<sup>3</sup> została zaproponowana w 1998 r. oraz wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) na poziomie 5 mg NMF/l, natomiast nie ustalono dotychczas wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh). W 2007 r. odnotowano 20 osób

narażonych na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu powyżej obowiązującej wartości NDS (GIS 2007).

W SCOEL zaproponowano wartość TWA dla 8-godzinnego dnia pracy równą  $15 \text{ mg/m}^3$  oraz wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) równą  $30 \text{ mg/m}^3$ . Podstawą do przyjęcia tej wartości stanowiły wyliczone wartości BMDL (dolne ograniczenie dawki wyznaczającej – *benchmark dose*) ustalone na poziomie  $23,4 \text{ mg/m}^3$  (7,8 ppm) oraz wartości BMD (*benchmark dose*) ustalonej za pomocą US EPA Software Version 1.3. i modelu log-Probi  $44,1 \text{ mg/m}^3$  (14,7 ppm) dla samców i samic myszy (*Malley* i in. 1994). Wyniki większości badań wykonanych u ludzi wskazują na brak skutków szkodliwego działania *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniach do  $21 \text{ mg/m}^3$  lub  $30 \text{ mg/m}^3$ , co odpowiada stężeniu 25 mg NMF/l moczu (*Wrbitzky* 1999). Wyniki badań aktywności enzymów wątrobowych u ludzi wskazują, że narażenie na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu  $30 \text{ mg/m}^3$  (25 mg NMF/l moczu) powinno chronić pracowników przed szkodliwymi skutkami działania związku na wątrobę, o ile nie dochodzi do nadmiernego wchłaniania *N,N*-dimetyloformamidu przez skórę i nie jest spożywany alkohol. W połączeniu ze spożyciem alkoholu narażenie na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniu  $21 \text{ mg/m}^3$  lub poniżej powodowało nietolerancję alkoholu objawiającą się zaczerwienieniem twarzy w połączeniu z innymi obiektywnymi i subiektywnymi objawami dyskomfortu. Biorąc pod uwagę działanie *N,N*-dimetyloformamidu na wątrobę oraz indywidualną wrażliwość ludzi na nietolerancję alkoholu po narażeniu na działanie *N,N*-dimetyloformamidu, SCOEL zaproponował przyjęcie stężenia  $15 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) za wartość OEL.

*N,N*-Dimetyloformamid wykazuje właściwości drażniące na oczy, ale nie na skórę zwierząt laboratoryjnych, dlatego też SCOEL zaproponował przyjęcie wartości STEL równej  $30 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) w celu zabezpieczenia przed miejscowym działaniem drażniącym związku. Wchłanianie *N,N*-dimetyloformamidu przez skórę powoduje działanie układowe, dlatego SCOEL zaleca przyjęcie notacji skórnej, a ze względu na znaczne wchłanianie substancji przez skórę, zaleca również przeprowadzanie monitoringu biologicznego. Wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) wynosząca 15 mg NMF/l w próbkach moczu pobranych po zakończeniu zmiany roboczej odpowiada 8-godzinnemu narażeniu na działanie *N,N*-dimetyloformamidu o stężeniu  $15 \text{ mg/m}^3$  (SCOEL 2006).

W ACGIH w 1966 r. ustalono wartość normatywu higienicznego równą  $30 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm). W latach 1976-1985 do wartości TLV dodano wartość STEL równą  $60 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm), z której zrezygnowano w 1986 r. ze względu na brak odpowiednich danych. W 1996 r. *N,N*-dimetyloformamid zaklasyfikowano do grupy A4, czyli związków nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi (ACGIH 2007). Wartość ustalona przez ACGIH obowiązuje w większość państw europejskich poza: Finlandią, Szwajcarią, Niemcami i Holandią, w których przyjęto wartość równą  $15 \text{ mg/m}^3$ . Najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh) zostało ustalone w: Austrii, Finlandii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii oraz w Szwecji. W ACGIH przyjęto stężenie  $30 \text{ mg/m}^3$  za wartość TWA na podstawie wyników badań *Claytona* i in. (1963) na zwierzętach oraz niepublikowanych danych pochodzących z zakładów przemysłowych. Wartość ta powinna wg ACGIH zminimalizować potencjalne działanie szkodliwe *N,N*-dimetyloformamidu na wątrobę (ACGIH 2007).

