

N-Metyloformamid

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

N-Methylformamide

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER, prof. UM
<https://orcid.org/0000-0002-4494-5722>
e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl

prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA
<https://orcid.org/0000-0002-3320-008X>
e-mail: jadwiga.szymanska@umed.lodz.pl

dr BARBARA FRYDRYCH
<https://orcid.org/0000-0002-9383-5319>
e-mail: barbara.frydrych@umed.lodz.pl

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Medical University of Lodz, Poland

NDS	3,3 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28-29.10.2020 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 16.12.2020 r.

Streszczenie

N-Metyloformamid to bezbarwna ciecz o amoniakalnym zapachu stosowana jako rozpuszczalnik i półprodukt do reakcji chemicznych. Nie ma danych o narażeniu ludzi w warunkach zawodowych w Polsce. *N*-Metyloformamid bardzo dobrze wchłania się do organizmu człowieka. Wartości LD₅₀ dla *N*-metyloformamidu podanego zwierzętom różnymi drogami są zbliżone (2 600 ÷ 4 000 mg/kg mc.). Po jednorazowym lub krótkoterminowym podawaniu związku w dawkach 100 ÷ 1 200 mg/kg mc. obserwowano nasilające się objawy uszkodzenia wątroby. Największe stężenie nie powodujące skutków szkodliwych (NOAEC) wynosiło 120 mg/m³ (dwutygodniowe inhalacyjne narażenie szczurów). Przy stężeniach 320 mg/m³ oraz 980 mg/m³ obserwowano nasilające się skutki działania hepatotoksycznego *N*-metyloformamidu. Działanie toksyczne na wątrobę przyjęto za skutek krytyczny. Brakuje danych o działaniu podprzewlekłym, przewlekłym

¹ Wartość NDS *N*-metyloformamidu została w dniu 16.12.2020 r. przyjęta na 97. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rozwoju, Pracy i Technologii (wniosek nr 113) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2020-2022 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

oraz rakotwórczym związku na zwierzęta laboratoryjne. *N*-Metyloformamid nie działał mutagennie i genotoksycznie, ale powodował skutki embriotoksyczne i teratogenne. Za podstawę do wyznaczenia wartości NDS dla *N*-metyloformamidu przyjęto wartość NOAEC (120 mg/m³), a wartość NDS *N*-metyloformamidu wyliczono na poziomie 3,3 mg/m³. Nie ma podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Zaproponowano oznakowanie związku jako „Ft” (substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość) oraz „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową). Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: *N*-metyloformamid, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

N-Methylformamide is a colorless liquid with an ammoniacal odor, used as a solvent and an intermediate for chemical reactions. There are no data on occupational exposure in Poland. *N*-Methylformamide is very well absorbed into the human body. The LD₅₀ values for *N*-methylformamide administered to animals in various routes are similar (2600–4000 mg/kg bw). After single or short-term administration of the compound in doses of 100–1200 mg/kg bw. worsening symptoms of liver damage have been observed. No-observed adverse effect concentration (NOAEC) was established at 120 mg/m³ (two-week inhalation exposure in rats). Increase of hepatotoxic effect of *N*-methylformamide were observed at concentrations of 320 mg/m³ and 980 mg/m³. There are no data on the sub-chronic, chronic and carcinogenic effects of the compound in laboratory animals. *N*-Methylformamide was not mutagenic and genotoxic. It caused embryotoxic and teratogenic effects. The NOAEC value (120 mg/m³) was used as the basis for determining the MAC (maximum acceptable concentration) value for *N*-methylformamide, and the MAC value for *N*-methylformamide was calculated at 3.3 mg/m³. There are no basis to determine the short-term value (STEL) and biological limit value (BLV). It has been proposed to label the compound as “Ft” (toxic for reproduction) and “skin” (skin absorption of the substance may be as important as inhalation exposure). This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

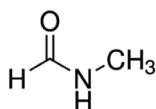
Keywords: *N*-methylformamide, occupational exposure, toxicity, MAC, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI I WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka *N*-metyloformamidu (ChemIDplus 2020; ECHA 2020; HSDB 2020; IFA 2020; Lewis 1996; Rozporządzenie PE i R (WE) nr 1272/2008; Sigma-Aldrich 2019; The Merck Index... 2001; ThermoFisher 2018):

- wzór sumaryczny C₂H₅NO
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna *N*-metyloformamid (*N*-methylformamide)
- numer CAS 123-39-7
- nazwa w rejestrze CAS *N*-methylformamide
- nazwa wg IUPAC *N*-metyloformamid (*N*-methylformamide)

- nazwa zwyczajowa *N*-metyloformamid
- numer WE (EINECS) 204-624-6
- numer indeksowy (EC) 616-056-00-X
- numer w rejestrze RTECS LQ3000000
- synonimy: metyloformamid, NMF; *N*-metylo-metanamid; *N*-metyloamid kwasu mrówkowego
- nazwy handlowe: NSC 3051; EK 7011; X188; *N*-methyl-formamide (8Cl, 9Cl).

N-Metyloformamid jest zawarty w wykazie substancji stwarzających zagrożenie, zamieszczonym w tabeli 3. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r., z późn. zm.), (tab. 1.; ryc. 1.).

N-Metyloformamid pod względem zagrożeń dla zdrowia jest sklasyfikowany do kategorii 4 toksyczności ostrej, z przypisanym zwrotem H312 „Działa szkodliwie po kontakcie ze skórą” oraz jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość (Repr. 1B), z przypisanym zwrotem H360D „Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki”.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie N-metyloformamidu (Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 ze zm.)

Table 1. Harmonized classification and labeling of N-methylformamide (Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council as amended)

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 hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
616-056-00-X	N-metyloformamid	204-624-6	123-37-7	Repr. 1B Acute Tox. 4*	H360D(***) H312	GHS08 GHS07 Dgr	H360D(***) H312		

Objaśnienia:

Acute Tox. 4* – toksyczność ostra – kategoria zagrożenia 4.

H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.

Repr. 1B – szkodliwe działanie na rozrodczość (kategoria zagrożenia 1B).

H360D(***) – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.

GHS07 – zagrożenie dla zdrowia.

GHS08 – zagrożenie dla zdrowia.

Hasło ostrzegawcze:

Dgr – Danger – niebezpieczeństwo.

* – minimum klasyfikacji.

*** – zwroty określające rodzaj zagrożenia.

Piktogramy wskazujące rodzaj zagrożenia przedstawiono na rycinie 1.



GHS08



GHS07

Ryc. 1. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Fig. 1. The pictograms set out in the Annex to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border, wide enough to be clearly visible

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne *N*-metyloformamidu (ChemIDplus 2020; ECHA 2020; HSDB 2020; IFA 2020; Lewis 1996; Sigma-Aldrich 2019; The Merck Index... 2001; ThermoFischer 2018):

- postać: bezbarwna ciecz o słabym amoniakalnym zapachu
- masa cząsteczkowa: 59,068
- temp. topnienia: -3,2 ÷ -5,4 °C (ECHA 2020)
-4 °C (Sigma-Aldrich 2019)
-5,4 °C (HSDB 2020)
- temp. wrzenia: 180 ÷ 185 °C (HSDB 2020)
196 ÷ 200 °C (ECHA 2020)
199 ÷ 201 °C (ThermoFischer 2018)
- gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20} : 0,9961 ÷ 1,003 (woda = 1 g/cm³)
- prężność par: 0,2 hPa w 20 °C (IFA 2020; ThermoFischer 2018)
0,337 hPa w 25 °C (IFA 2020)
1,1 hPa w 39,7 °C (IFA 2020)
- względna prężność par (powietrze = 1): 2,04 (Health Council... 2011; IFA 2020; PubChem 2020)
- temp. zapłonu: 98 °C (HSDB 2020; Ethel Browning's toxicology... 1990; PubChem 2020)
111 °C (ECHA 2020; IFA 2020; ThermoFischer 2018)
- temp. samozapłonu: 425 °C (ECHA 2020)
- granice wybuchowości: dolna 3,8% (ThermoFischer 2018)
dolna 1,8% (PubChem 2020)
górną 17,8% (ThermoFischer 2018)

górną 19,7% (PubChem 2020)
brak danych

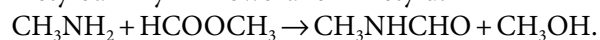
- pH
- współczynnik podziału n-oktanol/woda (log P_{ow}): -0,97 (IFA 2020)
- stała dysocjacji pKa: -0,04 (20 °C), (PubChem 2020)
- rozpuszczalność w wodzie: nieograniczona
- rozpuszczalność w innych substancjach: bardzo dobrze rozpuszcza się w acetonie i etanolu, rozpuszcza się w chloroformie, alkoholach, octanie etylu; nie rozpuszcza się w eterze dietylowym
- współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C, ciśn. 101,3 kPa):
1 ppm = 2,42 mg/m³ (ACGIH 2018)
1 mg/m³ = 0,41 ppm
1 ppm = 2,4613 mg/m³ (Health Council... 2011)
1 mg/m³ = 0,4063 ppm (Health Council... 2011).

N-Metyloformamid to bezbarwna, palna ciecz o słabym, amoniakalnym zapachu oraz gęstości zbliżonej do gęstości wody (HSDB 2020; PubChem 2020). W wyniku rozkładu termicznego *N*-metyloformamidu (w czasie pożaru) powstają niebezpieczne tlenki: węgla i azotu (Sigma-Aldrich 2019).

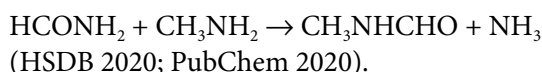
Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie

Otrzymywanie

N-Metyloformamid jest otrzymywany w reakcji metyloaminy z mrówczanem metylu:



Mniej powszechną metodą jest transaminacja z wykorzystaniem formamidu:



Występowanie i zastosowanie

N-Metyloformamid to polarna ciecz należąca, obok formamidu i dimetyloformamidu, do często używanych w przemyśle amidów. Stosowanie i produkcja N-metyloformamidu są szacowane na około 100 000 t rocznie, są jednak znacznie mniejsze niż bardziej popularnego N,N-dimetyloformamidu (500 000 t rocznie), (Bipp, Kieczka 2018). N-Metyloformamid może być zanieczyszczeniem N,N-dimetyloformamidu.

N-Metyloformamid jest stosowany (HSDB 2020; PubChem 2020):

- jako rozpuszczalnik do ekstrakcji węglowodorów aromatycznych, m.in. w rafineriach ropy naftowej,
- jako prekursor w specjalistycznych reakcjach aminowania,
- jako półprodukt do syntezy pestycydów (np. owadobójczego Formothronu),
- do produkcji izocyjanianu metylu, ligandu w chemii koordynacyjnej,
- w tuszach drukarskich,
- jako rozpuszczalnik w aluminiowych kondensatorach elektrolitycznych.

N-Metyloformamid występuje także w dymie papierosowym (PubChem 2020).

W latach 1953-1956 rozpoczęto ocenę kliniczną zastosowania N-metyloformamidu jako potencjalnego leku przeciwnowotworowego. Zapoczątkowali ją Clarke i in. (1953) oraz Myers i in. (1956). We wczesnych badaniach N-metyloformamid wykazywał aktywność przeciwnowotworową w klasycznych modelach nowotworów, takich jak wszczepiony podskórnie mysz mięsak 180, białyca AKR, wodobrzusze Ehrlicha i nowotwory komórek plazmatycznych 70429 (Braunsteiner 1954; Clarke i in. 1953; Furst i in. 1955; Gescher i in. 1982; Potter, Law 1957).

Narażenie zawodowe

Najbardziej narażone na działanie N-metyloformamidu są osoby pracujące w przemyśle przy jego produkcji i wykorzystywaniu. W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji dotyczących ilościowego narażenia pracowników.

N-Metyloformamid w fazie gazowej jest stosunkowo szybko degradowany w atmosferze (w wyniku reakcji z rodnikami hydroksylowymi powstałymi w przemianach fotochemicznych), a okres półtrwania szacuje się na 1,7 h (Atkinson 1987).

Według danych ECHA (2020) w ostatnich 10 latach podmiotami rejestrującymi/dostarczającymi N-metyloformamid w Unii Europejskiej były 2 firmy niemieckie (BASF SE oraz Chemische Fabrik Berg GmbH) oraz 1 irlandzka (Reach Compliance Services Limited).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność ostra i przedłużona

Toksyczne działanie N-metyloformamidu na ludzi opisano w 1956 r., gdy związek ten zaczęto stosować po raz pierwszy w badaniach klinicznych oceniających jego potencjał przeciwnowotworowy. U pacjentów, którym N-metyloformamid podawano doustnie w dawkach 0,1 ÷ 4 g na dobę przez 2 ÷ 36 dni, obserwowano następujące objawy toksyczności: anoreksję (głównie), nudności i wymioty. U wszystkich badanych stwierdzono uszkodzenie wątroby, które wystąpiło po całkowitych dawkach (dawkach skumulowanych) wynoszących

80 ÷ 870 mg/kg mc. Uszkodzenie wątroby wydało się odwracalne po zaprzestaniu podawania N-metyloformamidu (Ethel Browning's toxicology... 1990; Myers i in. 1956). Znaczna toksyczność u wszystkich 5 pacjentów, którym lek podawano, spowodowała, że z dalszych badań zrezygnowano (Myers i in. 1956). Powrócono do nich w latach 70. (Clagett-Carr i in. 1988). Optymizm co do potencjalnego zastosowania N-metyloformamidu samodzielnie lub w terapii skojarzonej z innymi cytostatykami wynikał z przedklinicznych doświadczeń na myszach i psach, u których N-metyloformamid nie powodował mielosupresji (NCI 1983).

W wielu badaniach klinicznych I fazy, przeprowadzonych w latach 80., zanotowano jednak znaczną toksyczność *N*-metyloformamidu. W badaniach tych *N*-metyloformamid podawano m.in. dożylnie i doustnie 19 pacjentom w dawce początkowej 300 mg/m² powierzchni ciała/dobę przez 5 dni. Cykle powtarzano co 2 tygodnie, a dawki zwiększono do 1 200 mg/m²/dobę przez 5 dni (Ethel Browning's toxicology... 1990; *McVie* i in. 1984). W podobnym badaniu 35 pacjentom podawano dożylnie *N*-metyloformamid w dawkach 125 ÷ 3 125 mg/m² co tydzień przez 6 tygodni (Ethel Browning's toxicology... 1990; *Ettinger* i in. 1985). W obu doświadczeniach zanotowano podobne skutki toksyczne działania związku: złe samopoczucie, nudności, wymioty, anoreksję oraz odwracalne uszkodzenie wątroby (niezależnie od podanej dawki związku obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy). U kilkorga pacjentów dodatkowymi objawami były neuropatia obwodowa i nietolerancja alkoholu (Ethel Browning's toxicology... 1990; *Ettinger* i in. 1985). Inni badacze zanotowali także przemijającą leukocytozę, trombocytopenię, zapalenie żył i hipofosfatemię (*Sternberg, Yagoda* 1984) oraz obrzęk okołowargowy (*McVie* i in. 1984; *O'Dwyer* i in. 1985).

W innym badaniu 18 pacjentom podawano *N*-metyloformamid dożylnie w dawce 800 mg/m² w cyklach 5-dniowych co 4 tygodnie. Nie stwierdzono wtedy dodatkowej odpowiedzi związanej z aktywnością przeciwnowotworową (na raka naskórkowego głowy i szyi), ale zanotowano wyraźne, choć przejściowe działanie hepatotoksyczne oraz łagodną mielotoksyczność (*Vogel* i in. 1987).

Po doustnym lub dożylnym podaniu *N*-metyloformamidu w dawkach 200 ÷ 1 200 mg/m²/dzień (co odpowiadało około 5 ÷ 30 mg/kg mc./dzień) 3 razy w tygodniu co 4 tygodnie u badanych obserwowano: nudności, wymioty, zmęczenie, anoreksję, zmniejszenie masy ciała, przejściowe zmiany w funkcjonowaniu wątroby (zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i AP w surowicy, hiperbilirubinemia, hepatomegalia), (IFA 2020).

