

## FORMAMIDI

### Perustelumuistio HTP-arvolle

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	75-12-7
EEC No:	
EINECS No:	
Kaava:	CH <sub>3</sub> NO
Synonyymit:	Karbamaldehydi Metanamidi
Molekyylipaino:	45,0 g/mol
Muuntokerroin:	1 ppm = 1,9 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,53 ppm
Sulamispiste	2,6 °C
Kiehumispiste	210 °C
Höyrinpaine	0,013 kPa (30 °C)
Tiheys	1,33

Formamidi on väritön ja hajuton öljymäinen neste. Se sekoittuu veteen, metanoliin, etanoliin ja asetoniin.

#### Esiintyminen ja käyttö

Formamidia käytetään liuottimena sekä orgaanisten synteisien aineosana ja pehmittimenä eläinperäisissä liimoissa ja paperissa.

#### Aineenvaihdunta

Formamidi voi imeytyä elimistöön hengitysteitse ja ihon kautta.

Suun kautta annetusta formamidista 27 % erittyi virtsaan muuttumattomana 24 tunnin aikana, ja 39 % 72 tunnin aikana. Formamidi on dimetyyliformamidin aineenvaihduntatuote.

## Terveysvaikutukset

### Eläinkokeiden havainnot

Formamidi ärsyttää voimakkaasti ihoa ja lievästi silmiä. Eläinkokeissa sen on havaittu kertyvän elimistöön.

Altistettaessa rottia kuusi tuntia päivässä kymmenen päivän ajan hengitysillemalle, jonka formamidipitoisuus oli 500 tai 1500 ppm, havaittiin 500 ppm altistusryhmässä munuaistubulusten epiteelisolukon nekroosia ja kummassakin altistusryhmässä verihiutaleiden ja imusolujen lukumäärän laskua (Warheit, 1989).

Rottia ihon kautta altistettaessa annoksilla 30, 100, 300, 1000 ja 3000 mg/kg kuusi tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa kolmen kuukauden ajan havaittiin annoksesta 300 mg/kg alkaen erilaisia elinvaikutuksia, kuten polysytemiaa (BASF, 1985).

Yhdysvaltojen kansallisen toksikologisen ohjelman kuuluvana tehdyssä laajassa eri aineiden lisääntymisrveyttä koskevassa tutkimussarjassa annettiin hiirille formamidia juomavedessä 0,0, 100, 350 tai 750 ppm paino-osuutena. Koirashiirien keskipainosta ja keskimääräisestä vedenkulutuksesta arvioitiin päiväannosten olleen 0, 19, 62 tai 172 mg/kg. Vastaavasti arvioitiin naarashiirien päiväannosten olleen 0, 29, 98 tai 218 mg/kg. Suurimmasta annoksesta oli seurauksena hedelmällisyyden laskua ja vaikutus kohdistui naaraisiin (Chapin, RE ja Sloane, RA, 1997).

Lisääntymisrveytystutkimuksissa oli kaniineilla suun kautta annettaessa suurin annos, jolla ei ollut haitallisia vaikutuksia kehitykseen 22 mg/kg, kun vastaava annos oli dimetyyliformamidilla 44 mg/kg (Merkle ja Zeller, 1980).

Altistettaessa rottia neljän tunnin ajan hengitysillemalle, jossa oli 37 ppm ( $70 \text{ mg/m}^3$ ) formamidia, havaittiin rotilla hermostovaikutuksia. Samassa tutkimuksessa ei altistus hengitysillemalle, jossa oli 5,3 ppm ( $10 \text{ mg/m}^3$  formamidia, ei vaikutuksia havaittu (Zaeva ja muut, 1967).

Altistettaessa koirasrottia neljä tuntia päivässä viitenä päivänä viikossa neljän kuukauden ajan hengitysillemalle, jossa oli 2,1 ppm ( $4 \text{ mg/m}^3$ ) formamidia, havaittiin vähäisiä muutoksia keuhkoissa ja pernassa (Zaeva ja muut, 1969).

Ruiskutettaessa koe-eläinten vatsaonteloon 3 g/kg formamidia havaittiin seerumin entsyymipitoisuuksien nousua merkinä lievästä maksavauriosta (Kessell ja muut, 1987).