Oznakowanie o wchłanianiu przez skórę dla *N,N*-dimetyloformamidu przyjęto w: ACGIH, NIOSH i OSHA oraz w większości państw europejskich (ACGIH 2007; RTECS 2008; DFG 2006; SCOEL 2006).

Wartość dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) *N,N*-dimetyloformamidu wynosi 35 mg NMF/l moczu w Niemczech, a według ACGIH 15 mg NMF/l oraz 40 mg AMCC/l moczu (DFG 2005; ACGIH 2007).

## Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Za skutek krytyczny działania *N,N*-dimetyloformamidu (DMF) przyjęto działanie toksyczne na wątrobę (przyrost masy wątroby, przerost centralnej strefy zrazików wątrobowych, gromadzenie lipofuscyny i hemosyderyny w komórkach Kupfera i martwica pojedynczych hepatocytów w centralnej części zrazików). Działanie to obserwowano u myszy i szczurów narażonych przez 2 lata na *N,N*-dimetyloformamid o stężeniach: 0; 75; 300 lub 1200 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h dziennie (Malley i in. 1994).

Podstawą wyliczenia wartości NDS *N,N*-dimetyloformamidu jest wartość NOAEL ustalona dla szczurów w tym badaniu na poziomie 75 mg/m<sup>3</sup>.

Do wyliczenia wartości NDS przyjęto współczynnik niepewności  $U_F$  równy iloczynowi następujących współczynników:

- $A = 2$ , współczynnik związany z różnicami we wrażliwości osobniczej
- $B = 3$ , współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi, gdyż skutek antabusowy nie występuje u szczurów
- $C = 1$ , wyniki 2-letniego badania przewlekłego
- $D = 1$ , wartość NOAEL
- $E = 1$ , współczynnik modyfikacyjny dotyczący oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych.

Podstawiając do wzoru wartości współczynników niepewności, obliczamy wartość NDS związku:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \text{NOAEL}/U_F \\ \text{NDS} &= 75 \text{ mg/m}^3 / 2 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 = 12,5 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Przy zastosowaniu wymienionych współczynników niepewności otrzymano wartość NDS równą 12,5 mg/m<sup>3</sup>. Zaproponowano przyjęcie wartości NDS *N,N*-dimetyloformamidu na poziomie określonym przez SCOEL, tj. 15 mg/m<sup>3</sup>. *N,N*-Dimetyloformamid wykazuje właściwości drażniące na oczy zwierząt laboratoryjnych oraz słabe działanie drażniące na skórę myszy. Odnotowano również subiektywne objawy działania drażniącego *N,N*-dimetyloformamidu na ludzi (podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych), dlatego zaproponowano przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) na poziomie 30 mg/m<sup>3</sup> (2 razy wartość NDS) w celu zabezpieczenia osób narażonych przed miejscowym podrażnieniem. Związek oznakowano literami: „Sk” (substancja wchłania się przez skórę), „Ft” (substancja działająca toksycznie na płód) oraz „I” (substancja o działaniu drażniącym).



Ze względu na znaczne wchłanianie przez skórę *N,N*-dimetyloformamidu monitorowanie stężenia związku w powietrzu na stanowiskach pracy nie jest wystarczające do zapewnienia bezpiecznych warunków pracy. Wymagany jest również monitoring biologiczny. Na podstawie tabeli 9.: Badania wydalania z moczem *N*-metyloformamidu (NMF) oraz *N*-acetylo-*S*-(*N*-metylokarbamylo)cysteiny (AMCC) u pracowników narażonych na *N,N*-dimetyloformamid (DMF), obliczono średnią wartość stężenia *N*-metyloformamidu (NMF) w moczu odpowiadającą wartości NDS *N,N*-di-metyloformamidu równej 15 mg/m<sup>3</sup>. Proponowana wartość dopuszczalnego stężenia DSB wynosi 15 mg NMF/l moczu.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA**

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na: błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz skórę i wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP).