Wybrane skutki toksycznego działania *N*-metyloformamidu, pochodzące z innych badań klinicznych I fazy, przedstawiono w tabeli 2. Zalecana dawka w badaniach II fazy to 800 mg/m²/dobę (około 20 mg/kg mc./dobę), 5 razy doustnie, powtarzana co 2 lub 3 tygodnie (*McVie* i in. 1984).

Tabela 2. Toksyczność *N*-metyloformamidu po wielokrotnym podawaniu ludziom – wyniki I fazy badań klinicznych u pacjentów z nowotworami (*Clagett-Carr* i in. 1988)

Table 2. Toxicity of *N*-methylformamide after repeated administration in humans – results of phase I clinical trials in cancer patients (*Clagett-Carr* et al. 1988)

Schemat dawkowania	Liczba pacjentów	Liczba podanych serii <i>N</i> -metyloformamidu	Dawka, mg/m ²			Skutki działania	Piśmiennictwo
			dawka pocz.	MTD	dawka rekom.		
Podanie dożylnie							
3 dni/tyg., 6 tygodni	35	47	125/tydz.	2 000/tydz.	2 000 ÷ 2 500/tydz.	nudności, wymioty, złe samopoczucie, anoreksja, hepatotoksyczność, ból w klatce piersiowej, przejściowa leukopenia, interakcja z alkoholem	<i>Ettinger</i> i in. 1985
6 dni/tyg., 8 tygodni	17	18	875/tydz.	1 500/tydz.	1 125/tydz.	nudności, wymioty, biegunki, złe samopoczucie, zmęczenie, hepatotoksyczność, ból w klatce piersiowej, pokrzywka, obrzęk okołowargowy	<i>O'Dwyer</i> i in. 1985

cd. tab. 2.

Schemat dawkowania	Liczba pacjentów	Liczba podanych serii N-metyloformamidu	Dawka, mg/m ²			Skutki działania	Piśmiennictwo
			dawka pocz.	MTD	dawka rekom.		
5 dni/tyg., 3 tygodnie	21	27	130/dzień	1170/dzień	1 000/dzień	nudności, wymioty, hepatotoksyczność	NCI 1983
Podanie doustne							
5 dni/tyg., 2 tygodnie	19	50	300/dzień	1 000/tydz.	800/dzień	nudności, wymioty, anoreksja, senność, hepatotoksyczność, hiperbilirubinemia, neuropatia obwodowa, interakcja z alkoholem	McVie i in. 1983; 1984
1., 3., 5. dzień tygodnia, 4 tygodnie	21	35	600/dzień	900/tydz.	800/dzień	nudności, wymioty, zmęczenie, hepatotoksyczność, trombocytopenia, hipofosfatemia	Wiemann i in. 1985

Objaśnienia:

MTD – maksymalna dawka tolerowana.

dawka pocz. – dawka początkowa.

dawka rekom. – dawka rekomendowana do II fazy badań klinicznych.

W 3 badaniach II fazy oceny działania przeciwnowotworowego N-metyloformamidu, wykonanych m.in. przez National Cancer Institute (Kanada), po doustnym podawaniu związku (w dawkach 600 lub 800 mg/m²) 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie badanie skrócono (kolejne serie planowano co 6 tygodni) z powodu silnej toksyczności żołądkowo-jelitowej (ból brzucha, nudności, wymioty, zapalenie żołądka), hepatotoksyczności i zmian na skórze. Zanotowano także 1 zgon, który (jak sądzono) był spowodowany toksycznością N-metyloformamidu (Eisenhauer i in. 1986).

Istnieją dane mówiące, że pojedyncza dawka N-metyloformamidu dla ludzi wynosząca około 15 mg/kg mc. (około 610 mg/m²) jest dobrze tolerowana (IFA 2020). Dane z badań przedklinicznych, w których N-metyloformamid podawano doustnie pacjentom 3 razy w tygodniu co 4 ÷ 6 tygodni, wykazały, że dawką dobrze tolerowaną przez pacjentów było 600 mg/m², jednak zwiększenie dawki do 700 mg/m² (17 mg/kg mc.) powodowało gwałtowne zwiększenie toksyczności. U pacjentów notowano wtedy: nudności, wymioty, złe samopoczucie, hepatotoksyczność oraz objawy neuropatii obwodowej i zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego (Rowinsky i in. 1989).

U pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika lub rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy zastosowano 25 cykli (5-dniowych,

co 58 dni) podawania dożylnego N-metyloformamidu w dawkach 600 ÷ 800 mg/m², ale nie stwierdzono pozytywnej odpowiedzi przeciwnowotworowej. U pacjentek wystąpiły: anoreksja, pogorszenie sprawności, silna hepatotoksyczność (zwykle odwracalna) oraz zmiany hematologiczne (rzadko), (McGuire i in. 1990a; 1990b). Podobne skutki (brak aktywności farmakologicznej, uszkodzenie wątroby) zanotowano u pacjentek z płaskonabłonkowym rakiem szyjki macicy, które N-metyloformamid otrzymywały dożylnie w dawkach 500 ÷ 2 000 mg/m² (Rajdev i in. 2001).

Wątpliwa była też skuteczność przeciwnowotworowa N-metyloformamidu, który podawano 16 pacjentom z przerzutowym czerniakiem. Początkowo (u 4 pacjentów) stosowano dożylnie 800 mg N-metyloformamidu/m² przez 5 dni co 28 dni. Z powodu nadmiernej toksyczności żołądkowo-jelitowej u kolejnych 12 osób dawkę zmniejszono do 700 mg/m². Mimo to obserwowano uszkodzenie wątroby, a u 1 pacjenta atak padaczkowy *grand mal*. Autorzy badań doszli do wniosku, że skuteczność przeciwnowotworowa N-metyloformamidu była wątpliwa, a skutki toksyczne znaczne (Eton i in. 1991).

N-Metyloformamid może działać drażniąco na błonę śluzową oczu (Lewis 1996). Po narażeniu inhalacyjnym mogą wystąpić: kaszel, ból i zaczerwienienie oczu (PubChem 2020).

Dane epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i toksykologicznych bazach komputerowych brakuje danych

epidemiologicznych związanych z narażeniem ludzi na *N*-metyloformamid.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Po jednorazowym dożołądkowym podaniu szczurom *N*-metyloformamidu wartość LD₅₀ (medianę dawki śmiertelnej) określono na 2 700 ÷ 4 000 mg/kg mc. Po dootrzewnowym podaniu wartość ta była zbliżona i wynosiła 3 500 mg/kg mc. (tab. 3.). Po dożołądkowym podaniu *N*-metyloformamidu myszom wartość LD₅₀ wynosiła 2 600 ÷ 2 780 mg/kg mc. Po naniesieniu na skórę królików wartość LD₅₀

określono na poziomie 1 290 ÷ 2 000 mg/kg mc. *N*-Metyloformamid zaliczono do 4. kategorii toksyczności ostrej.

Dokładne dane dotyczące objawów toksyczności ostrej *N*-metyloformamidu, pochodzące z doświadczeń wykonanych na zwierzętach w czasie wyznaczania wartości LD₅₀, nie były dostępne. Są one cytowane przez ECHA (2020) i zwykle opisane jako anonimowe, niepublikowane raporty (tab. 3.).

Tabela 3. Wartości median dawek (LD₅₀) i stężeń (LC₅₀) śmiertelnych *N*-metyloformamidu dla zwierząt laboratoryjnych

Table 3. Medians of lethal dose (LD₅₀) and concentration (LC₅₀) values of *N*-methylformamide for laboratory animals

Gatunek, płeć zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczur	bd.	2 400		ChemIDplus 2020
Szczur	dożołądkowa	2 700		IFA 2020; <i>Kennedy</i> 1986
Szczur, ♂, Sprague-Dawley	dożołądkowa	3 000		ECHA 2020 (raport z 1972 r.); ThermoFisher 2018
Szczur	dożołądkowa	4 000		ChemIDplus 2020; Ethel Browning's toxicology... 1990; IFA 2020; <i>Kennedy</i> 1986; Sigma-Aldrich 2019
Szczur	dootrzewnowa	3 500		ChemIDplus 2020; Ethel Browning's toxicology... 1990
Szczur	podskórna	> 2 500		ChemIDplus 2020
Szczur, ♂, ♀, Sprague-Dawley	inhalacyjna		(> 4,1 mg/l /4 h) > 4 100 mg/m ³ (4 h) > 1 670 ppm	ECHA 2020 (raport z 1979 r.); <i>Kennedy</i> 1986
Mysz	bd.	1 175		ChemIDplus 2020; <i>Langdon</i> i in. 1985a
Mysz, ♀, Balb'C	dożołądkowa	2 600		ChemIDplus 2020; <i>Clarett-Carr</i> i in. 1988; Ethel Browning's toxicology... 1990; <i>Langdon</i> i in. 1985a
Mysz, ♀, NMRI	dożołądkowa	2 780		ECHA 2020 (raport z 1972 r.)
Mysz, ♂, NMRI		340		
Mysz, ♀, Balb'C	dożylna	1 580		ChemIDplus 2020; <i>Clarett-Carr</i> i in. 1988; Ethel Browning's toxicology... 1990; <i>Langdon</i> i in. 1985a
Mysz, CDF ₁	dożylna	2 309		<i>Clarett-Carr</i> i in. 1988
Mysz, Balb'C	dootrzewnowa	2 300		<i>Clarett-Carr</i> i in. 1988; Ethel Browning's toxicology... 1990; <i>Langdon</i> i in. 1985a
Mysz, ♀, BDF ₁	dootrzewnowa	2 460		<i>Clarett-Carr</i> i in. 1988; <i>Langdon</i> i in. 1985a

cd. tab. 3.

Gatunek, płeć zwierząt	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀ , mg/kg mc.	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Mysz	podskórna	3 100		ChemIDplus 2020; Kennedy 1986
Mysz, ♀, Balb/C	domięśniowa	2 700		ChemIDplus 2020; Clarett-Carr i in. 1988; Ethel Browning's toxicology... 1990; Langdon i in. 1985a
Świnka morska	bd.	465		ChemIDplus 2020
Królik, ♂, ♀ Vienna White	dermalna	1 289		ECHA 2020 (raport z 1979 r.); ThermoFischer 2018
Królik	dermalna	2 000		IFA 2020
Pies	dożylna	> 600		Kennedy 1986
Pies	dożylna	1 262		PubChem 2020

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

bd. – brak danych.

W doświadczeniu wykonanym w 1972 r. na samicach i samcach szczurów (Sprague-Dawley, po 5 zwierząt na płęć) *N*-metyloformamid podawano dożołądkowo w 20-procentowym roztworze wodnym w dawkach wynoszących: 1 600, 2 000, 2 500, 3 200, 4 000 lub 5 000 mg/kg mc. Wyznaczono wtedy wartość LD₅₀ na poziomie 3 000 mg/kg mc. (tab. 3.). U zwierząt obserwowano skutki zatrucia ostrego związkami, tj. apatię, zły stan ogólny, przekrwienia błony śluzowej nosa. U zwierząt, które przeżyły 6 ÷ 12 dni, objawy te ustępowały, a w badaniach sekcyjnych nie stwierdzono żadnych zmian (ECHA 2020).

W podobnym doświadczeniu wykonanym w 1972 r. (cyt. za ECHA) na samicach myszy (NMRI, po 5 zwierząt na dawkę) *N*-metyloformamid podawano dożołądkowo (w roztworach wodnych o stężeniach 8 ÷ 30%) w dawkach wynoszących: 640, 1 250, 1 600, 2 500, 3 200 lub 4 000 mg/kg mc. Mediana dawki śmiertelnej (LD₅₀) wynosiła 2 780 mg/kg mc. U zwierząt, które przeżyły, obserwowano przejściową apatię ustępującą po 2 ÷ 7 dniach. Badania sekcyjne nie wykazały żadnych zmian (ECHA 2020).

W tym samym doświadczeniu samcom myszy (NMRI, po 5 zwierząt w grupie) *N*-metyloformamid podawano sondą do żołądka (w roztworach wodnych o stężeniach 1 ÷ 20%) w dawkach wynoszących: 100, 200, 640, 1 250 lub 1 600 mg/kg mc. Samce padły szybciej (w ciągu 24 ÷ 48 h) niż samice myszy, a wartość LD₅₀ wyznaczono na poziomie 340 mg/kg mc. Opisane wyniki badań

wskazują na różnice we wrażliwości samic i samców na działanie *N*-metyloformamidu. U samców, które przeżyły, obserwowano przejściową apatię, a w badaniach sekcyjnych nie stwierdzono żadnych zmian (ECHA 2020).

W niedostępnym raporcie z 1979 r. (cytowanym przez ECHA) przedstawiono wyniki badań toksyczności ostrej dla szczurów (Sprague-Dawley, po 10 zwierząt na płęć), które narażano na *N*-metyloformamid drogą inhalacyjną przez 4 h. W badaniu tym nominalne stężenie miało wynosić 24 100 mg/m³ (24,1 mg/l), lecz pomiar analityczny wskazał na średnie osiągnięte stężenie 4 100 mg/m³ (1 670 ppm, 4,1 mg/l). Z powodu braku śmiertelności wśród zwierząt za wartość LC₅₀ przyjęto stężenie powyżej 4 100 mg/m³. U szczurów obserwowano wodnistą lub krwawą wydzielinę z nosa, zwiększoną szybkość oddychania, zmniejszenie przyrostu masy ciała. Objawy te ustępowały po 6 dniach. Badania sekcyjne wykonane po 14 dniach od narażenia nie wykazały zmian w organizmie (ECHA 2020).

Z bazy ECHA (2020) pochodzą także informacje na temat toksyczności ostrej *N*-metyloformamidu po naniesieniu na skórę królików (Vienna White, samce i samice) nierozcieńzonego związku w dawce 400 mg/kg mc. (po 10 zwierząt na płęć) lub 2 000 mg/kg mc. (po 5 zwierząt na płęć) na 24 h. W doświadczeniu tym (wykonanym w 1979 r.) wyliczono wartość LD₅₀ na poziomie 1 289 mg/kg mc. Mniejsza z zastosowanych dawek nie spowodowała objawów toksycznych (oprócz

niewielkiego, przejściowego zaczerwienienia). Po dawce 2 000 mg/kg mc. u królików obserwowano apatię, zwiększoną szybkość oddychania, drżenia i drgawki. U zwierząt, które przeżyły, objawy te ustępowały po 8 dniach. Badania sekcyjne padłych królików wykazały przerost serca, przekrwienia i szaro zabarwione płaty wątroby (ECHA 2020).

Znacznie więcej informacji o toksyczności ostrej pochodzi z badań wykonanych na szczurach i myszach (różnych szczepów) po jednorazowym podaniu dootrzewnowym oraz na psach, którym związek podano dożylnie. Stosowane wtedy dawki były już znacznie mniejsze niż w czasie wyznaczania wartości LD₅₀ (tab. 4.).

Podstawowym skutkiem działania toksycznego *N*-metyloformamidu na zwierzęta laboratoryjne, którym związek podawano jednorazowo drogą dootrzewnową, była hepatotoksyczność (tab. 4.). Obserwowano ją u szczurów po podaniu *N*-metyloformamidu w dawkach 200 ÷ 1 000 mg/kg mc. (Ethel Browning's toxicology... 1990). Uszkodzenie wątroby szczurów było wyraźne: zanotowano zależne od dawki zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, SDH) w surowicy

oraz zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (Ethel Browning's toxicology... 1990; Tulip i in. 1986; Tulip, Timbrell 1988).

