

N,N-DIMETILFORMAMIDA

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

DLEP 67

2011

VLA-ED[®]: 5 ppm (15 mg/m³)

VLA-EC[®]: 10 ppm (30 mg/m³)

Notación: vía dérmica

Sinónimos: Dimetilformamida, DMF, dimetilamida del ácido fórmico

Nº CAS: 68-12-2

Nº CE : 200-679-5

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La dimetilformamida es un líquido casi incoloro (ligeramente amarillento), de elevado punto de ebullición, inflamable, fuertemente polar e higroscópico, con un leve olor a amoníaco. Es miscible en agua y en varios disolventes orgánicos.

Peso molecular: 73,09

Fórmula molecular: C₃H₇NO

Factor de conversión
(20°C, 101kPa): 3,038 mg/m³ = 1 ppm

Solubilidad: soluble en agua y en varios disolventes orgánicos

Punto de fusión: -60,5°C

Punto de ebullición: 153°C

Presión de vapor: 0,35 kPa a 20°C

Densidad: 3 veces la del aire

Límite de explosividad: inferior 2,2% y superior 16% (concentración en aire)

Umbral de olor: 0,005 - 0,01 ppm (0,02 - 0,05 mg/m³)

USOS MÁS FRECUENTES

La dimetilformamida (DMF) es ampliamente utilizada como disolvente de síntesis, en la fabricación de resinas y polímeros (poliacrilonitrilos y poliuretanos), y como disolvente de

refuerzo en varias aplicaciones como recubrimientos protectores, adhesivos y tintas de impresión. Es un componente de muchos decapantes de pinturas. También se utiliza en la industria electrónica, en absorciones selectivas

de gases, como disolvente de extracción y en la formulación de plaguicidas.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La dimetilformamida se absorbe fácilmente por vía oral, dérmica e inhalatoria (OMS, 2001). La vía dérmica puede contribuir de forma significativa a la dosis absorbida, por lo que es adecuado complementar el control ambiental con el control biológico en la evaluación del riesgo por exposición laboral. Después de su absorción, la dimetilformamida se distribuye uniformemente en el organismo, metabolizándose principalmente a través del hígado. Su principal metabolito, que se excreta rápidamente a través de la orina, es la N-(hidroximetil)-N-metilformamida (HMMF), que por reacciones sucesivas pasa a N-metilformamida (NMF), ésta a N-(hidroximetil) formamida (HMF) y finalmente a formamida. Existe una vía alternativa de metabolización de la NMF a N-acetil-S-(N-metilcarbamoil) cisteína (AMCC), que es el segundo metabolito cuantitativamente detectado en ratas y en humanos.

El etanol y la DMF interactúan inhibiendo mutuamente sus respectivos metabolismos.

Efectos en animales de experimentación

Toxicidad aguda, irritación, sensibilización

La toxicidad aguda de la DMF es baja en varias especies y el principal daño descrito es hepático.

Es irritante para los ojos en conejos pero no irritante para la piel en conejos y ratas.

No muestra capacidad de sensibilización en las pruebas estudiadas (ensayos en ganglios linfáticos).

Toxicidad Subcrónica y Crónica

En la tabla 1 se resume uno de los estudios más completos realizados, que concluye con el establecimiento de un NOAEL de 25 ppm para ratas y un LOAEL también de 25 ppm para ratones.

Genotoxicidad

Los resultados de pruebas de genotoxicidad para la DMF *in vivo* e *in vitro* han sido negativos (OECD, 2003; IARC, 1999).

Carcinogenicidad

El IARC ha clasificado la DMF como grupo 3 ("no clasificable en cuanto a carcinogenicidad en el hombre"), basándose en un estudio en ratas y en estudios epidemiológicos (IARC, 1999).

Toxicidad para la reproducción

Fertilidad

Se detectan efectos para la fertilidad, no habiéndose establecido un NOAEL (Fail *et al.*, 1998).

Toxicidad para el desarrollo

Diversos estudios experimentales han establecido valores de NOAEL y LOAEL en ratas y conejos (tabla 2).