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na: błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz skórę i wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP), a w zależności od wskazań USG wątroby.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

### **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.

### **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na: błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu, a także skórę oraz wątrobę.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby (bilirubina w surowicy krwi, AlAT, AspAT i GGTP), a w zależności od wskazań USG wątroby.

## Narządy (układy) krytyczne

Wątroba, błony śluzowe górnych dróg oddechowych i oczu oraz skóra i układ rozrodczy.

## Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające z uszkodzeniem mięszu wątroby, przewlekła choroba obturacyjna płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu, przewlekłe stany zapalne skóry, ciąża oraz nadużywanie alkoholu.

### U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na toksyczne działanie na płód nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży w narażeniu na działanie *N,N*-dimetyloformamidu.

Pracownicy powinni być informowani o wpływie *N,N*-dimetyloformamidu na rozrodczość.

Pracownicy powinni być informowani, że *N,N*-dimetyloformamid powoduje nietolerancję alkoholu (skutek antabusowy).

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2007) Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. Formamide [komputerowa baza danych].

*Bainova A.* (1985) Toxicological problems due to the action of chemical substances on the skin (dermatotoxicology). Sofia, Referat, pp. 1–60 (D. Sci. Thesis) [cyt. za: WHO 1991; OECD 2003].

*Berger H.* i in. (1985) Epidemiologic studies of the exposure of dimethylformamide. *Z. ges. Hyg.* 31, 366–368.

*Bortsevich S. V.* (1984) Hygienic significance of dimethylformamide penetration through the skin. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 55–57.

*Cai S.-X.* i in. (1992) Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethyl formamide after occupational exposure at low concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63, 461–468.

*Catenacci G.* i in. (1984) Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *Med. Lav.* 6, 157–158 [cyt. za: SCOEL 2006; OECD 2003].

*Chan A.W.* (1986) Racial differences in alcohol sensitivity. *Alcohol Alcoholism.* 21, 93–104 [cyt. za: SCOEL 2003].

*Chang H.Y.* i in. (2004) Sperm function in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil. Steril.* 81, 1589–1594.

ChemIDplus Advanced (2008) [baza danych, on-line].

Chen J.L. i in. (1988a) Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J. Occup. Med.* 30, 813–818.

Chen J.L. i in. (1988b) Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J. Occup. Med.* 30, 819–828.

Cheng T.J. i in. (1999) Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione *S*-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch. Toxicol.* 73, 282–287.

Cirla A.M. i in. (1984) Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *Med. Lav.* 6, 149–156 [cyt. za: SCOEL 2006; OECD 2003].

Clayton Jr. J.W. i in. (1963) The inhalation toxicity of dimethylformamide (DMF). *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 24, 144–154 [cyt. za: ACGIH 2007].

DFG (2005) List of MAK and BAT Values.

Główny Inspektor Sanitarny. Dane wg Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy (2007).

Fail P.A. i in. (1998) Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod. Toxicol.* 12, 317–332.

Fiorito A. i in. (1997) Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am. J. Ind. Med.* 32, 255–260.

Garnier R. i in. (1992) Intoxications professionnelles par le dimethylformamide. *Arch. Mal. Prof.* 53, 111–120.

Gescher A. (1993) Metabolism of *N,N*-dimethylformamide: key to the understanding of its toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 6, 245–51 [cyt. za: Kafferlein 2005].

Hansen E., Meyer O. (1990) Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF). *J. Appl. Toxicol.* 10, 333–338.

HSDB – Hazardous Substance Data Bank, komputerowa baza danych, on-line (2008)

Hellwig J. i in. (1991) Studies on the prenatal toxicity of *N,N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 29, 193–201 [cyt. za: WHO 1991; WHO 2001; OECD 2003; SCOEL 2006].

Hurt M.E. i in. (1992) 13-Week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18, 596–601.

IARC (1989) *N,N*-Dimethylformamide. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 47, 171–197.

IARC (1999) *N,N*-Dimethylformamide. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 71, 545–574.

Imbriani M. i in. (2002) Urinary determination of *N*-acetyl-*S*-(*N*-methylcarbamoyl)cysteine and *N*-methylformamide in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* T.75 nr. 7, 445–452.