Działanie toksyczne *N*-metyloformamidu na wątrobę myszy było zależne od zastosowanego do badań szczepu zwierząt: najbardziej wrażliwe były myszy Balb'C – istotną statystycznie, zwiększoną aktywność AlAT (kilkudziesięciokrotnie) i SDH (prawie 2-krotnie) w surowicy notowano już po dawce 100 mg/kg mc., podczas gdy u myszy szczepu BDF₁ – dopiero po 800 mg/kg mc. (48-krotne zwiększenie aktywności SDH), (Pearson i in. 1987a). Podobne skutki zanotowano w innym doświadczeniu wykonanym na myszach Balb'C i BDF₁ (Langdon i in. 1985a). Największe zwiększenie aktywności AlAT (nawet ponad 200-krotne u myszy Balb'C) w surowicy opisali Masuda i in. (1986), którzy *N*-metyloformamid podawali różnym szczepom myszy. Dawki przez nich podawane (u myszy ICR, DBA/2, C57BL6) były jednak znacznie większe (400 ÷ 800 mg/kg mc.) w porównaniu do stosowanych przez innych badaczy (tab. 4.).

Tabela 4. Toksyczność po jednorazowym podaniu *N*-metyloformamidu zwierzętom laboratoryjnym

Table 4. Toxicity after single administration of *N*-methylformamide to laboratory animals

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Podanie dootrzewnowe			
Szczur, Sprague-Dawley	200	działanie hepatotoksyczne: zwiększenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej (SDH) i dehydrogenazy glutaminianowej (GLDH) w surowicy	Ethel Browning's toxicology... 1990
	500		
Szczur, Sprague-Dawley	387	działanie hepatotoksyczne: zwiększenie aktywności SDH (maksymalne po 9 h), znaczna martwica wątroby po 30 h	Ethel Browning's toxicology... 1990
Szczur, ♂, Sprague-Dawley n = 12 (kontrola) n = 6/grupę	0	brak zmian	Tulip, Timbrell 1988
	400	zwiększenie aktywności AlAT (1,2-krotne) i AspAT (1,1-krotne) w surowicy	
	800	zwiększenie aktywności AlAT (1,2-krotne) i AspAT (1,9-krotne) w surowicy	
	1 000	zwiększenie aktywności AlAT (2,5-krotne po 24 h i 4,5-krotne po 48 h) i AspAT (6,6-krotne po 24 h i 3,4-krotne po 48 h) w surowicy, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 85% wartości kontrolnych po 4 h)	
Szczur, ♂, Sprague-Dawley	0	brak zmian	Tulip i in. 1986
	1 000	zwiększenie aktywności AspAT (9,5-krotne) w surowicy, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 80% wartości kontrolnych po 3 h)	
	2 000	zwiększenie aktywności AlAT (1,2-krotne) i AspAT (3,2-krotne) w surowicy	

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Mysz, ♂, Balb'C, n = 20 (kontrola) n = 12-15/grupę	0	brak zmian	Tulip, Timbrell 1988
	100	zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie po 2 h (do 50% wartości kontrolnych)	
	200	zwiększenie aktywności AIAT (50-krotne) i AspAT (6,4-krotne) w surowicy, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 35% wartości kontrolnych)	
	300	zwiększenie aktywności AIAT (120-krotne) i AspAT (28-krotne) w surowicy, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 25% wartości kontrolnych po 4 h i 20% po 8 h)	
	400	zwiększenie aktywności AIAT (190-krotne) i AspAT (19-krotne) w surowicy po 24 h, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 40% wartości kontrolnych)	
Mysz, ♂, Balb'C	0	brak zmian	Tulip i in. 1986
	100	brak zmian	
	200	zwiększenie aktywności AIAT (4-krotne) i AspAT (5-krotne) w surowicy, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 35% wartości kontrolnych)	
	300	zwiększenie aktywności AIAT (7-krotne) i AspAT (8,5-krotne) w surowicy, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 35% wartości kontrolnych)	
	400	zwiększenie aktywności AIAT (8-krotne) i AspAT (17-krotne) w surowicy, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie po 2 h (do 25% wartości kontrolnych)	
	800	zwiększenie aktywności AIAT (11,4-krotne) i AspAT (60-krotne) w surowicy, zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 40% wartości kontrolnych)	
Mysz, ♂, Balb'C	300	zwiększenie aktywności AIAT (250-krotne), AspAT (137-krotne) i AP (1,4-krotne) w surowicy	Mutlib i in. 2006
Mysz, ♂, Balb'C	0	brak zmian	Pearson i in. 1987a
	100	zwiększenie aktywności SDH (prawie 2-krotne) i AIAT (prawie 100-krotne po 24 h)	
	200	zwiększenie aktywności SDH (138-krotne), zmniejszenie stężenia GSH (do 21% wartości kontrolnych po 2 h)	
	400	zwiększenie aktywności SDH (190-krotne)	
Mysz, ♂, CBA/CA	0	brak zmian	
	100	zwiększenie aktywności SDH (1,5-krotne)	
	200	zwiększenie aktywności SDH (7-krotne), zmniejszenie stężenia GSH (do 53% wartości kontrolnych po 2 h)	
	400	zwiększenie aktywności SDH (70-krotne)	
Mysz, ♂, BDF ₁	0	brak zmian	
	100	zwiększenie aktywności SDH (1,2-krotne)	
	200	zwiększenie aktywności SDH (1,2-krotne), zmniejszenie stężenia GSH (do 53% wartości kontrolnych po 2 h)	
	400	zwiększenie aktywności SDH (1,14-krotne)	
	800	zwiększenie aktywności SDH (48-krotne)	

cd. tab. 4.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Dawka, mg/kg mc.	Skutki działania	Piśmiennictwo
Mysz, ♂, Balb/C	0	brak zmian	Masuda i in. 1986
	200	zwiększenie aktywności AIAT (63-krotne)	
	400	zwiększenie aktywności AIAT (200-krotne), zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie (do 25% wartości kontrolnych)	
Mysz, ♂, ICR	0	brak zmian	
	400	zwiększenie aktywności AIAT (4,3-krotne)	
	800	zwiększenie aktywności AIAT (42-krotne)	
Mysz, ♂, DBA/2	0	brak zmian	
	400	zwiększenie aktywności AIAT (1,7-krotne)	
	800	zwiększenie aktywności AIAT (81-krotne)	
Mysz, ♂, C57BL/6	0	brak zmian	
	400	zwiększenie aktywności AIAT (3,7-krotne)	
	800	zwiększenie aktywności AIAT (180-krotne)	
Mysz, ♂, C3H/He	0	brak zmian	
	400	zwiększenie aktywności AIAT (16-krotne)	
	800	zwiększenie aktywności AIAT (248-krotne)	
Mysz, ♂, CBA/CA n = 7 ÷ 10/grupę	100	brak zmian	Kestell i in. 1987
	200	zwiększenie aktywności AIAT (ok. 22-krotne), AspAT (10-krotne) i SDH (ok. 17-krotne) w surowicy	
	400	zwiększenie aktywności AIAT (160-krotne), AspAT (80-krotne) i SDH (110-krotne) w surowicy	
	600	zwiększenie aktywności AIAT (160-krotne), AspAT (85-krotne) i SDH (100-krotne) w surowicy	
Mysz, ♀, Balb/C n = 10/grupę	0	brak zmian	Langdon i in. 1985a
	100	brak zmian	
	150	zwiększenie (ok. 100-krotne) aktywności SDH, AIAT i AspAT w surowicy (najsilniejsze po 24 h)	
	200		
	400		
	800	brak zmian hematologicznych, zwiększenie aktywności SDH w surowicy	
	2 300	łagodna granulocytoza (N-metyloformamid jako lek nie miał działania mielosupresyjnego)	
Mysz, ♀, BDF ₁ n = 10/grupę	0	brak zmian	
	200		
	400		
	800		
	1 200		
Mysz	400	zwiększenie aktywności SDH w surowicy (po 24 h), zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie	Whitby i in. 1984
Podanie dożylnie			
Pies, beagle 2♀, 2♂	19	minimalny skutek toksyczny; jeden pies zabity po 8 dniach, pozostałe – po 58 dniach	Newman i in. 1981
	190	działanie hepatotoksyczne (skutki 3 dni po podaniu): martwica hepatocytów z naciekami zapalnymi; zmiany były odwracalne	
	570	nasilenie działania hepatotoksycznego	

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

n – liczba zwierząt w grupie.

Wyraźne działanie hepatotoksyczne *N*-metyloformamidu, przejawiające się zwiększeniem aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy, obserwowali także *Kestell* i in. (1987). Po jednorazowym dootrzewnowym podaniu *N*-metyloformamidu samcom myszy CBA/CA stwierdzili zależne od dawki (w zakresie 200 ÷ 600 mg/kg mc.) zwiększenie aktywności ALAT (22 ÷ 160-krotne), AspAT (10 ÷ 85-krotne) i SDH (17 ÷ 110-krotne) w surowicy. Po najmniejszej z zastosowanych dawek (100 mg/kg mc.) nie zanotowali działania hepatotoksycznego (tab. 4.).

O hepatotoksycznym działaniu *N*-metyloformamidu u myszy świadczyło także zmniejszenie stężenia zredukowanego glutationu (GSH) w wątrobie. Poziom GSH 2 h po dootrzewnowym podaniu związku myszom szczepu Balb'C wynosił 21% wartości kontrolnych, zaś u myszy szczepów CBA/CA i BDF₁ – 53%. Wyniki te potwierdzają, że szczep myszy Balb'C był najbardziej wrażliwy na hepatotoksyczne działanie *N*-metyloformamidu (*Pearson* i in. 1987a), (tab. 4.).

Autorzy tych badań (*Pearson* i in. 1987a) stwierdzili, że uszkodzenie wątroby u myszy szczepu Balb'C wystąpiło po dootrzewnowym jednorazowym podaniu *N*-metyloformamidu w dawce 100 mg/kg mc., u myszy szczepu CBA/CA skutek ten zanotowano po dawkach 200 ÷ 400 mg/kg mc., zaś szczepu BDF₁ – po dawkach 400 ÷ 800 mg/kg mc.

Po jednorazowym dootrzewnowym podaniu samcom myszy *N*-metyloformamidu w dawce 600 mg/kg mc. uszkodzenie wątroby było silniejsze niż po 6 podanych w kolejnych dniach dawkach 100 mg/kg mc. (dawka skumulowana 600 mg/kg), (*Langdon* i in. 1985a).

Dawka progowa dla myszy (Balb'C, samce, jednorazowe podanie dootrzewnowe) to 100 mg/kg mc. (*Tulip, Timbrell* 1988). W zakresie dawek 200 ÷ 400 mg/kg mc. zanotowano u myszy zależną od dawki martwicę wątroby. Zależne od dawki było także zmniejszenie stężenia grup tiolowych (GSH) w wątrobie (*Masuda* i in. 1986; *Tulip* i in. 1986; *Tulip, Timbrell* 1988).

Wnioski:

Hepatotoksyczność *N*-metyloformamidu zależy od gatunku zwierząt – myszy były bardziej wrażliwe niż szczury (*Tulip* i in. 1986; *Tulip, Timbrell* 1988).

Hepatotoksyczność *N*-metyloformamidu zależy od szczepu myszy – najbardziej wrażliwe były

myszy szczepu Balb'C (*Langdon* i in. 1985a; *Musuda* i in. 1986; *Pearson* i in. 1987a)

Badania działania drażniącego *N*-metyloformamidu na błony śluzowe i skórę zostały przeprowadzone w 1972 r. (raport niedostępny, cytowany przez ECHA). Wykonano je na dwóch królikach (Vienna White), którym nierozcieńczony *N*-metyloformamid podawano do worka spojówkowego oka w ilości 50 µl (1 kropla). Obserwacje notowano po 1, 24, 48 i 72 h oraz 7 i 8 dniach. U jednego zwierzęcia zmiany określono jako nieznaczne, a u drugiego stwierdzono wyraźne objawy działania drażniącego związku, które utrzymywały się przez cały okres obserwacji (8 dni). Autorzy zakwalifikowali nierozcieńczony *N*-metyloformamid jako związek o działaniu drażniącym na oko królika (ECHA 2020).

W innym raporcie (z 1972 r., cytowanym przez ECHA) stwierdzono, że nierozcieńczony *N*-metyloformamid może wykazywać niewielkie działanie drażniące na skórę królików. Badanie przeprowadzono na dwóch królikach (Vienna White), którym na 1, 5, 15 min lub 20 h naniesiono na skórę opatrunek z *N*-metyloformamidem w ilości około 1 ml. Po narażeniu przez 1 ÷ 15 min nie stwierdzono żadnych zmian na skórze królików. Po 20 h ekspozycji zanotowano niewielkie zmniejszenie masy ciała zwierząt oraz przejściowy, umiarkowany rumień na skórze (ECHA 2020).

W badaniu wykonanym na 6 albinotycznych królikach (New Zealand), którym nierozcieńczony *N*-metyloformamid w ilości 100 µl wkroplono do worka spojówkowego oka, zanotowano skutki działania drażniącego. Ustępowały one po 4 dniach (*Jacobs, Martens* 1989).

Wniosek: *N*-metyloformamid działa drażniąco na oczy królika.

Toksyczność po podawaniu wielokrotnym

Badania toksyczności krótkoterminowej *N*-metyloformamidu (podawanie dootrzewnowe przez okres 4 ÷ 21 dni) na myszach i szczurach wykazały, że już po najmniejszej z zastosowanych dawek (200 mg/kg mc./dzień) po 4 ÷ 5 dniach obserwowano skutki działania hepatotoksycznego związku, najsilniej zaznaczone u najbardziej wrażliwych myszy szczepu Balb'C (tab. 5.), (*Ethel*

Browning's toxicology... 1990). Po 5 ÷ 10 dniach dootrzewnowego podawania *N*-metyloformamidu samicom myszy (szczep BDF₁) minimalne dawki powodujące uszkodzenie wątroby wynosiły 200 ÷ 400 mg/kg mc./dzień. Według autorów badań (Langdon i in. 1985a) dawki całkowite *N*-metyloformamidu wynosiły wtedy 2 000 ÷ 4 000 mg/kg mc.

Toksyczne działanie *N*-metyloformamidu zano-towano po 38 dniach dożołądkowego podawania myszom związku w dawce 100 mg/kg mc./dzień. Stwierdzono wtedy zmniejszenie aktywności gluko-zo-6-fosfatazy. Po większej dawce *N*-metyloforma-midu (200 mg/kg mc./dzień) na działanie hepato-toksyczne wskazywało także zwiększenie aktywności ALAT w surowicy (Masuda i in. 1986), (tab. 5.).