También se estableció un valor LOAEL para vía dérmica en ratas de 94 mg/kg peso y día (Hellwig *et al.*, 1991).

Efectos en humanos

Efectos hepáticos

A una exposición ambiental media de 7 ppm no se observa un incremento de enzimas hepáticos en suero (Catenacci *et al.*, 1984; Lauwerys *et al.*, 1980; Yonemoto y Suzuki, 1980) y tampoco hasta 10 ppm (Cai *et al.*, 1992; Sakai *et al.*, 1995). Los trabajadores que no consumían alcohol no mostraron incremento en los enzimas hepáticos hasta una concentración ambiental de DMF de 7.3 ± 10.2 ppm (Wrbitzky y Angerer 1998; Wrbitzky 1999). En estos estudios se midió una excreción de metilformamida en orina de 16 ± 16 mg/g creatinina (Wrbitzky y Angerer, 1998), 22.3 mg/l orina (Catenacci *et al.*, 1984), 22 mg/g creatinina (Lauwerys *et al.*, 1980), y 24.7 ± 5.4 mg/g creatinina (Sakai *et al.*, 1995).

Otros estudios indican efectos a una concentración ambiental de 7 ppm y por debajo. Los datos provenientes de Wrbitzky (1999) muestran un incremento de γ -GT (glutamil transpeptidasa) y de AST (aspartato transaminasa), ambos indicadores del consumo de alcohol, en el grupo de trabajadores expuestos a

4.1 ± 7.4 ppm de dimetilformamida. Las diferencias entre trabajadores según el consumo de alcohol y la exposición a dimetilformamida indican un efecto sinérgico de la DMF en el índice hepático, AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina transaminasa) y γ -GT combinados, en combinación con el consumo de alcohol. Dos estudios en trabajadores de fábricas de piel sintética en Italia mostraron un incremento de nivel de enzimas hepáticos en suero para concentraciones ambientales de 7 ppm de DMF (con máximos de 13 y 19 ppm) (Cirila *et al.*, 1984; Fiorito *et al.*, 1997). Los efectos observados pueden ser resultado de una alta exposición dérmica a dimetilformamida.

Reacciones de intolerancia al alcohol

Los efectos más notorios de la exposición a dimetilformamida son las reacciones de intolerancia al alcohol, caracterizadas por enrojecimiento de la cara, mareos, náuseas y opresión en el pecho. Estos efectos han sido ampliamente descritos en trabajadores expuestos a dimetilformamida. Se manifiestan después de la jornada laboral (Lauwerys *et al.*, 1980) incluso ante el consumo de pequeñas cantidades de vino (Cirila *et al.*, 1984). El mecanismo de acción de tales efectos (tipo disulfiram) pasa por la inhibición de la alcohol deshidrogenasa y de la aldehído deshidrogenasa producidas por la dimetilformamida. Esto conduce a una acumulación de acetaldehído, que suprime la función macrófaga *in vitro*, y

suprime la segregación de la TNF-alfa (factor de necrosis tumoral), agente que se sabe que modifica la inflamación hepática en ratas (Nakamura *et al.*, 2004). Son bien conocidas las diferencias individuales en la sensibilidad al alcohol (Chan, 1986) basadas en polimorfismos genéticos de las enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa (Quertemont, 2004). Esta sensibilidad se manifiesta en un 5% de los grupos poblacionales estudiados en Europa y se eleva hasta el 90% en poblaciones asiáticas. Por ello, se evalúan de forma independiente los estudios realizados en ambos continentes. En una cohorte de trabajadores en China, se observó un aumento de la incidencia de reacciones de intolerancia al alcohol a concentraciones medias de 3,9 ppm (mínimo 2 ppm) (Cai *et al.*, 1992). En cohortes de trabajadores en Europa dichas reacciones se observaron a concentraciones medias de 7 ppm de dimetilformamida, o más bajas (Cirla *et al.*, 1984; Lauwerys *et al.*, 1980; Wrbitzky, 1999). (Sin embargo, se describieron también reacciones de intolerancia sin haber existido exposición a dimetilformamida). Además hay indicios de que dichas reacciones se dieron después de contacto dérmico repetido y prolongado con dimetilformamida (Garnier *et al.*, 1992) o después de usar dimetilformamida, existiendo altos picos de concentración (Lauwerys *et al.*, 1980). Los datos disponibles hasta el momento no aportan suficiente información como para cuantificar las condiciones bajo las

que la intolerancia tiene lugar. En consecuencia no es posible definir un valor límite de exposición laboral para estos efectos.