Kafferlein H.U. i in. (2005) The use of biomarkers of exposure of *N,N*-dimethylformamide in health risk assessment and occupational hygiene in the polyacrylic fibre industry. *Occup. Environ. Med.* 62, 330–336.

Kawai T. i in. (1992) Occupational dimethylformamide exposure. 2. Monomethylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* T. 63, nr 7, 455–460.

Kim H.A. i in. (2004) Biological monitoring of workers exposed to *N,N*-dimethylformamide in synthetic leather manufacturing factories in Korea. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* T. 77, nr 2, 108–112.

Koudela K., Spazier K. (1979) *Cesk. Hyg.* 24, 432–436 Effect of dimethylformamide on human peripheral lymphocytes. *Csk. Hyg.*, 24, 432–436 [cyt. za: IARC 1999].

Koudela, K. & Spazier, K. (1981) Results of cytogenetic examination of persons working in an environment of increased concentration of dimethylformamide vapours in the atmosphere. *Prak. Lék.*, 33, 121–123 [cyt. za: IARC 1999].

- Lauwerys R.R.* i in. (1980) Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45, 189–203.
- Lewis S.C., Schroeder R.E., Kennedy G.L.Jr.* (1992) Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug. Chem. Toxicol.* 15, 1–14.
- Luo J.C.* i in. (2001) Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis B virus. *J. Occup. Environ. Med.* 43, 474–482.
- Major J.* i in. (1998) Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers. *Environ. Mol. Mutagen.* 31, 301–310.
- Major J.* i in. (1999) The frequency of induced premature centromere division in human populations occupationally exposed to genotoxic chemicals. *Mut. Res.* 445, 241–249.
- Malley L.A.* i in. (1994) Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 23, 268–279.
- Mraz J.* i in. (1989) Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of *N,N*-dimethylformamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98, 507–516.
- Mraz J., Nohova H.* (1992) Absorption, metabolism and elimination of *N,N*-dimethylformamide in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* Vol. 64 (2), 85–92 [ cyt. za: IARC 1999].
- Nakamura K.* i in. (2004) Acetaldehyde accumulation suppresses Kupffer cell release of TNF-Alpha and modifies acute hepatic inflammation in rats. *J. Gastroenterol.* 39(2), 140–147.
- Nomiyama T.* (2001) *N,N*-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary *N*-methylformamide concentration as a biological exposure item. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 74, 224–228.
- NTP (1992) NTP technical report on the toxicity studies of *N,N*-dimethylformamide (CAS No. 68-12-2) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxic. Rep. Ser.* 22, 1–D20.
- OECD (2003) OECD SIDS Initial Assessment Report For SIAM 13, *N,N*-dimethylformamide.
- Potter H.P.* (1973) Dimethylformamid-induced abdominal pain and liver injury. *Arch. Environ. Health* 27, 340–341.
- Quertemont E.* (2004) Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. *Mol. Psychiatry.* 9, 570–581.
- Redlich C.* (1988) Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann. Int. Med.*, 108, 680–686 [ cyt. za: *Redlich* 1990].
- Redlich C.* (1990) Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroent.* 99, 748–757.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 roku w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833 ze zm.; DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769 ze zm.; DzU 2007 r., nr 161, poz. 1142.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. DzUrz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.; Rozporządzenie Komisji (WE) nr 790/2009 DzUrz. UE L 235 z dnia 5.9.2009 r.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2008) [komputerowa baza danych].
- Saillenfait A.M.* i in. (1977) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of *N,N*-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 39, 33–43.
- Sakai T.* i in. (1995) Biological monitoring of workers exposed to *N,N*-dimethylformamide by determination of the urinary metabolites, *N*-methylformamide and *N*-acetyl-*S*-(*N*-methylcarbamoyl) cysteine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67(2), 125–129.
- SCOEL (1992) Recommendation from the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits on *N,N*-dimethylformamide. SCOEL/SUM/121.