Tabela 5. Toksyczność krótkoterminowa *N*-metyloformamidu dla zwierząt laboratoryjnych

Table 5. Short-term toxicity of *N*-methylformamide to laboratory animals

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Skutki działania	Piśmiennictwo
Narażenie drogą dootrzewnową				
Szczur, Sprague-Dawley	4 dni	200 mg/kg mc./dzień	działanie hepatotoksyczne: zwiększenie aktywności SDH i dehydrogenazy glutaminianowej w surowicy	Ethel Browning's toxicology... 1990
		500 mg/kg mc./dzień		
Myszy, BDF ₁	4 dni	400 mg/kg mc./dzień lub więcej	zwiększenie aktywności SDH oraz poziomu <i>L</i> -alaniny i <i>L</i> -asparagianinu	Ethel Browning's toxicology... 1990
Mysz	5 dni	100 mg/kg mc./dzień	brak zmian	Whitby i in. 1984
Myszy, Balb/C	5 dni	200 mg/kg mc./dzień	bardzo duże zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych w osoczu; zmiany martwicze w wątrobie (hepatotoksyczność silniejsza niż u myszy BDF ₁)	Ethel Browning's toxicology... 1990
Mysz, ♀, BDF ₁ , n = 10/grupę	5 dni 10 dni	200 mg/kg mc./dzień	brak zmian	Langdon i in. 1985a
		400 mg/kg mc./dzień (LD ₁₀)	zwiększenie aktywności SDH i ALAT (ok. 20-krotne) oraz AspAT (3-krotne) po 5 i 10 dniach	
Mysz	5 dni	500 mg/kg mc./dzień	brak objawów działania hepatotoksycznego	Newman i in. 1981
		700 mg/kg mc./dzień		
		1 100 mg/kg mc./dzień	uszkodzenie wątroby (zmiany zapalne i martwicze)	
		1 500 mg/kg mc./dzień	10 ÷ 20% myszy padło; objawy kliniczne u pozostałych myszy: przejściowa, ale znaczna utrata masy ciała, zmierzwiłone futro, w 4. dniu niewielka retikulocytoza, granulocytopenia, limfocytopenia, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy; zmiany ustąpiły po 29 dniach	
2 600 mg/kg mc./dzień				
Myszy, Swiss	21 dni	374 mg/kg mc./dzień lub więcej	martwica centralnej strefy zrazików wątroby	Ethel Browning's toxicology... 1990
Pies	5 ÷ 13 dni	1 000 mg/kg mc./dzień	uszkodzenie wątroby	Masuda i in. 1986
Narażenie drogą inhalacyjną				
Szczur, ♂, Crl:CD BR n = 15/grupę (inhalacja tylko przez nos)	6 h/dzień, 5 dni/tyg., 2 tygodnie (5 zwierząt zabito po 10 dniach, 5 – po 14 dniach oraz 5 – 14 dni po zakończeniu narażenia)	120 mg/m ³ (50 ppm)	brak zmian – wartość NOAEC	Ferenzi i in. 1984; Kennedy 1986; Kennedy i in. 1990
		320 mg/m ³ (130 ppm)	- przejściowe (po 1. tygodniu narażenia) zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy; objawy hepatotoksyczności (zwiększenie względnej masy wątroby po 10 dniach, zmiany histopatologiczne w wątrobie) ustępujące 14 dni po zakończeniu narażenia - po 14 dniach od zakończenia narażenia obecność <i>N</i> -metyloformamidu stwierdzono w moczu - stężenie 320 mg/m ³ przyjęto za wartość LOAEC	

cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka/stężenie	Skutki działania	Piśmiennictwo
		980 mg/m ³ (400 ppm)	- zmniejszenie przyrostu masy ciała; zmniejszenie aktywności AP w surowicy, zwiększenie aktywności ALAT (3-krotne) i AspAT (6-krotne) w surowicy, zwiększenie poziomu cholesterolu (2,3-krotne), (zmiany ustępowały 14 dni po zakończeniu narażenia); zmiany histopatologiczne w wątrobie, utrzymujące się częściowo (<i>pale cytoplasm</i> = jasna cytoplazma) po 14 dniach od zakończenia narażenia; przejściowe (po 10 dniach narażenia) zmniejszenie względnej masy jąder (brak zmian mikroskopowych w jądrach po 14 dniach) - po 14 dniach od zakończenia narażenia w moczu stwierdzono obecność związku	
Podanie drogą pokarmową				
Mysz, ♂	38 dni	0	brak zmian	<i>Masuda</i> i in. 1986
		100 mg/kg mc./dzień	zmniejszenie aktywności glukozy-6-fosfatazy	
		200 mg/kg mc./dzień	zmniejszenie aktywności mikrosomalnej glukozy-6-fosfatazy (o ok. 50%), zwiększenie aktywności ALAT (2-krotne) w surowicy	

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

n – liczba zwierząt w grupie.

Kennedy i in. (1990) opisali doświadczenie, w którym samce szczurów narażali na *N*-metyloformamid drogą inhalacyjną (tylko przez nos) przez 14 dni (tab. 5.). W eksperymencie tym 5 szczurów zabito po 10 dniach narażenia, 5 kolejnych – po 14 dniach, a 5 ostatnich – 14 dni po zakończeniu narażenia (okres powrotu do stanu przed narażeniem, w czasie którego badano także stężenie *N*-metyloformamidu w moczu (metodą GC)). Przeprowadzone w doświadczeniu badania obejmowały szeroki zakres różnorodnych wskaźników działania toksycznego, m.in.: zmiany masy ciała i poszczególnych narządów (serca, wątroby, płuc, nerek, jąder, śledziony, grasicy); zmiany hematologiczne (liczba erytrocytów, leukocytów i płytek krwi, hematokryt, stężenie hemoglobiny); zmiany biochemiczne we krwi (aktywność AP, ALAT, AspAT, stężenie azotu mocznikowego, kreatyniny, białka całkowitego, cholesterolu) i moczu (objętość, pH, osmolalność, krwinkomocz/krwiomocz, obecność białka, cukru, bilirubiny, acetonu, urobilinogenu). Przeprowadzono także badania histopatologiczne narządów wewnętrznych (przełyku, żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego, jelita grubego, wątroby, nerek, nadnerczy, śledziony, grasicy, tarczycy, nosa, tchawicy, płuc, mózgu, oczu, serca, mostka, pęcherza moczowego, jąder, najądrzy). Badania *Kennedy*'ego i in. (1990) wykazały, że za wartość NOAEC *N*-metyloformamidu można przyjąć stężenie 120 mg/m³ (50 ppm), po którym nie obserwowano żadnych zmian. Narażenie szczu-

rów na *N*-metyloformamid o większych stężeniach: 320 mg/m³ (130 ppm) lub 980 mg/m³ (400 ppm), spowodowało zmiany zależne od stężenia. Po 320 mg/m³ (130 ppm) u zwierząt zanotowano przejściowe (po 1 tygodniu narażenia) zmniejszenie przyrostu masy ciała. Stwierdzono także zwiększenie stężenia cholesterolu i względnej masy wątroby oraz zmiany histopatologiczne w wątrobie, które ustąpiły 14 dni po zakończeniu narażenia. Stężenie 320 mg/m³ (130 ppm) można przyjąć za wartość LOAEC. Narażenie szczurów na *N*-metyloformamid o stężeniu 980 mg/m³ (400 ppm) spowodowało zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz wyraźne skutki działania hepatotoksycznego związku (zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy, zwiększenie względnej masy wątroby, zmiany histopatologiczne w wątrobie). Skutki te (z wyjątkiem niektórych zmian histopatologicznych) ustępowały 14 dni po zakończeniu narażenia. Po tym okresie u zwierząt narażonych na *N*-metyloformamid o stężeniach 320 lub 980 mg/m³ związek wykrywano jeszcze w moczu (*Kennedy* i in. 1990), (tab. 5.).

Toksyczność podprzewlekła

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych o toksyczności podprzewlekłej *N*-metyloformamidu.

Toksyczność przewlekła

W piśmiennictwie światowym brakuje informacji o toksyczności przewlekłej *N*-metyloformamidu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego *N*-metyloformamidu wykonane w warunkach *in vitro* przedstawiono w tabeli 6. Najwięcej informacji pochodzi z eksperymentów oceniających mutacje powrotne (test Ames'a), przeprowadzonych na różnych szczepach bakterii *Salmonella* Typhimurium i *Escherichia coli*. Ich wyniki wskazują, że *N*-metyloformamid zarówno bez aktywacji, jak i z aktywacją metaboliczną nie powodował działania mutagennego.

W ramach badań Narodowego Programu Toksykologicznego (NTP 1990) w standardowym teście Ames'a nie stwierdzono mutagennego działania *N*-metyloformamidu (z aktywacją i bez niej)

na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA97, TA98, TA100 i TA 1535.

We wszystkich zebranych w tabeli 6. badaniach nie stwierdzono także działania cytotoksycznego *N*-metyloformamidu.

Jedynie dostępne wyniki badań w warunkach *in vivo* pochodzą z doświadczenia (Peh 1974) cytowanego w dokumentacji ECHA (2020). Dotyczyło ono testu dominujących mutacji letalnych, w którym samcom myszy (szczepu NMRI) podano jednorazowo dootrzewnowo *N*-metyloformamid w dawce 560 mg/kg mc. (1/5 LD₅₀). Po skrzyżowaniu każdego z narażonych samców z trzema samicami nie obserwowano żadnych zmian w rozmnażaniu ani rozwoju płodów (tab. 7.).

Tabela 6. Działanie genotoksyczne *N*-metyloformamidu w badaniach w warunkach *in vitro*

Table 6. Genotoxicity of *N*-methylformamide in *in vitro* studies

Typ badania	Badany gatunek	Dawka / stężenie	Wynik doświadczenia		Piśmiennictwo
			bez aktywacji	z aktywacją (+S9)	
Mutacje powrotne (test Ames'a)	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 97, TA98; TA100, TA1535, TA1537	40 ÷ 10 000 µg/płytkę	–	–	ECHA 2020 (raport z 1998)
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA97, TA 98, TA100, TA1535	100 ÷ 10 000 µg/płytkę	–	–	NTP 2008
Mutacje powrotne	<i>Escherichia coli</i> WP2; WP2 uvrA	40 ÷ 10 000 µg/płytkę	–	–	ECHA 2020 (raport z 1998)
	<i>Escherichia coli</i> Sd-4, Sd-4-73, WP-14, WP-2	10 ÷ 50 mg/ml	–	bd.	Hemmerly, Demerec 1955

Objaśnienia:

- – wynik ujemny.
- bd. – brak danych.

Tabela 7. Działanie genotoksyczne *N*-metyloformamidu w badaniach w warunkach *in vivo*

Table 7. Genotoxicity of *N*-methylformamide in *in vivo* studies

Typ badania	Gatunek zwierząt	Rodzaj narażenia	Dawka, mg/kg mc.	Wynik doświadczenia	Piśmiennictwo
Test dominujących mutacji letalnych	mysz, ♂ NMRI, n = 20	dootrzewnowo 1 raz	560 (1/5 LD ₅₀)	–	Peh 1974
Mutagenność	białe szczury	dootrzewnowo, 6 miesięcy	0,0003 0,003 0,03	–	Laitarenko i in. 1992

Objaśnienia:

- – wynik negatywny.
- ♂ – samiec.

W holenderskim raporcie na temat genotoksyczności *N*-metyloformamidu (Health Council... 2011) zacytowano badania rosyjskich uczonych (Laitarenko i in. 1992), którzy wodne roztwory *N*-metyloformamidu podawali dootrzewnowo szczurom przez 6 miesięcy. Autorzy badań (Laitarenko i in. 1992) doszli do wniosku, że *N*-metyloformamid nie powodował działania mutagennego po podaniu dawek: 0,0003; 0,003 oraz 0,03 mg/kg mc./dzień. Według holenderskich autorów raportu brak podstawowych informacji o szczegółach doświadczenia (szczep, płeć, liczba zwierząt) nie pozwala na obiektywną ocenę tego eksperymentu (Health Council... 2011), (tab. 7.).

Wniosek: *N*-metyloformamid nie wykazuje działania mutagennego i genotoksycznego.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnej literaturze i komputerowych bazach danych toksykologicznych nie znaleziono danych o działaniu rakotwórczym *N*-metyloformamidu na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W piśmiennictwie światowym oraz komputerowych bazach danych nie ma informacji o działaniu rakotwórczym *N*-metyloformamidu na zwierzęta laboratoryjne.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Najwięcej badań oceniających toksyczność *N*-metyloformamidu przeprowadzono na ciężarnych zwierzętach laboratoryjnych. Po dożołądkowym i dermalnym podaniu *N*-metyloformamidu doświadczenia przeprowadzono na myszach, szczurach i królikach, po narażeniu inhalacyjnym – na myszach i szczurach, a po podaniu dootrzewnowym – na szczurach. Oprócz klasycznego narażenia zwierząt (zwykle w okresie 10 dni organogenezy) stosowano także podanie *N*-metyloformamidu w 1 lub 2 różnych dniach ciąży (tab. 8.).

Najmniejsze dawki *N*-metyloformamidu, jakie stosowano w ocenie toksyczności prenatalnej, wynoszące 1 ÷ 10 mg/kg mc./dzień, podawano szczurom między 6. a 15. dniem ciąży. Ponieważ nie stwierdzono po nich żadnych zmian, dawkę

10 mg/kg mc./dzień uznano za wartość NOAEL dla matek i płodów. Dawka ta nie wywoływała skutków także u ciężarnych samic królików narażanych w okresie organogenezy (Kelich i in. 1995).

Przy dawce 75 mg/kg mc./dzień u szczurów oraz 50 mg/kg mc./dzień u królików (LOAEL) u matek zanotowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, a u płodów – wiele zmian wskazujących na działanie embriotoksyczne i teratogenne związku (Kelich i in. 1995), (tab. 8.).

Przy dawce 50 mg *N*-metyloformamidu/kg mc./dzień, podanej dożołądkowo królikom między 6. a 18. dniem ciąży, działanie toksyczne u płodów (m.in. teratogenne) zanotowali także Merkle i Zeller (1980), (tab. 8.).

W doświadczeniach przeprowadzonych na ciężarnych samicach myszy *N*-metyloformamid podawano drogą dożołądkową, dermalną i inhalacyjną tylko w 1 lub 2 dniach trwania ciąży (Oettel, Frohberg 1965; Roll, Baer 1967; Stula, Krauss 1977). Stosowane dożołądkowo (Oettel, Frohberg 1965; Roll, Baer 1967) lub dermalnie (Roll, Baer 1967; Stula, Krauss 1977) dawki w zakresie 105 ÷ 600 mg/kg mc. spowodowały wtedy wyraźne skutki embriotoksyczne i teratogenne. Liczba resorpcji płodów i częstotliwość wad wrodzonych zwiększała się wraz ze zwiększeniem poziomu narażenia (tab. 8.).

Analiza danych toksykologicznych dotyczących inhalacyjnego narażenia ciężarnych szczurów w okresie organogenezy wykazała, że najmniejsze z zastosowanych stężeń, tj. 37 mg/m³ (15 ppm), można uznać za wartość NOAEC dla matek i płodów (tab. 8.). Po narażeniu na większe stężenie – 120 mg/m³ (50 ppm) – u matek zanotowano niewielkie zaburzenia oddychania, a u płodów – zmniejszenie masy ciała (LOAEC), (Rickard i in. 1995). Nasilenie tych zmian obserwowano po narażeniu szczurów na *N*-metyloformamid o stężeniu 370 mg/m³ (150 ppm), (ECHA 2020; Rickard i in. 1995). Skutki działania embriotoksycznego i teratogennego stwierdzono po narażeniu szczurów na *N*-metyloformamid o stężeniu 370 mg/m³ (Rickard i in. 1995) oraz 726 mg/m³ (300 ppm), (ECHA 2020).