### Ihmisiä koskevat tiedot

Formamidin hajukynnys on noin 80 ppm (New Jersey Department of Health and Senior services, 1996). Käytettävissä ei ole ihmisiä koskevia terveysvaikutustietoja.

## HTP-arvon perusteet

Pienin haitallista vaikutusta koe-eläimille aiheuttanut formamidin pitoisuus hengitysilmassa on yllämainituissa tutkimuksissa 37 ppm. Tutkimusta, jossa tämä havaittiin ei voida kuitenkaan puutteellisten tietojen vuoksi ottaa perusteeksi HTP-arvolle. BASF'in tutkimuksessa pienin haitallista vaikutusta koe-eläimille aiheuttanut pitoisuus oli 500 ppm. Muissa yllämainituissa tutkimuksissa on altistustapana muu kuin hengitysaltistus ja vaikutuksia aiheuttavat annokset niin suuria, ettei niiden havainnoilla ole merkitystä HTP-arvoa asetettaessa.

Dimetyyliformamidi metaboloituu elimistössä osittain formamidiksi ja niillä on yhteisiä metaboliitteja muutenkin. Rakenneanalogia ja metabolia antavat aiheen olettaa, että ne ovat jokseenkin yhtäläisiä vaikutuksiltaan. Formamidin pitkäaikaisen altistuksen HTP-arvoksi asetetaan tällä perusteella 10 ppm, lyhytaikaisen 20 ppm ja huomautussarakkeeseen otetaan sille merkintä 'iho'.

Erimaissa on voimassa seuraavanlaisia työilman epäpuhtauden raja-arvoja:

Asettaja	Vuosi	Keskiarvotusaika			Huomautus
		8 h ppm	15 min ppm	Hetkellinen ppm	
Suomi	1996	20	30	–	
Ruotsi	1996	10	15	–	iho
Norja	1996	10	20	–	iho
Tanska	1996	10	–	–	iho
Saksa	1997	–	–	–	
Hollanti	1996	9	–	–	
Englanti	1996	20	30	–	
Yhdysvallat		20	30	–	
OSHA-PEL	1971	–	–	–	
NIOSH-REL	1988	10	–	–	iho
ACGIH-TLV	1997	10	–	–	iho
Euroopan komissio	1998	–	–	–	
SCOEL	1998	–	–	–	
Ehdotus (Suomi)	1998	10	20	–	iho

## Viitteet

BASF Aktiengesellschaft (1985): Subchronic Dermal toxicity of Formamide. Communication to the TLV Committee (ACGIH) from BASF, Ludwigshafen (October 8, 1985).

Kestell, P, Threadgill, MD, Gescher, A ja muut (1987): An Investigation of the Relationship between Hepatotoxicity and the Metabolism of N-Alkylformamides, *J Pharm Exp Therap* **240**, 265–270.

Merkle, J ja Zeller, H (1980): Studies of Acetamides and Formamides for Embryotoxic and Teratogenic Activities in the Rabbit, *Arzneim-Forsch* **30**, 1557–1562.

New Jersey Department of Health and Senior Services, Fact Sheet, Formamide, December 1996, <http://www.state.nj.us/health/eoh/rtkweb/0947.pdf>.

Warheit, DB, Kinney, LA, Carakostas, MC ja muut (1989): Inhalation Toxicity Study of Formamide in Rats, *Fund Appl Toxicol* **13**, 702–713.

Zaeva, GN, Vinogradova, EL, Savina, MY ja muut (1967): *Medicsina Publ*, 163–174, cited in United Nations Environment Programme (UNEP), Formamide, Series: Scientific Reviews of Soviet Literature on Toxicity and Hazards of Chemicals, Izmerov, NF (ed.), Centre of International Projects, Moskova, 1984.

Zaeva, GN, Vinogradova, EL, Silantieva, IV ja muut (1969): *Medicsina Publ* **11**, 86–94, cited in United Nations Environment Programme (UNEP), Formamide, Series: Scientific Reviews of Soviet Literature on Toxicity and Hazards of Chemicals, Izmerov, NF (ed.), Centre of International Projects, Moskova, 1984.