Genotoxicidad

Los estudios de daño cromosómico en trabajadores expuestos a dimetilformamida muestran carencias metodológicas: no están ajustados por la variable tabaco, o bien están insuficientemente documentados (IARC, 1999).

En 85 trabajadores de fabricación de resinas epoxi, piel sintética, y fabricación de circuitos impresos, la exposición a dimetilformamida no se asoció a la frecuencia de aparición de intercambio de cromátidas hermanas (Cheng *et al.*, 1999).

Un estudio citogenético de casos y controles con 26 trabajadores expuestos laboralmente a DMF (máx. 8 ppm) y altas concentraciones de acrilonitrilo (máx. 17,6 mg/m³) mostró incrementos significativos de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y síntesis de ADN no programadas (Major *et al.*, 1998). Sin embargo, debido a la alta co-exposición con acrilonitrilo no pueden confirmarse los efectos citogenéticos de la DMF.

Carcinogenicidad

Existen estudios que asocian cáncer testicular en trabajadores de mantenimiento y reparación de aviones y en curtidores expuestos a DMF. Ello no ha podido ser confirmado en

posteriores investigaciones. En una empresa de curtición donde se había detectado un cluster de cáncer, se desarrolló una investigación para detectar otros casos, con resultados negativos. Ningún otro estudio mostró resultados concluyentes respecto de exposición a dimetilformamida y cáncer testicular o cáncer en otras localizaciones. El IARC ha evaluado los datos de carcinogenicidad de la dimetilformamida como grupo 3 “evidencia inadecuada” (IARC, 1999).

Toxicidad para la reproducción

Los análisis de muestras de semen de 12 trabajadores expuestos a DMF en una fábrica de piel sintética, mostraron una reducción significativa en la movilidad del espermatozoide frente a los 8 controles del estudio. Los parámetros de motilidad correlacionaron con la concentración de N-metilformamida en orina, pero no con la concentración ambiental de dimetilformamida. Los autores concluyeron que el agente responsable de las alteraciones del espermatozoide podría ser el metabolito activo N-metilformamida en lugar de la dimetilformamida, pero esta conclusión merece una investigación más completa (Chang *et al.*, 2004).

RECOMENDACIÓN

La DMF induce daño hepático en humanos y en animales de experimentación. En un estudio experimental de 2 años de duración, con dosis por vía inhalatoria, se estableció

un NOAEL de 25 ppm para ratas y un LOAEL de 25 ppm para ratones con mínimos efectos sobre el hígado (Malley *et al.*, 1994). En el mismo estudio se calculó una BMD (benchmark dose) de 14.7 ppm, con un límite inferior de 7.8 ppm (BMDL), para ratones macho y hembra conjuntamente. Otro estudio observó efectos sobre el desarrollo a más altas concentraciones con NOAELs para toxicidad materna y para el desarrollo de 30 ppm en ratas (Lewis *et al.*, 1992) y de 50 ppm en conejos (Hellwig *et al.*, 1991). De acuerdo con estos hallazgos en animales, especialmente en ratones, se propone un valor límite profesional de 10 ppm.

Independientemente de los datos para animales, los efectos en humanos están considerados como la mejor información para establecer límites de exposición. La mayor parte de los estudios indican que los efectos sobre las enzimas hepáticas no son significantes hasta 7 o 10 ppm. Para trabajadores sin consumo de alcohol, no se observa un incremento de los enzimas hepáticos a concentraciones de 7 ± 10 ppm. Un valor límite de exposición profesional de 10 ppm podría proteger para el daño hepático si no existe una excesiva absorción de DMF por vía dérmica y no hay consumo de alcohol.