Tabela 8. Wpływ *N*-metyloformamidu na płodność i rozrodność zwierząt laboratoryjnych

Table 8. Effect of *N*-methylformamide on fertility and reproduction in laboratory animals

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka / stężenie	Skutki działania	Piśmiennictwo
Narażenie drogą pokarmową				
Szczur, ♀, Crl:CD, <i>n</i> = 25/grupę	między 6. a 15. dniem ciąży	0	brak zmian	<i>Kelich</i> i in. 1995
		1 mg/kg mc./dzień	cesarskie cięcie w 20. dniu ciąży	
		5 mg/kg mc./dzień	brak śmiertelności i objawów klinicznych u matek	
		10 mg/kg mc./dzień	10 mg/kg mc./dzień – NOAEL dla matek i płodów	
		75 mg/kg mc./dzień	u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia pokarmu u płodów: zwiększenie strat postimplantacyjnych, zmniejszenie liczby i żywotności płodów, zmniejszenie masy płodów; działanie teratogenne: zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych mostka, opóźnienie kostnienia czaszki, niepełne kostnienie różnych struktur szkieletu, przepuklina mózgowa wartość LOAEL dla matek i płodów	
Szczur, ♀, Sprague-Dawley, <i>n</i> = 20 ÷ 24/grupę	między 6. a 15. dniem ciąży	0	brak zmian	ECHA 2020 (raport z 1975 r.)
		22 mg/kg mc./dzień	brak toksyczności dla matek NOAEL dla toksyczności płodowej	
		67 mg/kg mc./dzień	zmniejszenie przyrostu masy ciała matek LOAEL dla toksyczności płodowej: zmniejszenie masy ciała płodów i łożysk, wady rozwojowe u 51% żywych płodów	
		200 mg/kg mc./dzień	u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała (spowodowane wysoką resorpcją płodów) – NOAEL dla matek u płodów: zmniejszenie masy płodów i łożysk, zwiększenie liczby resorpcji płodów (99,6% płodów), wady rozwojowe u 100% żywych płodów	
Mysz, ♀, NMRI, <i>n</i> = 25 ÷ 31/grupę	11. dzień ciąży	0	brak zmian; cesarskie cięcie w 18. dniu ciąży	<i>Roll, Baer</i> 1967
		150 mg/kg mc. (5 mg/mysz)	LOAEL dla toksyczności rozwojowej (działanie teratogenne): zwiększenie częstości resorpcji późnych, zmniejszenie masy ciała płodów, wady rozwojowe u 40% żywych płodów	
		300 mg/kg mc. (10 mg/mysz)	75% resorpcji płodów, wady rozwojowe u 100% żywych płodów	
Mysz, ♀, NMRI	11. i 12. dzień ciąży	105 mg/kg mc./dzień	brak informacji o toksyczności matczynej LOAEL dla toksyczności rozwojowej: 35% resorpcji płodów, wady rozwojowe u 15% żywych płodów	<i>Oettel, Froberg</i> 1965
		210 mg/kg mc./dzień	75% resorpcji płodów, wady rozwojowe u 100% żywych płodów	
		420 mg/kg/dzień	100% resorpcji płodów	
	14. i 15. dzień ciąży	105 mg/kg mc./dzień	5% resorpcji płodów, wady rozwojowe u 5% żywych płodów	
		210 mg/kg mc./dzień	15% resorpcji płodów, wady rozwojowe u 50% żywych płodów	
Królik, ♀, New Zealand, <i>n</i> = 20	między 6. a 18. dniem ciąży	0	cesarskie cięcie w 29. dniu ciąży, brak zmian klinicznych u matek	<i>Kelich</i> i in. 1995
		5 mg/kg/ mc.dzień	10 mg/kg/dzień – NOAEL dla matek i płodów	
		10 mg/kg mc./dzień		
		50 mg/kg mc./dzień	u matek: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy u płodów: zwiększenie strat implantacyjnych, zmniejszenie masy i żywotności (<i>viability</i>) płodów; działanie teratogenne: wady rozwojowe (wytrzewianie jelit, przepuklina mózgowa, nieprawidłowości czaszki i mostka, zgięta łapa)	
Królik, ♀	między 6. a 18. dniem ciąży	10 mg/kg mc./dzień	brak zmian	<i>Merkle, Zeller</i> 1980
		50 mg/kg mc./dzień	zmniejszenie przyrostu masy ciała matek; zwiększenie resorpcji płodów, zmniejszenie masy płodów, wady wrodzone	
		100 mg/kg mc./dzień	śmierć matek	

cd. tab. 8.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka / stężenie	Skutki działania	Piśmiennictwo
Narażenie drogą inhalacyjną				
Szczur, ♀, Crl:CD, n = 21 ÷ 25/grupę (narażenie tylko przez nos)	między 7. a 16. dniem ciąży, 6 h/dzień	0	cesarskie cięcie w 22. dniu ciąży	Rickard i in. 1995
		15 ppm (0,037 mg/l), (37 mg/m ³)	NOAEC dla matek i płodów	
		50 ppm (0,12 mg/l), (120 mg/m ³)	u matek: zaburzenia oddychania (świszczący oddech) u płodów: zmniejszenie masy ciała płodów LOAEC dla matek i płodów	
		150 ppm (0,37 mg/l), (370 mg/m ³)	u matek: 1 samica padła w 14. dniu ciąży, zaburzenia oddychania (świszczący oddech), znaczne zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy grasicy u płodów: zwiększenie liczby resorpcji wczesnych, zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie liczby wad rozwojowych (podskórne torbiele na głowie, mikroftalmia, wytrzeszcz, zespolone żebra i/lub kręgi, rozszerzone komory mózgu)	
Szczur, ♀, n = 8/grupę	między 7. a 16. dniami ciąży, 6 h/dzień	0	cesarskie cięcie w 22. dniu ciąży	ECHA 2020 (raport z 1988 r.)
		75 ppm (0,18 mg/l), (180 mg/m ³)	NOAEC dla toksyczności matczynej LOAEC dla toksyczności płodowej (zmniejszenie masy ciała płodów)	
		150 ppm (0,37 mg/l), (370 mg/m ³)	LOAEC dla toksyczności matczynej: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy zmniejszenie masy ciała płodów	
		300 ppm (0,74 mg/l), (726 mg/m ³)	padły 3 samice całkowicie zresorbowane 2 mioty, zwiększenie resorpcji płodów, zmniejszona liczba żywych płodów, 3 mioty z wadami rozwojowymi (działanie teratogenne) LOAEC dla działania teratogenne	
Mysz, ♀, NMRI	11. dzień ciąży, 4 h	200 ppm (0,49 mg/l), (484 mg/m ³)	5% resorpcji płodów, wady rozwojowe u 5% żywych płodów	Oettel, Froberg 1965
	11. dzień ciąży, 8 h		70% resorpcji płodów, wady rozwojowe u wszystkich żywych płodów	
	11. i 12. dzień ciąży, 8 h		95% resorpcji płodów, wady rozwojowe u wszystkich żywych płodów	
Narażenie drogą dermalną				
Szczur, ♀, Sprague-Dawley, n = 6 ÷ 8/grupę	9. dzień ciąży	600 mg/kg mc./dzień	95% resorpcji płodów, zmniejszenie masy płodów, u 1/4 przepuklina pępkowa	Stula, Krauss 1977
	10. i 11. dzień ciąży		zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (o 9%) 75% resorpcji płodów, u 1/23 płody przepuklina pępkowa	
	11. i 12. dzień ciąży		zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (o 7%) 25% resorpcji płodów, u 18/51 płodów przepuklina mózgowa	
	12. i 13. dzień ciąży		zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (o 9 ÷ 11%) 64% resorpcji płodów, u 32/32 płody przepuklina mózgowa, u 12/32 przepuklina pępkowa	
	12. i 13. dzień ciąży	6 · 100 mg/kg mc./dzień	zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (o 15%) 77% resorpcji płodów, zmniejszenie masy płodów, u 12/12 płodów przepuklina mózgowa	
		200 mg/kg mc./dzień	zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (o 4%) przepuklina mózgowa (u 12/60), przepuklina pępkowa (1/60), krwawienia podskórne (5/60) LOAEL (działanie teratogenne, bez resorpcji płodów)	
		1200 mg/kg mc./dzień	zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (o 14%) 64% resorpcji płodów, przepuklina mózgowa (u 13/37)	
		2400 mg/kg mc./dzień	zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (o 13%) 100% resorpcji płodów	

cd. tab. 8.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka / stężenie	Skutki działania	Piśmiennictwo
Mysz, ♀, NMRI, n = 23 ÷ 29/grupę	11. dzień ciąży	0	cesarskie cięcie w 18. dniu ciąży	Roll, Baer 1967
		150 mg/kg mc. (5 mg/mysz)	niewielkie zwiększenie częstości resorpcji późnych, zmniejszenie masy ciała płodów, wady rozwojowe u 10% żywych płodów LOAEL dla działania teratogennego	
		300 mg/kg mc. (10 mg/mysz)	zwiększenie częstości resorpcji późnych, zmniejszenie masy ciała płodów, wady rozwojowe u 70% żywych płodów	
		600 mg/kg mc. (20 mg/mysz)	61% resorpcji, wady rozwojowe u wszystkich żywych płodów	
Królik, ♀, n = 2 ÷ 4	między 8. a 16. dniem ciąży	200 mg/kg mc./dzień	100% resorpcji płodów (brak żywych płodów)	Stula, Krauss 1977
Podanie dootrzewnowe				
Szczur, ♀, Wistar, n = 15	11. dzień ciąży	1 ml/kg	cesarskie cięcie w 21. dniu ciąży resorpcja 44% płodów, zmniejszona masa urodzeniowa płodów	Kröger i in. 1983

Objaśnienia:

♀ – samica.

n – liczba zwierząt.

W doświadczeniach wykonanych na szczurach, którym podano *N*-metyloformamid na skórę, stwierdzono, że dawka 600 mg/kg mc. podana jednorazowo wywoływała silniejsze działanie embriotoksyczne i teratogenne związku niż ta sama dawka podzielona na 6 dawek po 100 mg/kg mc. (Stula, Krauss 1977), (tab. 8.).

W badaniach oceniających toksyczność *N*-metyloformamidu drogą dermalną Stula i Krauss (1977) wykonali nietypowe ustalenie przybliżonej dawki śmiertelnej (ALD – *approximate lethal dose*) u ciężarnych samic. W wyniku tego eksperymentu

określili wartość ALD dla szczurów (Sprague-Dawley) na poziomie 11 000 mg/kg mc., a dla królików (New Zealand) – 1 500 mg/kg mc.

Wniosek: *N*-Metyloformamid wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne na myszy, szczury i króliki. Skutki te wystąpiły po mniejszych poziomach narażenia niż działanie hepatotoksyczne *N*-metyloformamidu obserwowane u zwierząt laboratoryjnych w toksyczności ostrej i po podawaniu wielokrotnym.

TOKSYKOKINETYKA

Zwierzęta

Wchłanianie

W przypadku podania dożołądkowego myszom *N*-metyloformamid bardzo szybko i dobrze (w ilościach zbliżonych do podania dożylnego lub dootrzewnowego) wchłaniał się z przewodu pokarmowego (Brindley i in. 1982).

W dostępnej literaturze brakuje danych na temat wchłaniania przez skórę, ale na podstawie toksycznego działania na płody (działanie embriotoksyczne i teratogenne, tab. 8.), obserwowanego już po jednorazowym naniesieniu

N-metyloformamidu w dawce 150 mg/kg mc. na skórę ciężarnych myszy (Roll, Baer 1967), można sądzić, że wchłanianie przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu innymi drogami, m.in. drogą inhalacyjną.

Rozmieszczenie

Po dootrzewnowym podaniu myszom (Swiss Webster, samce) *N*-metyloformamidu w dawce 300 mg/kg mc. (ok. 900 mg/m²) stwierdzono, że przemiany związku w organizmie zwierząt zachodzą zgodnie z kinetyką zerowego rzędu (Matook i in. 1984). Dokładne analizy poziomów *N*-mety-

loformamidu przeprowadzono techniką chromatografii gazowej (GC-FID) w próbach pobranych od myszy 4 h po podaniu związku. Wyniki tych analiz przedstawiono w tabeli 9. Wynika z nich, że poziomy związek w mózgu, płucach, sercu, jelitach, śledzionie, nerkach i mięśniach były zbliżone i wynosiły około $4,82 \pm 7,5$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ białka. W gonadach poziom ten był prawie 2-krotnie większy ($11,23 \pm 2,28$ μg N-metyloformamidu/mg białka), a w wątrobie osiągał około 30% stężenia notowanego w innych tkankach. N-Metyloformamid szybko i łatwo przechodził barierę krew-mózg, osiągając w mózgu stężenie $7,5 \pm 0,26$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ białka. Obecność N-metyloformamidu w mózgu notowano także po 16 h, podczas gdy w innych tkankach nie był on już wykrywany. Po 4 h od podania poziom N-metyloformamidu w surowicy i żółci był podobny (Matook i in. 1984).

Po 48 h od dootrzewnowego podania myszom (samce, Balb'C) [^{14}C]-N-metyloformamidu w dawce 300 mg/kg mc. w narządach zwierząt stwierdzono obecność znacznika izotopowego odpowiadającego 9% podanej dawki. Po 72 h od podania szczurom (samce, Sprague-Dawley, $n = 6$, podanie dootrzewnowe) wartość ta wynosiła około 8,4% (po dawce 300 mg/kg mc.)

i 5,9% (po dawce 1 000 mg/kg mc.). We wszystkich opisanych przypadkach największą aktywność znacznika stwierdzono w wątrobie (Tulip, Timbrell 1988).

W badaniach, w których samcom myszy (szczerpu CBA/CA) podawano [^{14}C]-N-metyloformamid drogą dożołądkową lub dożylną, zanikanie związku z osocza nie różniło się znacząco w porównaniu z wynikami uzyskanymi po podaniu dootrzewnowym. Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia związku w zależności od czasu (AUC) wynosiło odpowiednio: $5\,235 \pm 270$; $5\,360 \pm 1\,117$ oraz $5\,842 \pm 783$ $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ (24 h po podaniu związku drogą dożylną, dożołądkową lub dootrzewnową w dawce 400 mg/kg mc.). Maksymalne stężenie w osoczu (ok. 500 $\mu\text{g}/\text{l}$, czyli prawie 8,5 mmol/l) stwierdzono po dożylnym podaniu związku. Biologiczny okres półtrwania N-metyloformamidu w osoczu ($t_{1/2}$) po podaniu dożołądkowym wynosił 9,5 h (po dawce 400 mg/kg mc.) i 8 h (po 80 mg/kg mc.), (Brindley i in. 1982).

Metabolizm

N-Metyloformamid w organizmie podlega reakcjom hydroksylacji i utleniania. Podstawową drogą jest hydroksylacja do N-hydroksymetyloformamidu

Tabela 9. Stężenia N-metyloformamidu w tkankach i wydalinach po 4 h od dootrzewnowego podania związku samcom myszy (Swiss Webster; $n = 5$; 300 mg/kg mc.; masa ciała $21,6 \pm 1,02$ g), (Matook i in. 1984)

Table 9. N-methylformamide concentrations in tissues and excreta 4 h after intraperitoneal administration of the compound to male mice (Swiss Webster; $n = 5$; 300 mg/kg bw; body weight 21.6 ± 1.02 g), (Matook et al. 1984)

Narząd/wydalina	μg N-metyloformamidu/mg białka	μg N-metyloformamidu/ml
Mózg	$7,5 \pm 0,26$	
Wątroba	$1,83 \pm 0,57$	
Płuca	$6,18 \pm 0,95$	
Serce	$7,17 \pm 1,65$	
Mięśnie	$6,75 \pm 1,18$	
Jądra	$11,23 \pm 2,28$	
Jelita	$5,04 \pm 1,78$	
Nerki	$4,82 \pm 0,52$	
Śledziona	$5,93 \pm 0,76$	
Żółć		$386,83 \pm 21,68$
Surowica		$322,00 \pm 19,99$
Mocz		$1610,38 \pm 157,36$

obecnego w moczu (ryc. 2.). Reakcje utleniania przy udziale CYP2E1 (Hyland i in. 1992) mogą zachodzić przy węglu grupy -CHO lub przy atomie azotu. W ich wyniku może powstać przejściowy reaktywny metabolit (izocyjanian metylu). Po połączeniu z GSH powstaje S-(N-metylokarbamoilo)glutation (SMG), który podlega dalszym przemianom do N-acetylo-S-(N-metylokarbamoilo)cysteiny (AMCC), (Threadgill i in. 1987), wydalaney z moczem. Jednym z końcowych produktów przemian N-metyloformamidu jest CO₂ wydalaney z powietrzem wydychanym (Kennedy 2001).