- Seiji K.* i in. (1992) Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to *N,N*-dimethylformamide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 65–67.
- Senoh H.* i in. (2003) Toxicity due to 2- and 13-wk inhalation exposures of rats and mice to *N,N*-dimethylformamide. *J. Occup. Health* 45, 365–375.
- Tomasini M.* i in. (1983) Exposure to dimethylformamide: study of 14 cases. *Med. Lav.* 4, 217–220.
- Walrath J.* i in. (1989) A case-control study of cancer among Du Pont employees with potential for exposure to dimethylformamide. *J. Occ. Med.* 31, 432–438 [cyt. za: OECD 2003; IARC 1999].
- Wang J.D.* i in. (1991) Dimethylformamid-induced liver damage among synthetic leather workers. *Arch. Environ. Health* 46, 161–166.
- Wang J.D.* i in. (2004) Evaluation of current biological exposure index for occupational *N,N*-dimethylformamide exposure from synthetic leather workers. *J. Occup. Environ. Med.* 46, 7, 729–736.
- WHO (2001) Concise Chemical assessment document 31 *N,N*-dimethylformamide [on-line].
- WHO (1991) Environmental health criteria 114 dimethylformamide IPCS.
- Wrbitzky R., Angerer J.* (1998) *N,N*-Dimethylformamide – influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, 309–316.
- Wrbitzky R.* (1999) Liver function in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 19–25.
- Yang C.* i in. (1994) Abdominal colic occurred in workers in a dye manufacturing plant. *Vet. Hum. Toxicol.* 36, 345 [abstract 28].
- Yonemoto J., Suzuki S.* (1980) Relation of exposure to dimethyl formamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46, 159–165.

---

AGNIESZKA JANKOWSKA, SŁAWOMIR CZERCZAK

## ***N,N*-Dimethylformamide**

### **A b s t r a c t**

*N,N*-Dimethylformamide (DMF) is a colorless, hygroscopic liquid with a faint ammonia-like odor. It is predominately used as a solvent for liquids and gases in synthesis of fine chemicals, polyacrylonitrile fibre and in petrochemical industry. *N,N*-Dimethylformamide is also employed as a solvent in adhesives, printing inks and polyurethane coatings to artificial leather production.

In Poland 20 workers were exposed to *N,N*-dimethylformamide in concentration above 10 mg/m<sup>3</sup> (MAK) in 2007. Respiratory tract and skin are the major routes of occupational exposure to *N,N*-dimethylformamide. The uptake from the respiratory tract was 90%. Percutaneous absorption of *N,N*-dimethylformamide can occur. The absorption rate is 9 mg/cm<sup>2</sup>/h following dermal application of liquid substance. Systemic effects were observed after dermal exposure to *N,N*-dimethylformamide (liver failure). Subjective responses to *N,N*-dimethylformamide including eyes and upper respiratory tract irritation were observed in humans. Alcohol intolerance is a characteristic effect following exposure to this substance. Symptoms may include a sudden facial flush, tightness of the chest, dizziness and nausea. A slight to moderate skin and eye irritation and hepatotoxicity of *N,N*-dimethylformamide occurred in animals studies. *N,N*-Dimethylformamide indicated no sensitization potential. Developmental toxicity and teratogenicity occurred in rats

and rabbits in inhalation, oral or dermal administration studies and in mice following oral administration. *N,N*-Dimethylformamide did not show genotoxic potential in various test systems in vivo and in vitro. *N,N*-dimethylformamide is not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3) according to The International Agency for Research on Cancer (IARC). Hepatotoxicity was assumed as a critical effect. In setting the exposure limit, the result of 2 years inhalation study in rats were considered. Based on NOAEL value of 75 mg/m<sup>3</sup> and an appropriate uncertainty factors, a MAC value has been calculated at 12,5 mg/m<sup>3</sup>. A MAC value for *N,N*-dimethylformamide was proposed to be established at the same level as OEL recommended by SCOEL, it means 15 mg/m<sup>3</sup>. STEL value was set at 30 mg/m<sup>3</sup> considering irritation potential. Biological monitoring is highly recommended because of extensive dermal absorption. BEI was set at 15 mg *N*-methylformamide/1 urine. Considering evidence on skin absorption additional determination with Sk letters was proposed. With regard to and fetotoxic effects of formamide in laboratory animals an Ft notation was considered. Considering irritation potential determination with I letter was proposed.