En combinación con el consumo de alcohol, la exposición a DMF a concentraciones de incluso 7 ppm y menores provocó reacciones de intolerancia como enrojecimiento facial muy visible, junto a otros síntomas objetivos y subjetivos de discomfort.

Dado que se han descrito intolerancias al alcohol cuando éste se consumía al final de la jornada (Cirla *et al.*, 1984; Lyle *et al.*, 1979), se considera necesario proteger también este efecto. Los individuos especialmente sensibles (sobre un 5% de los europeos y hasta un 90% de los asiáticos) tienen un riesgo más elevado de sufrir intolerancia al alcohol, incluso a concentraciones de 4 ppm. Sin embargo, el conjunto de datos disponibles, no ofrece un NOAEL fiable para la manifestación de reacciones de intolerancia al alcohol.

Según datos en humanos sobre enzimas hepáticas, y como se ha especificado anteriormente, un valor límite profesional de 10 ppm puede proteger si no hay excesiva incorporación por vía dérmica y si se evita el consumo de alcohol. Sin embargo, considerando la existencia de individuos especialmente sensibles para la intolerancia al alcohol, incluso a concentraciones de 4 ppm, se propone

un valor de exposición profesional de 5 ppm. Este valor está apoyado por los datos de experimentación con animales.

La DMF muestra ser irritante para los ojos pero no para la piel en animales de laboratorio. En experimentos con voluntarios expuestos a una concentración de 20 ppm de DMF durante 8 horas, no se observaron indicios de irritación. Por ello, se propone un valor de corta duración de 10 ppm para proteger de la irritación local.

La incorporación por vía dérmica de DMF (líquida o gaseosa) contribuye significativamente a la toxicidad sistémica, por lo que se considera necesaria la notación “vía dérmica” y se recomienda el control biológico.

A los niveles recomendados, no se prevén dificultades para la medición ambiental de dimetilformamida.

Tabla 1. Incidencia de observaciones morfológicas ligadas a la exposición en ratones expuestos a DMF durante 18 meses (Malley *et al.*, 1994)

Observación	Sexo	Dimetilformamida (ppm)			
		0	25	100	400
Número de hígados examinados	macho	60	62	60	59
	hembra	61	63	61	63
	macho y hembra	121	125	121	122
Hipertrofia centrilobular hepatocelular	macho	0 (0 %)	5 ¹⁾ (8 %)*	25 (41 %)*	31 (52 %)*
	hembra	0 (0 %)	4 (6 %)	12 (19 %)*	34 (54 %)*
	macho + hembra	0 (0 %)	9 (7,2 %)	37 (31 %)	65 (53 %)
Necrosis de células individuales	macho	14 (24 %)	37 (59 %)*	41 (68 %)*	51 (87 %)*
	hembra	18 (29 %)	28 (44 %)*	43 (70 %)*	48 (76 %)*
Hiperplasia de las células de Kupffer/ acumulación de pigmento	macho	13 (22 %)	32 (52 %)*	36 (6 %)*	51 (86 %)*
	hembra	31 (51 %)	36 (57 %)	43 (71 %)*	61 (96 %)*

*estadísticamente significativo, $p < 0,05$

¹⁾ La incidencia de hígados afectados se calculó (asumió) del porcentaje de incidencia dado en la publicación

Tabla 2. Valores de NOAEL para ratas y conejos en relación a la toxicidad materna y fetal

	Ratas	Conejos
Vía inhalatoria	30 ppm (<i>Lewis et al., 1992</i>)	50 ppm (<i>Hellwig et al., 1991</i>)
Vía oral	50 mg/kg peso y día (<i>Saillenfait et al., 1997</i>)	
Vía dérmica		200 mg/kg peso y día (<i>Hellwig et al., 1991</i>)

Tabla 3. Estudios de control biológico de trabajadores expuestos laboralmente a dimetilformamida