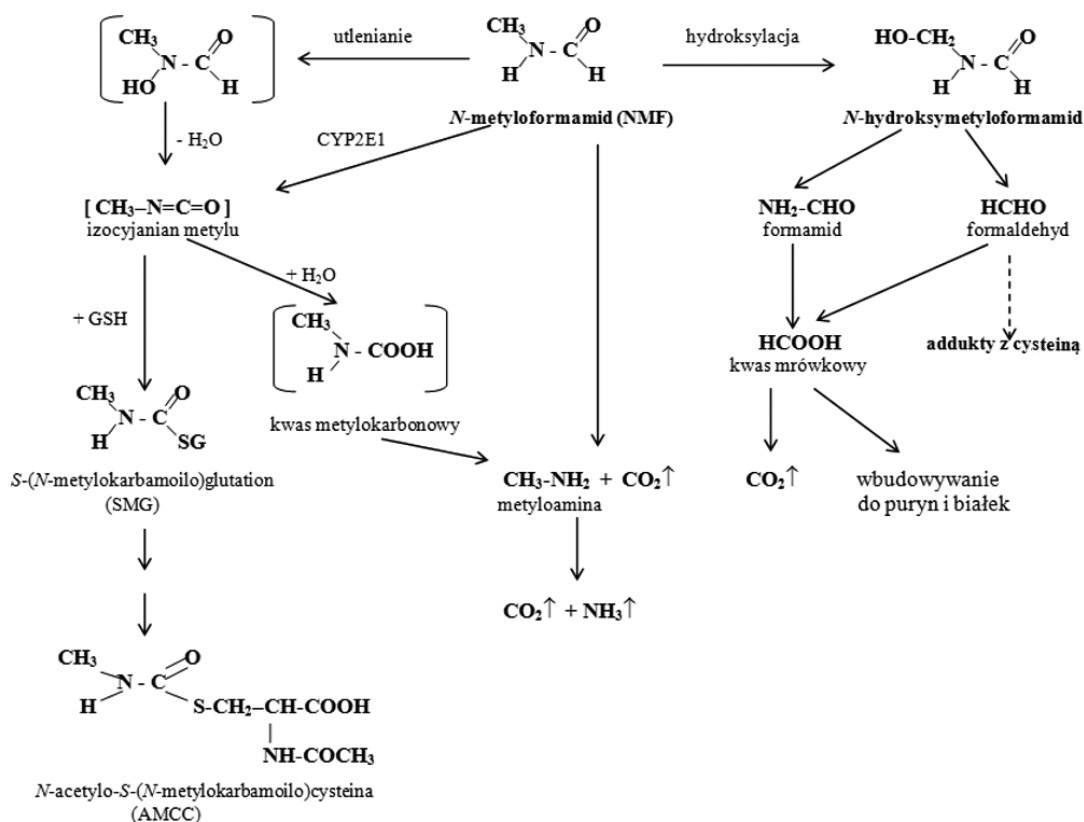
W badaniach w warunkach *in vitro* N-metyloformamid był metabolizowany w niewielkim stopniu. U gryzoni w warunkach *in vivo* związek podlegał intensywnemu metabolizmowi (Kestell i in. 1986).

Wydalanie

Po dootrzewnowym podaniu [¹⁴C]-N-metyloformamidu (w dawce 400 mg/kg mc.) samcom myszy stwierdzono, że stała eliminacji z osocza (*k_{el}*)

wynosi 0,0097±0,0012 h⁻¹, a półokres wydalania (*t_{1/2el}*) 71,7±8,8 h (Brindley i in. 1982).

Po dootrzewnowym podaniu [¹⁴C]-N-metyloformamidu (związek znakowany przy grupie metylowej) myszom (samce, Balb'C) i szczurom (samce, Sprague-Dawley) stwierdzono, że główną drogą wydalania znacznika był mocz (Tulip i in. 1986; Tulip, Timbrell 1988). Po 48 h z moczem myszy wydaliło się 56% dawki, a z moczem szczurów – 47% (po podaniu dawki 300 mg/kg mc.) i 53% dawki (po 1 000 mg/kg mc.). W ciągu pierwszych 24 h myszy wydaliły prawie 2 razy więcej znacznika izotopowego niż szczury, ale po 48 h oba gatunki wydaliły z moczem porównywalną ilość N-metyloformamidu i jego metabolitów. Nie zanotowano także większych różnic w wydalaniu znacznika u szczurów, które otrzymały 2 różne dawki [¹⁴C]-N-metyloformamidu – po 48 h ilość ta wynosiła około 46 ÷ 50% podanej dawki (tab. 10.), (Tulip, Timbrell 1988).



Ryc. 2. Metabolizm N-metyloformamidu (Brindley i in. 1982; Hyland i in. 1992; Kestell i in. 1986; Mutlib i in. 2006; Threadgill i in. 1987; Tulip i in. 1986; Tulip, Timbrell 1988)

Fig. 2. Metabolism of N-methylformamide (Brindley et al. 1982; Hyland et al. 1992; Kestell et al. 1986; Mutlib et al. 2006; Threadgill et al. 1987; Tulip et al. 1986; Tulip, Timbrell 1988)

Tabela 10. Wydalanie *N*-metyloformamidu i jego metabolitów z moczem u myszy i szczurów po jednorazowym dootrzewnowym podaniu związku (*Tulip, Timbrell 1988*)**Table 10.** Urinary excretion of *N*-methylformamide and its metabolites in mice and rats after a single intraperitoneal administration of the compound (*Tulip, Timbrell 1988*)

Metabolity	Dawka wydalona, %		
	szczur, ♂, Sprague-Dawley, <i>n</i> = 4 300 mg/kg mc.	szczur, ♂, Sprague-Dawley, <i>n</i> = 6 1 000 mg/kg mc.	mysz, ♂, Balb'C, <i>n</i> = 3 300 mg/kg mc.
Wydalanie metabolitów 24 h po podaniu [¹⁴ C]- <i>N</i> -metyloformamidu myszom i szczurom			
<i>N</i> -Metyloformamid	17,29±2,68	26,40±3,99	9,93±0,80
<i>N</i> -Hydroksymetyloformamid	2,29±0,14	1,26±0,10	7,88±0,55
Metyloamina	3,88±0,04	1,65±0,18	26,94±3,08
<i>N</i> -Acetylo- <i>S</i> -(<i>N</i> -metylokarbamoilo)cysteina	2,50±0,52	1,42±0,18	4,11±0,56
¹⁴ C wydalone w czasie 0 ÷ 24 h	25,82±3,23	30,85±4,25	49,05±4,25
Wydalanie metabolitów 24 ÷ 48 h po podaniu [¹⁴ C]- <i>N</i> -metyloformamidu myszom i szczurom			
<i>N</i> -Metyloformamid	5,04±0,94	14,13 (16,7±11,55)	2,50±1,08
<i>N</i> -Hydroksymetyloformamid	3,68±0,43	1,44 (0,98±1,89)	0,83±0,31
Metyloamina	5,89±0,65	1,86 (1,16±2,56)	2,16±0,56
<i>N</i> -Acetylo- <i>S</i> -(<i>N</i> -metylokarbamoilo)cysteina	5,94±1,09	2,25 (1,58±2,92)	0,27±0,06
¹⁴ C wydalone w czasie 24 ÷ 48 h	20,76±2,66	19,90 (20,50±19,30)	5,84±1,81

Wartości w tabeli podane jako średnia ± SE.

W moczu myszy w ciągu pierwszej doby stwierdzono obecność niezmienionego związku (około 9,9% podanej dawki), metyloaminę (około 27% dawki), hydroksymetyloformamid (około 7,9%) oraz *N*-acetylo-*S*-(*N*-metylokarbamoilo)cysteinę – produkt sprzężenia z GSH. Wszystkie te związki stanowiły około 49% podanej dawki [¹⁴C]-*N*-metyloformamidu. W ciągu następnej doby (24 ÷ 48 h po podaniu) w moczu myszy stwierdzono jeszcze 5,8% dawki (*Tulip, Timbrell 1988*), (tab. 10.).

W przypadku szczurów, które otrzymały [¹⁴C]-*N*-metyloformamid w dawkach 300 lub 1 000 mg/kg mc., w ciągu pierwszych 24 h wydalono około 26 ÷ 31% znacznika, a w ciągu drugiej doby niewiele mniej – około 20% podanej dawki (tab. 10.). Łącznie w ciągu 48 h w moczu szczurów znaleziono około 46 ÷ 52% podanej dawki *N*-metyloformamidu, a po 72 h – 50% (po dawce 300 mg/kg) i 60% (po dawce 1 000 mg/kg). W moczu szczurów dominował niezmieniony *N*-metyloformamid (*Tulip, Timbrell 1988*).

Podany myszom i szczurom [¹⁴C]-*N*-metyloformamid wydalano także w postaci ostatecznego metabolitu (CO₂) z powietrzem wydychanym. W ciągu 48 h z powietrzem wydychanym myszy wydalono około 7,5% znacznika izotopowego, u szczurów,

które otrzymały dawkę 300 mg/kg mc., było to około 1,75%, a po dawce 1 000 mg/kg mc. – około 4%. W ciągu 72 h po dawce 1 000 mg/kg mc. [¹⁴C]-*N*-metyloformamidu podanego szczurom z powietrzem wydychanym wydalono około 6% znacznika (*Tulip, Timbrell 1988*).

W innym doświadczeniu (po dootrzewnowym podaniu myszom [¹⁴C]-*N*-metyloformamidu w dawce 400 mg/kg mc.) stwierdzono, że w ciągu 24 h 73,6±6,8% znacznika izotopowego wydalono z moczem (w tym 26,4±2,9% w postaci niezmienionej, a poniżej 2% jako formamid i *N*-hydroksymetyloformamid), zaś z powietrzem wydychanym (jako ¹⁴CO₂) – 3% dawki, ze stałą szybkością 0,007%/min przez 7 h po podaniu (*Brindley i in. 1982*).

Po 48 h od dootrzewnowego podania [¹⁴C]-*N*-metyloformamidu w dawce 300 mg/kg mc. w kale myszy zanotowano około 4% znacznika, a u szczurów – około 1,75% dawki. Po dawce 1 000 mg/kg mc. po 72 h z kałem szczurów wydalono około 3% podanej dawki. Nie stwierdzono różnic w wydalaniu znacznika u szczurów, które otrzymały różne dawki związku (*Tulip, Timbrell 1988*).

Kestell i in. (1985) przeprowadzili eksperyment, w którym *N*-metyloformamid znakowali [¹⁴C] przy grupie metylowej lub formylowej i podawali go

samcom myszy dootrzewnowo. Autorzy stwierdzili, że po 72 h od podania ponad 97% znacznika izotopowego wydalilo się z organizmu (tab. 11.). Po podaniu [¹⁴C-methyl]-formamidu 73,3% dawki wydalilo się z moczem, 14,1% – z powietrzem wydychanym, a 6,7% – z kałem. Gdy [¹⁴C] wprowadzono do frupy formylowej, stwierdzono, że z moczem wydalilo się 48,2% podanej dawki, z powietrzem wydychanym – 38,8%, a z kałem – 14,4%. Wśród metabolitów *N*-metyloformamid w moczu zidentyfikowano *N*-hydroksymetyloformamid oraz metyloaminę (po jej konwersji do *N*-metylo-2,4-dinitroaniliny).

Wnioski: Wydalanie u myszy: po 48 h po dootrzewnym podaniu [¹⁴C]-*N*-metyloformamid stwierdzono 56% dawki w moczu, 7,5% dawki w powietrzu wydychanym oraz 4% w kale. W pozostałych tkankach znaleziono około 9% podanej dawki (Tulip, Timbrell 1988). Po 72 h ponad 97% podanej dawki [¹⁴C]-*N*-metyloformamid wydaliło się z organizmu (Kestell i in. 1985).

Wydalanie u szczurów: po dootrzewnym podaniu [¹⁴C]-*N*-metyloformamid w dawkach 300 lub 1 000 mg/kg mc. w moczu znaleziono 47 ÷ 53% znacznika izotopowego po 48 h oraz 50 ÷ 60% po 72 h. Z powietrzem wydychanym wydalilo się w ciągu 72 h poniżej 2% w przypadku dawki 300 mg/kg mc. i około 6% w przypadku 1 000 mg/kg mc. W pozostałych tkankach stwierdzono obecność 8,4% podanej dawki (po 300 mg/kg mc.) i 5,9% (po 1 000 mg/kg mc.).

Ludzie

Badania farmakokinetyczne *N*-metyloformamid u ludzi pochodzą z I fazy badań klinicznych prowadzonych najczęściej u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami (Griffits i in. 1983; McVie i in.

1983; NCI 1983; Rowinsky i in. 1988; Spremulli i in. 1983; Wiemann i in. 1984; 1985). Schemat dawkowania *N*-metyloformamid obejmował najczęściej kilka podań (najczęściej 3 przy podaniu doustnym lub 1 ÷ 5 przy podaniu dożylnym) w ciągu tygodnia. Przez 3 ÷ 4 tygodnie z odstępem 6-tygodniowym między kolejnymi seriami. Analizy parametrów kinetycznych prowadzono najczęściej po pierwszym tygodniu podawania.

Najwięcej informacji na temat farmakokinetyki *N*-metyloformamid pochodzi z badań przeprowadzonych przez Rowinsky'ego i in. (1988). W doświadczeniu tym analizy wykonano po jednorazowym podaniu dożylnym oraz po pierwszym tygodniu 3-krotnego podawania doustnego. W podaniu dożylnym zastosowano szeroki zakres dawek, wynoszący 125 ÷ 2 500 mg/m², co odpowiada dawkom 3 ÷ 61 mg/kg mc. (po przeliczeniu na 1,72 m² powierzchni ciała i 70 kg masy ciała człowieka), (tab. 12.). Celem badania doustnego była ocena farmakokinetyki i toksyczności *N*-metyloformamid po zawężeniu dawek do 400 ÷ 700 mg/m² (czyli około 10 ÷ 17 mg/kg mc.), (tab. 13.).

Wchłanianie i rozmieszczenie

N-Metyloformamid podany doustnie bardzo dobrze (w 90 ÷ 95%) wchłaniał się z przewodu pokarmowego ludzi (McVie i in. 1983). U pacjentów, którzy przyjęli doustnie *N*-metyloformamid w zakresie dawek 400 ÷ 700 mg/m², wchłanianie odbywało się ze stałą szybkości K_a 0,0964±0,0274 min⁻¹, co odpowiada okresowi półtrwania wchłaniania 7,2 min (tab. 12.). Autorzy publikacji określili jednak średni okres wchłaniania *N*-metyloformamidu na 49,1 min (Rowinsky i in. 1988). *N*-Metyloformamid w około 5% wiązał się z białkami osocza (NCI 1983).

Tabela 11. Wydalanie znacznika izotopowego w ciągu 72 h po dootrzewnym podaniu [¹⁴C-methyl]-*N*-metyloformamid (377 mg/kg mc.) lub [¹⁴C-formyl]-*N*-metyloformamid (455 mg/kg mc.) myszom (Kestell i in. 1985)

Table 11. Isotope marker excretion within 72 h after intraperitoneal administration of [¹⁴C-methyl]-*N*-methylformamide (377 mg/kg bw) or [¹⁴C-formyl]-*N*-methylformamide (455 mg/kg bw) to mice (Kestell et al. 1985)

Znakowany <i>N</i> -metyloformamid	Podana dawka, %				
	powietrze wydychane	mocz	kał	reszta ciała	razem
[¹⁴ C-Methyl]- <i>N</i> -metyloformamid	14,1 (13,1 ÷ 14,8)	73,3 (63,2 ÷ 79,3)	6,7 (2,3 ÷ 13,0)	3,3 (2,7 ÷ 3,7)	97,2 (92,9 ÷ 100,0)
[¹⁴ C-Formyl]- <i>N</i> -metyloformamid	38,8 (37,6 ÷ 40,0)	48,2 (46,9 ÷ 49,4)	14,4 (11,4 ÷ 17,4)	0	97,7 (96,5 ÷ 98,8)

W tabeli przedstawiono wartość średnią i zakres wartości od 3 zwierząt po podaniu [¹⁴C-methyl]-*N*-metyloformamid oraz średnią i poszczególne wyniki po podaniu [¹⁴C-formyl]-*N*-metyloformamid.

Wyniki przedstawione w pracy *Rowiński* i in. (1988) wykazały, że po dożylnym podaniu *N*-metyloformamidu istnieje zależność między wielkością stężenia maksymalnego w osoczu (C_{max}) a dawkami mniejszymi od 1 500 mg/m² (tab. 12.). Po dawkach większych niż 1 500 mg/m² zależność ta nie była utrzymana, a wartości AUC były większe od spodziewanych. Ten rodzaj braku zależności AUC od dawki sugeruje wysycenie szlaków eliminacji.