Grupo expuesto (número de trabajadores)	DMF en aire	NMF en orina	AMCC en orina	Referencia
Asia				
116	10 ppm ¹⁾ [1.8 ppm] ²⁾	18.2 mg/l ³⁾	–	<i>Kawai et al., 1992</i>
345	10 ppm ¹⁾	24.2 mg/g creat. ³⁾ 37.7 mg/l (solo inhalación) 39.1 mg/g creat. ³⁾ 45.3 mg/l (dérmica + inhal.)	–	<i>Yang et al., 2000</i>
59	10 ppm ¹⁾ [4.1 ppm] ²⁾	38.4 mg/l ³⁾ , 39.4 mg/g creat. ³⁾	–	<i>Wang et al., 2004</i>
144	10 ppm ¹⁾ [8.8 ppm] ²⁾	53.4 mg/l ³⁾	8.0 mg/l ³⁾ (tiempo de muestreo no especificado)	<i>Kim et al., 2004</i>
10	10 ppm ¹⁾ [2.5 - 10.4 ppm] ²⁾	61.9 mg/g creat. ³⁾	55.3 mg/g creat. ³⁾ (final de turno) 82.7 mg/g creat. ³⁾ (mañana siguiente)	<i>Sakai et al., 1995</i>
Europa				
125	10 ppm ¹⁾ [4.1 ppm] ²⁾	24.3 mg/l ³⁾	–	<i>Wrbitzky and Angerer 1998</i>
23	10 ppm ¹⁾	27.9 mg/l ³⁾	69.2 mg/l ³⁾ (mañana siguiente)	<i>Käfferlein et al., 2000</i>
25	10 ppm ¹⁾ [4.5 ppm] ²⁾	35.4 mg/g creat. ³⁾	26.1 mg/l ³⁾ (final de turno), 31.9 mg/l ³⁾ (mañana siguiente)	<i>Imbriani et al., 2002</i>
26	10 ppm ¹⁾ [5.5 ppm] ²⁾	39.6 mg/l ³⁾	(correlación no posible)	<i>Casal Lareo y Perbellini 1995</i>

¹⁾ concentración extrapolada

²⁾ concentración medida en el estudio

³⁾ datos extrapolados de la ecuación de regresión lineal

BIBLIOGRAFÍA

SCOEL/SUM/121. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N,N-Dimethylformamide. September 2006.

Cai, S.-X., Huang, M.-Y., Xi, L.-Q., Li, Y.-L., Qu, J.-B., Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Watanabe, T., Ikeda, M. (1992). Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethyl formamide after occupational exposure at low concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63, 461–468.

Casal Lareo, A., Perbellini, L. (1995). Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide. II. Dimethylformamide and its metabolites in urine of exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 67, 47–52.

Catenacci, G., Grampella, D., Terzi, R., Sala, A., Pollini, G. (1984). Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *Med. Lav.* 6, 157–158.

Chan, A.W. (1986). Racial differences in alcohol sensitivity. *Alcohol Alcoholism*. 21, 93–104.

Chang, H.Y., Shih, T.S., Guo, Y.L., Tsai, C.Y., Hsu, P.C. (2004a). Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil. Steril.* 81, 1589–1594.

Chang, H.Y., Tsai, C.Y., Lin, Y.Q., Shih, T.S., Lin, Y.C. (2004b). Urinary

biomarkers of occupational N,N-dimethylformamide (DMF) exposure attributed to the dermal exposure. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 14, 214–221.

Cheng, T.J., Hwang, S.J., Kuo, H.W., Luo, J.C., Chang, M.J. (1999). Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch. Toxicol.* 73, 282–287.

Cirila, A.M., Pisati, G., Invernizzi, E., Torricelli, P. (1984). Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *Med. Lav.* 6, 149–156.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1997). Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Dimethylformamide, Vol. 8, 1–44.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1997). List of MAK and BAT values 2001. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 37, Wiley-VCH, Weinheim, pp 185.

Fail, P.A., George, J.D., Grizzle, T.B., Heindel, J.J. (1998). Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod. Toxicol.* 12, 317–332.