Po dożylnym podaniu *N*-metyloformamidu całkowita objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym (V_c) wynosiła 13,8±1,1 l/m², a objętość

dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) – 18,7±1,1 l/m² (tab. 12.). Poziom V_c stanowił średnio 65% V_{ss} . Wartość V_{ss} wahała się 25 ÷ 65% (średnio 48±2%) masy ciała pacjentów, co sugeruje, że *N*-metyloformamid rozmieszcza się w organizmie w przybliżeniu w objętości wody zewnątrzkomórkowej (*Rowiński* i in. 1988).

Po doustnym przyjęciu *N*-metyloformamidu (w dawkach 400 ÷ 700 mg/m²) maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) zależało od podanej dawki i wystąpiło po 72,8±8,3 min (T_{max}), (tab. 13.), (*Rowiński* i in. 1988).

Tabela 12. Wybrane parametry farmakokinetyczne *N*-metyloformamidu u ludzi (podanie dożylne), (*Rowiński* i in. 1988)

Table 12. Selected pharmacokinetic parameters of *N*-methylformamide in humans (intravenous administration), (*Rowiński* et al. 1988)

Dawka, mg/m ²	C_{max} , mmol/l	V_c , L/m ²	V_{ss} , L/m ²	$t_{1/2\alpha}$, min	$t_{1/2\beta}$, min	AUC, min · mmol/l	Klirens ogólnoustrojowy, ml/min/m ²	% dawki wydalany przez nerki
125	0,19 ÷ 0,23	9,1 ÷ 11,4	15,3 ÷ 24,4	17 ÷ 18	365 ÷ 533	69 ÷ 70	30 ÷ 32,5	2 ÷ 3,1
250	0,35	–	12,1	–	346	185	23,7	5,5
413	0,35 ÷ 1,11	0 ÷ 6,3	10,1 ÷ 19,9	0 ÷ 10	86 ÷ 577	306 ÷ 874	7,8 ÷ 23,6	2 ÷ 6,4
625	0,74	14,3	18,6	5	1 155	848	12	3,8
1 125	1,57 ÷ 1,73	11 ÷ 12,2	18,3 ÷ 19	6 ÷ 29	364 ÷ 693	557 ÷ 1 000	19,6 ÷ 34,2	5,9 ÷ 6,3
1 500	1,13 ÷ 2,6	9,8 ÷ 14,6	12,8 ÷ 22,4	3 ÷ 10	630 ÷ 1 386	1 113 ÷ 4 350	5,8 ÷ 24	2,2
2 000	2,42 ÷ 3,34	10,1 ÷ 14	16,8 ÷ 24,8	4 ÷ 7	990 ÷ 1 155	1 985 ÷ 3 497	9,6 ÷ 17	–
2 500	1,81 ÷ 2,56	16,5	19,4 ÷ 23,3	9	693 ÷ 1 155	1 994 ÷ 3 738	11,3 ÷ 23	–
Średnia ± SE		13,8 ± 1,1	18,7 ± 1,1	10 ± 2	732 ± 93	–	19,1 ± 2,1	3,8 ± 0,5

Objaśnienia:

C_{max} – stężenia maksymalne.

$t_{1/2\alpha}$ – półokres wydalania I fazy.

$t_{1/2\beta}$ – półokres wydalania II fazy.

V_c – objętość dystrybucji.

V_{ss} – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia związku w zależności od czasu.

Tabela 13. Wybrane parametry farmakokinetyczne *N*-metyloformamidu u ludzi (podanie doustne), (*Rowiński* i in. 1988)

Table 13. Selected pharmacokinetic parameters of *N*-methylformamide in humans (oral administration), (*Rowiński* et al. 1988)

Dawka, mg/m ²	Dawka, mg/kg mc.*	C_{max} , mmol/l	T_{max} , min	Stała absorpcji (K_a)	AUC, min · mmol/l
400	10	0,33±0,03	75,5±19,6	0,0646±0,0188	301±68
500	12	0,46±0,05	72,8±15,3	0,1310±0,0778	332±60
600	14	0,46±0,06	74,0±12,1	0,0602±0,151	322±62
700	17	0,68±0,08	69,3±22,1	0,0782±0,0293	666±31
Średnia łączna ± SE			72,8±8,3	0,0964±0,0274	

Objaśnienia:

* – dawkę wyrażoną w mg/m² przeliczono, przyjmując powierzchnię ciała człowieka 1,72 m² oraz masę ciała 70 kg.

C_{max} – stężenia maksymalne.

T_{max} – czas osiągnięcia stężenia maksymalnego.

AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia związku w zależności od czasu.

Metabolizm i wydalanie

W badaniach wykonanych u pacjentów nie stwierdzono metabolitów *N*-metyloformamidu (Rowinsky i in. 1988).

Wiesmann i in. (1984) określili eliminację (zależną od dawki) *N*-metyloformamidu z surowicy na $7 \div 13$ h. Po podaniu dawki 600 mg/m^2 poziom całkowitego klirensu w organizmie wynosił $7,5 \text{ l/h}$, a AUC – $140 \text{ } \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}^{-1}$ (Wiemann i in. 1985).

Rowinsky i in. (1988) stwierdzili, że u większości pacjentów, którzy otrzymali dożylnie *N*-metyloformamid w dawkach $125 \div 2000 \text{ mg/m}^2$, krzywa zaniku leku z osocza była 2-fazowa, ze średnimi okresami półtrwania $t_{1/2\alpha} = 10 \pm 2$ min oraz $t_{1/2\beta} = 732 \pm 93$ min (tab. 12.). Przy stosunkowo długim okresie półtrwania II fazy eliminacji (732 ± 93 min) stężenia $0,1 \div 3 \text{ mmol/l}$ mogą utrzymywać się w organizmie przez znaczną część 4-tygodniowego schematu stosowania doustnego i dożylnego.

Optymalne stężenia cytotoksyczne *N*-metyloformamidu w doświadczeniach w warunkach *in vitro* wynosiły $150 \div 250 \text{ mmol/l}$. W badaniach klinicznych u ludzi stwierdzono, że maksymalne stężenia *N*-metyloformamidu osiąmane w osoczu, wynoszące około $3,76 \text{ mmol/l}$, były ponad 40 razy mniejsze. Mimo to występowały skutki działania toksycznego związku (zaburzenia żołądkowo-jelitowe i hepatotoksyczność), (NCI 1983).

Badania wykonane przez NCI (1983) wykazały, że 7,5% dawki *N*-metyloformamidu u ludzi wydalilo się z moczem w ciągu 24 h, a 11% – w ciągu 5 dni.

Mechanizm działania toksycznego

Mechanizm toksycznego działania *N*-metyloformamidu jest związany z jego działaniem toksycznym na wątrobę. Za skutek ten mogą być odpowiedzialne *N*-metyloformamid i jego reaktywne metabolity, które powodują zmniejszenie stężenia zredukowanego glutationu (GSH) w wątrobie w doświadczeniach w warunkach *in vivo* (Ethel Browning's toxicology... 1990; Whitby i in. 1984). Nadmiar tych metabolitów wiąże się kowalencyjnie z makrocząsteczkami (np. białkami mikrosomalnymi) wątroby. Shaw i in. (1988) po wykonaniu badań w warunkach *in vitro* na hepatocytach myszy sugerowali, że toksycznymi dla wątroby metabolitami *N*-metyloformamidu mogą być izocyjanian metylu i kwas metylokarbonylowy. W doświadczeniach, w których [^{14}C]-*N*-metyloformamid (400 mg/kg mc.) podano dootrzewnowo myszom szczepów Balb'C, CBA/CA lub BDF1, stwierdzono, że znacznik izotopowy najsilniej wiązał się kowalencyjnie z hepatocytami myszy Balb'C, które w innych doświadczeniach określono jako najbardziej wrażliwe na toksyczne działania *N*-metyloformamidu na wątrobę (Pearson i in. 1987b).

O klasycznym mechanizmie hepatotoksyczności, związanym z wyczerpywaniem GSH, może świadczyć fakt, że podanie myszom *L*-cysteiny lub *N*-acetylocysteiny (prekursorów glutationu) zabezpiecza przed indukowaną przez *N*-metyloformamid hepatotoksycznością (Cordeiro, Savarese 1984; Ethel Browning's toxicology... 1990; Pearson i in. 1987a).

Mechanizm embriotoksycznego i teratogenne-go działania *N*-metyloformamidu nie jest znany.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnej literaturze nie znaleziono informacji na temat łącznego narażenia zawodowego na *N*-metyloformamid i inne substancje. Jedyne dane dotyczące interakcji *N*-metyloformamidu z innymi związkami pochodzą z badań przedklinicznych, które prowadzono głównie w latach 80. XX wieku w trakcie oceny potencjalnego działania przeciwnowotworowego związku.

Wyniki tych badań wykazały, że jednoczesne podanie myszom i szczurom *N*-metyloformamidu i cisplatyny (Harpur i in. 1986) nie nasilało nefrotoksyczności i niewielkiej leukopenii indukowanej przez cisplatynę. Jednoczesne podanie myszom

N-metyloformamidu i cyklofosfamidu nie nasilało uszkodzeń szpiku kostnego przez cyklofosfamid, a hepatotoksyczność *N*-metyloformamidu nie zmieniała się (Langdon i in. 1985b).

Więcej informacji na temat interakcji *N*-metyloformamidu z innymi substancjami pochodzi z doświadczeń w warunkach *in vitro*. Wykazały one, że jednoczesne podanie *N*-metyloformamidu i innych związków może uwrażliwiać komórki nowotworowe na działanie klasycznych cytostatyków (chemosensybilizacja) lub promieniowania jonizującego (radiosensybilizacja). Duże stężenia *N*-metyloformamidu (170 mM) uwrażliwiały m.in. komórki

raka okrężnicy na adriamycynę (Cucco i in. 1991; Del Bufalo i in. 1994), misonidazol (Arundel i in. 1986), cis-diaminodichloro-platynę (Cucco i in. 1991) i cis-platynę (Del Bufalo i in. 1994). N-Metyloformamid w stężeniu 1,25% wzmacniał chemosensibilizacyjny skutek działania melfanu, cis-diaminodichloroplatyny i 1,3-bis(2-chloroetylo)-1-nitrozomocznika w hodowli nowotworowych komórek wątroby myszy (Tofilon i in. 1986). N-Metyloformamid oceniono dobrze jako potencjalnego kandydata do skojarzonej chemoterapii cyklofosfamidu w leczeniu mięsaka M5076 u myszy (Langdon i in. 1985b) oraz raka jelita grubego (doświadczenia na liniach HT29) z 5-fluorouracyłem (Laudonio i in. 1990).

N-Metyloformamid zwiększał także wrażliwość niektórych ludzkich komórek nowotworowych na radioterapię (Arundel i in. 1987; Iwakawa i in. 1987; Leih i in. 1985). W warunkach *in vivo* N-metyloformamid poprawiał skuteczność

skojarzonego działania cytotoksycznego bleomycyny, 5-fluorouracylu oraz radioterapii (promieniowania X), (Leith i in. 1986).

Pozytywne działanie N-metyloformamidu w skojarzonej terapii przeciwnowotworowej nie zostało wprowadzone do leczenia, a N-metyloformamidu nie zarejestrowano jako lek przeciwnowotworowy, ponieważ korzystne działanie związku było obserwowane w stężeniach rzędu $170 \div 200$ mmol/l (Leith i in. 1985; 1986; Tofilon i in. 1986), znacznie (około $40 \div 100$ -krotnie) większych od stężeń hepatotoksycznych, wynoszących $2,9 \div 3,8$ mmol/l (po podaniu myszom N-metyloformamidu w dawce 400 mg/kg mc.), (Brindley i in. 1982; Clagett-Carr i in. 1988; Rowinsky i in. 1988).

Działanie łączne N-metyloformamidu z cytostatykami nie ma zastosowania w narażeniu zawodowym.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Przy ocenie działania toksycznego N-metyloformamidu na zwierzęta laboratoryjne na uwagę zasługuje fakt, że brakuje wyników doświadczeń podprzewlekłych i przewlekłych. Dominują dane na temat toksyczności ostrej (tab. 4.) oraz krótkoterminowej (tab. 5.).

Skutki działania toksycznego N-metyloformamidu podanego jednorazowo szczurom, myszom i psom przedstawiono w tabeli 4. Wyniki doświadczeń na szczurach, którym związek podano dootrzewnowo w zakresie dawek $200 \div 2\ 000$ mg/kg mc. wskazują, że wraz ze zwiększeniem narażenia zwiększają się aktywności enzymów wskaźnikowych uszkodzenia wątroby (ALAT, AspAT, SDH w surowicy), a stężenie GSH w wątrobie się zmniejsza (Ethel Browning's toxicology... 1990; Tulip i in. 1986; Tulip, Timbrell 1988). Nawet najmniejsza z podanych dawek N-metyloformamidu, tj. 200 mg/kg mc., powodowała skutki hepatotoksyczne, zatem można uznać ją za wartość LOAEL (tab. 14.).

Znacznie więcej danych pochodzi z doświadczeń, w których N-metyloformamid podawano jednorazowo dootrzewnowo myszom w zakresie dawek $100 \div 1\ 200$ mg/kg mc. (Kestell i in. 1987; Langdon i in. 1985a; Masuda i in. 1986; Mutlib

i in. 2006; Pearson i in. 1987a; Tulip i in. 1986; Tulip, Timbrell 1988), (tab. 4.). Skutki działania toksycznego N-metyloformamidu były związane z uszkodzeniem wątroby, a zwiększenie aktywności enzymów mikrosomalnych w surowicy obserwowano już po najmniejszej ze stosowanych dawek, tj. 100 mg/kg mc. (LOAEL), (Pearson i in. 1987a), (tab. 14.). Wraz ze zwiększaniem dawki u zwierząt objawy hepatotoksyczności nasilały się. Oprócz powiększonej aktywności ALAT, AspAT, SDH notowano także zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie.

Z oceny skutków toksyczności ostrej na uwagę zasługuje fakt, że myszy okazały się gatunkiem bardziej wrażliwym na działanie N-metyloformamidu niż szczury. Wśród myszy najbardziej wrażliwy na uszkodzenia wątroby był szczep Balb/C (LOAEL = 100 mg/kg mc.), (Pearson i in. 1987a; Tulip, Timbrell 1988). U myszy szczepów CBA/CA i ICR istotne zwiększenie aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy i/lub zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie zanotowano po podaniu N-metyloformamidu w dawkach $200 \div 400$ mg/kg mc., a u myszy BDF1 i BDA/2 – po podaniu związku w dawkach $400 \div 800$ mg/kg mc. (Masuda i in. 1986; Pearson i in. 1987a).