Fiorito, A., Larese, F., Molinari, S., Zanin, T. (1997). Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am. J. Ind. Med.* 32, 255–260.

García, P., Obiols, J., Nota Técnica de Prevención 579. Evaluación de la exposición a N,N-dimetilformamida: control ambiental y biológico. INSHT 2001.

Hellwig, J., Merkle, J., Klimisch, H.J., Jaeckh, R. (1991). Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food Chem. Toxicol.* 29, 193–201.

IARC (1989). Dimethylformamide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 47, 171–97.

IARC (1999). Dimethylformamide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71, Part Two, 545–574.

Imbriani, M., Maestri, L., Marraccini, P., Saretto, G., Alessio, A., Negri, S., Ghittori, S. (2002). Urinary determination of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoil)cysteine and N-methylformamide in workers exposed to N, N-dimethylformamide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 75, 445–452.

Käfferlein, H.U., Göen, T., Müller, J., Wrbitzky, R., Angerer, J. (2000). Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic fibre industry. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73, 113–120.

Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Watanabe, T., Cai, S.X., Huang, M.Y., Xi, L.Q., Qu, J.B., Yao, B.Z., Ikeda, M. (1992). Occupational dimethylformamide exposure. 2. Monomethylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 63, 455-460.

Kim, H.A., Kim, K., Heo, Y., Lee, S.H., Choi, H.C. (2004). Biological monitoring of workers exposed to N, N-dimethylformamide in synthetic leather manufacturing factories in Korea. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 108–112.

Lauwerys, R.R., Kivits, A., Lhoir, M., Rigolet, P., Houbeau, D., Buchet, J.P., Roels, H.A. (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.

Lyle WH, Spence TW *et al.* Dimethylformamide and alcohol intolerance. *Br J Ind Med.* 1979 Feb;36(1):63-6.

Malley, L.A., Slone, T.W. Jr, Van Pelt, C., Elliott, G.S., Ross, P.E., Stadler, J.C., Kennedy, G.L. Jr. (1994). Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 23, 268–279.

Major, J., Hudak, A., Kiss, G., Jakab, M.G., Szaniszló, J., Naray, M., Nagy, I., Tompa, A. (1998). Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers. *Environ. Mol. Mutagen.* 31, 301–310.

Nakamura Y, Yokoyama H, *et al.* Acetaldehyde accumulation suppresses Kupffer cell release of TNF-Alpha and modifies acute hepatic inflammation in rats. *J Gastroenterol.* 2004;39(2):140-7.

OCDE (2003) SIDS Initial Assessment Report for SIAM 13, Draft, Dimethylformamide, July 2003.

OMS (1991). International Programme on Chemical Safety, IPCS, N° 114, Dimethylformamide, WHO

OMS (2001). International Programme on Chemical Safety, IPCS, Concise International Chemical Assessment (CICAD) N° 31, N,N-dimethylformamide, WHO, Geneva

Quertemont, E.(2004). Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. *Mol. Psychiatry.* 9, 570–581.

Sakai, T., Kageyama, H., Araki, T., Yosida, T., Kuribayashi, T., Masuyama, Y. (1995). Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide by determination of the urinary metabolites, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-methylcarbonyl) cysteine. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(2):125–129.

Saillenfait, A.M., Payan, J.P., Beydon, D., Fabry, J.P., Langonne, I., Sabate, J.P., Gallissot, F. (1997). Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 39, 33–43.

Wang, V.S., Shih, T.S., Cheng, C.C., Chang, H.Y., Lai, J.S., Lin, C.C. (2004). Evaluation of current biological exposure index for occupational N, N-dimethylformamide exposure from synthetic leather workers. *J. Occup. Environ. Med.* 46, 729–736.

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.

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.

Yang, J.S., Kim, E.A., Lee, M.Y., Park, I.J., Kang, S.K. (2000). Biological monitoring of occupational exposure to N,N-dimethylformamide--the effects of co-exposure to toluene or dermal exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73, 463–470.

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.