Tabela 14. Zestawienie wybranych danych i propozycji wartości NOAEL lub LOAEL dla *N*-metyloformamidu**Table 14.** Summary of selected data and proposed NOAEL or LOAEL values for *N*-methylformamide

Gatunek, płeć zwierząt	Rodzaj narażenia	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL	Skutki toksyczne po dawce LOAEL	Piśmiennictwo
Szczur, Sprague-Dawley	1 raz <i>i.p.</i>	–	200 mg/kg mc.	hepatotoksyczność (↑ SDH)	Ethel Browning's toxicology... 1990
Mysz, ♂, Balb'C	1 raz <i>i.p.</i>	–	100 mg/kg mc.	hepatotoksyczność (↓ GSH)	<i>Tulip, Timbrell</i> 1988
		–	100 mg/kg mc.	hepatotoksyczność (↑ SDH, ↑ ALAT)	<i>Pearson</i> i in. 1987a
Szczur, Sprague-Dawley	4 razy <i>i.p.</i>	–	200 mg/kg mc.	hepatotoksyczność (↑ SDH)	Ethel Browning's toxicology... 1990
Szczur, ♂ Crl:CD BR	inhalacyjnie, 2 tygodnie, 6 h/dzień, 5 dni/tyg.	120 mg/m ³	320 mg/m ³	hepatotoksyczność	<i>Ferenz</i> i in. 1984; <i>Kennedy</i> 1986; <i>Kennedy</i> i in. 1990
Mysz, ♂	<i>p.o.</i> , 38 dni	–	100 mg/kg mc./dzień	↓ glukozy-6-fosfatazy	<i>Masuda</i> i in. 1986
Toksyczność prenatalna					
Szczur, ♀ Crl:CD	między 6. a 15. dniem ciąży	10 mg/kg/dzień	75 mg/kg mc./dzień	matka: ↓ przyrostu masy ciała i spożycia paszy płody: embriotoksyczność i teratogenność	<i>Kelich</i> i in. 1995
Szczur, ♀ Sprague-Dawley	między 6. a 15. dniem ciąży	22 mg/kg mc./dzień	67 mg/kg mc./dzień	płody: teratogenność	ECHA 2020 (raport z 1975 r.)
		200 mg/kg mc./ dzień	–	toksyczność matczyna	
Królik, ♀, New Zealand	między 6. a 18. dniem ciąży	10 mg/kg mc./dzień	50 mg/kg mc./dzień	matka: ↓ przyrostu masy ciała i spożycia paszy płody: embriotoksyczność i teratogenność	<i>Kelich</i> i in. 1995
Królik, ♀,	między 6. a 18. dniem ciąży	10 mg/kg mc./dzień	50 mg/kg mc./dzień	matka: ↓ przyrostu masy ciała i spożycia paszy płody: embriotoksyczność i teratogenność	<i>Merkle, Zeller</i> 1980
Szczur, ♀ Crl:CD	między 7. a 16. dniem ciąży; inhalacyjnie 6 h/dzień	37 mg/m ³	120 mg/m ³	matka: zaburzenia oddychania płody: ↓ masy ciała	<i>Rickard</i> i in. 1995

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

i.p. – podanie dootrzewnowe.*p.o.* – podanie dożołądkowe.

↓ – zmniejszenie.

↑ – zwiększenie.

W doświadczeniach, w których *N*-metyloformamid podawano zwierzętom laboratoryjnym wielokrotnie, czas narażenia był stosunkowo krótki – 4 ÷ 21 dni po podaniu dootrzewnowym, 38 dni po podawaniu dożołądkowym oraz 2 tygodnie po narażeniu inhalacyjnym (tab. 5.). Jedyne eksperyment, w którym narażenie na *N*-metyloformamid następowało drogą inhalacyjną, trwał u szczurów 2 tygodnie. Po narażeniu na *N*-metyloformamid o stężeniu 120 mg/m³ (50 ppm) nie stwierdzono żadnych zmian (NOAEC), (tab. 14.), a o stężeniu

320 mg/m³ (130 ppm; LOAEC) oraz 980 mg/m³ (400 ppm) skutki działania hepatotoksycznego *N*-metyloformamidu nasilały się wraz ze zwiększeniem poziomu narażenia (tab. 5.), (*Ferenz* i in. 1984; *Kennedy* 1986; *Kennedy* i in. 1990).

Najwięcej informacji o toksycznym działaniu *N*-metyloformamidu pochodziło z badań wykonanych na ciężarnych samicach szczurów, myszy i królików (tab. 8.). Po dożołądkowym narażeniu szczurów i królików w okresie organogenezy za wartość NOAEL uznano dawkę 10 mg/kg mc./dzień.

Większe ze stosowanych dawek *N*-metyloformamidu: u szczurów 75 mg/kg mc./dzień, a u królików 50 mg/kg mc./dzień, powodowały zmniejszenie przyrostu masy ciała matek oraz działanie embriotoksyczne i teratogenne u płodów (*Kelich i in.* 1995; *Merkle, Zeller* 1980). Dawki te można przyjąć za wartości LOAEL (tab. 14.).

Po narażeniu myszy w ciągu 1 lub 2 dni ciąży na *N*-metyloformamid w dawkach 105 ÷ 420 mg/kg mc. obserwowano nasilenie (wraz z dawką) skutków działania embriotoksycznego i teratogenego związku (*Oettel, Froberg* 1965; *Roll, Baer* 1967), (tab. 8.).

Po inhalacyjnym narażeniu samic szczurów (między 7. a 16. dniem ciąży) na *N*-metyloformamid

o stężeniu 37 mg/m³ (15 ppm) nie zanotowano zmian u matek i płodów. Stężenie większe – 120 mg/m³ (50 ppm) – można uznać za wartość LOAEC. Wyraźne działanie toksyczne dla matek i płodów (embriotoksyczność, teratogenność) stwierdzono po narażeniu na związek o stężeniu 370 mg/m³ (150 ppm), (*Rickard i in.* 1995), (tab. 8.).

Zależność między skutkami działania toksycznego *N*-metyloformamidu (embriotoksyczność, teratogenność) a dawką (100 ÷ 2 400 mg/kg mc.) obserwowano także po dermalnym narażeniu szczurów (*Stula, Krauss* 1977) i myszy (*Roll, Baer* 1967) w ciągu 1 lub 2 dni ciąży (tab. 8.).

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

W dostępnym piśmiennictwie jedyne dane dotyczące normatywów higienicznych dla zawodowego narażenia na *N*-metyloformamid pochodzą ze Stanów Zjednoczonych. Eksperti ACGIH (2019) zaproponowali wartość TLV-TWA na poziomie 2,42 mg/m³ (1 ppm). Za wartość NOAEC dla matek i płodów przyjęto stężenie 37 mg/m³ (15 ppm), (*Rickard i in.* 1995). Po narażeniu na większe stężenie, tj. 120 mg/m³ (50 ppm), u matek zanotowano niewielkie zaburzenia oddychania, a u płodów – zmniejszenie masy ciała (wartość LOAEC). Wprowadzono także adnotację „Skin”, co wskazuje na możliwość wchłaniania związku przez skórę. Dodano także przypis mówiący o tym, że *N*-metyloformamid uszkadza wątrobę ciężarnych matek oraz powoduje działanie embrio- i fetotoksyczne oraz teratogenne.

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSch

Do wyznaczenia wartości NDS dla *N*-metyloformamidu w warunkach narażenia zawodowego przyjęto wyniki doświadczeń wykonanych na zwierzętach laboratoryjnych, u których skutkiem toksycznym działania związku było uszkodzenie wątroby. Za podstawę przyjęto hepatotoksyczność występującą w jedynym eksperymencie, w którym

szczury narażano inhalacyjnie (tylko przez nos) przez 2 tygodnie (*Kennedy i in.* 1990) na związek o stężeniach: 120 mg/m³ (50 ppm), 320 mg/m³ (130 ppm) lub 980 mg/m³ (400 ppm). Najmniejsze z tych stężeń, tj. 120 mg/m³, uznano za wartość NOAEC (największe stężenie nie powodujące skutków szkodliwych). Po narażeniu szczurów na *N*-metyloformamid o stężeniu 320 mg/m³ zanotowano skutki działania hepatotoksycznego (LOAEC). Wychodząc z poziomu NOAEC i stosując odpowiednie współczynniki niepewności, obliczono wartość NDS:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEC}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{120 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 3} = \frac{120 \text{ mg/m}^3}{36} = 3,33 \text{ mg/m}^3 \approx 3,3 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

A = 2 – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi;

B = 3 – różnice międzygatunkowe (szczury były gatunkiem mniej wrażliwym na działania hepatotoksyczne niż myszy) i droga podania (narażenie szczurów odbywało się tylko przez nos, nie uwzględniało wchłaniania przez skórę);

C = 2 – przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych;

D = 1 – zastosowano NOAEC;

$E = 3$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy braku danych na temat toksyczności i potencjalnych długoterminowych skutków narażenia oraz wyraźnego działania embriotoksycznego i teratogenne, obserwowanego u płodów zwierząt laboratoryjnych w dawkach mniejszych niż hepatotoksyczne działanie *N*-metyloformamidu u zwierząt dorosłych).

Po analizie danych literaturowych zaproponowano dla *N*-metyloformamidu wartość NDS na

poziomie $3,3 \text{ mg/m}^3$. Brak jest podstaw do wyznaczenia wartości chwilowej (NDSCh) i dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na działanie embrio- i fetotoksyczne oraz teratogenne zaproponowano oznakować związek jako „Ft” (substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość) oraz „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową).

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

ACGIH	Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)	K_a	stała absorpcji
		k_{el}	stała eliminacji
		LC ₅₀	mediana stężenia śmiertelnego (dla 50% osobników)
ALAT	aminotransferaza alaninowa	LD ₁₀	dawka śmiertelna dla 10% osobników
ALD	przybliżona dawka śmiertelna (<i>approximate lethal dose</i>)	LD ₅₀	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)
AMCC	<i>N</i> -acetylo- <i>S</i> -(<i>N</i> -metylokarbamoilo)cysteina (<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> -(<i>N</i> -methyl-carbamoyl)cysteine)	LOAEC	najniższe stężenie, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (<i>lowest observed adverse effect concentration</i>)
AP	alkaliczna fosfataza	LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe (<i>lowest observed adverse effect level</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa		
AUC	pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia związku w zależności od czasu	MAC	najwyższe dopuszczalne stężenie (<i>maximum acceptable concentration</i>)
bd.	brak danych		
C_{max}	stężenie maksymalne	mc.	masa ciała
DSB	dopuszczalne stężenie biologiczne	MTD	maksymalna dawka tolerowana
ECHA	Europejska Agencja Chemikaliów (European Chemicals Agency)	NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie
		NDSCh	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe
GLDH / GDH	dehydrogenaza glutaminianowa	NOAEC	najwyższe stężenie, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych (<i>no observed adverse effect concentration</i>)
GSH	zredukowany glutation		
<i>i.p.</i>	podanie dootrzewnowe (<i>intraperitoneal</i>)	NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych (<i>no observed adverse effect level</i>)
IUPAC	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (International Union of Pure and Applied Chemistry)	<i>p.o.</i>	podanie dożołądkowe (<i>per os</i>)

ppm	części na milion (<i>parts per million</i>)	$t_{1/2el}$	półokres wydalania
SDH	dehydrogenaza sorbitolowa	TLV-TWA	najwyższe dopuszczalne stężenie ważone czasem (<i>threshold limit value-time-weighted average exposure</i>)
SMG	S-(<i>N</i> -metylokarbamoylo)- glutation (<i>S-(N-methylcarbamoyl) glutathione</i>)	T_{max}	czas osiągnięcia stężenia maksymalnego
STEL	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (<i>short term exposure limit</i>)	V_c	objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym
$t_{1/2\alpha}$	biologiczny okres półtrwania w I fazie eliminacji	V_{ss}	objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym
$t_{1/2\beta}$	biologiczny okres półtrwania w II fazie eliminacji		

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2018). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Guide to occupational exposure values. Compiled by ACGIH, Cincinnati, p. 143.
- ACGIH (2019). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs based on the documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati.
- Arundel C., Bock S., Brock W.A., Tofilon P.J. (1987). Radiosensitization of primary human tumor cell cultures by *N*-methylformamide. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13(5), 753–757.
- Arundel C.M., Leith J.T., Lee E.S., Leite D.V., Glicksman A.S. (1986). Potentiation of in vitro cytotoxic effects of misonidazole on human colon tumor cells by the differentiation-inducing agent *N*-methylformamide. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12(8), 1429–1432.
- Atkinson R. (1987). Structure-activity relationship for the estimated of rate constants for the gas-phase reactions of hydroxyl radicals with organic compounds. *Int. J. Chem. Kinet.* 19, 799–828 [cyt. za: Kennedy 2001].
- Bipp H., Kieczka H. (2018). Formamides. [W:] Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Weinheim, Wiley-VCH, [https://doi.org/10.1002/14356007.a12_001, data dostępu: 16.03.2020].
- Braunsteiner H. (1954). Antileukämische Wirkung von *N*-Methylformamid. *Klin. Wochenschr.* 32, 611–612 [cyt. za: Rowinsky i in. 1988].
- Brindley C., Gescher A., Harpur E.S., Ross D., Slack J.A., Threadgill M.D., Whitby H. (1982). Studies of the pharmacology of *N*-methylformamide in mice. *Cancer Treat. Rep.* 66(11), 1957–1965.
- ChemIDplus (2020). A Toxnet database. Komputerowa baza danych toksykologicznych.
- Clagett-Carr K., Sarosy G., Plowman J., Hoth D.F., Leyland-Jones B. (1988). *N*-methylformamide: cytotoxic, radiosensitizer, or chemosensitizer. *J. Clin. Oncol.* 6(5), 906–918.
- Clarke D.A., Philips F.S., Strenberg S.S., Barclay R.K., Stock C.C. (1953). Effects of *N*-methylformamide and related compounds in mouse sarcoma 180. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84(1), 203–207 [cyt. za: Rowinsky i in. 1988].
- Cordeiro R.F., Savarese T.M. (1984). Reversal by L-cysteine of the growth inhibitory and glutathione-depleting effects of *N*-methylformamide and *N,N*-dimethylformamide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 122(2), 798–803.
- Cucco C., D'Agnano I., Marangolo M., Candiloro A., Zupi G. (1991). Importance of cell cycle perturbations on the effectiveness of *N*-methylformamide and anti-neoplastic drugs in combination. *Cell Prolif.* 24(3), 293–303.
- Del Bufalo D., Bucci B., D'Agnano I., Zupi G. (1994). *N*-Methylformamide as a potential therapeutic approach in colon cancer. *Dis. Colon. Rectum.* 37(2 Suppl), S133–137.
- ECHA (2020). *N*-Methylformamide. Brief profile 28.02.2020 [http://echa.europa].
- Eisenhauer E.A., Weinerman B.H., Kerr I., Quirt I. (1986). Toxicity of oral *N*-methylformamide in three phase II trials: a report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer Treat. Rep.* 70(7), 881–883.
- Ethel Browning's toxicology and metabolism of industrial solvents (1990). [Red.] R. Snyder. 2nd ed. Vol. II: Nitrogen and phosphorus solvents. Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, p. 172–175 [cyt. za: HSDB 2020; PubChem 2020].
- Eton O., Bajorin D.F., Casper E.S., Houghton A.N. (1991). Phase II trial of *N*-methylformamide in patients with metastatic melanoma. *Invest. New Drugs* 9(1), 97–100.
- Ettinger D.S., Orr D.W., Rice A.P., Donehower R.C. (1985). Phase I study of *N*-methylformamide in patients with advanced cancer. *Cancer Treat. Rep.* 69(5), 489–493.
- Ferenz R.L., Burgess B.A., Stula E.F., Kennedy G.L. (1984). Inhalation toxicity of *N*-methylformamide in the rat. *Toxicologist* 4, 65 [cyt. za: Kennedy 1986].

- Furst A., Cutting W.C., Gross H. (1955). Retardation of growth of Ehrlich ascites tumor by formamides and related compounds. *Cancer Res.* 15(5), 294–299 [cyt. za: Rowinsky i in. 1988].
- Gescher A., Gibson N.W., Hickman J.A., Langdon S.P., Ross D., Atassi G. (1982). *N*-Methylformamide: antitumour activity and metabolism in mice. *Br. J. Cancer* 45(6), 843–850.
- Harpur E.S., Langdon S.P., Fathalla S.A., Ishmael J. (1986). The antitumour effect and toxicity of cis-platinum and *N*-methylformamide in combination. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 16(2), 139–147.
- Health Council of the Netherlands (2011). *N*-Methylformamide: evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2011/02OSH, The Hague. Raport dostępny na stronie www.healthcouncil.nl.
- Hemmerly J., Demerec M. (1955). Test of chemicals for mutagenicity. *Cancer Res.* 15 (Suppl. 3), 69–75 [cyt. za: ECHA 2020].
- HSDB (2020). Hazardous Substances Data Bank – komputerowa baza danych. *N*-Methylformamide. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland [data dostępu: 5.03.2020].
- Hyland R., Gescher A., Thummel K., Schiller C., Jheeta P., Mynett K., Smith A.W., Mráz J. (1992). Metabolic oxidation and toxification of *N*-methylformamide catalyzed by the cytochrome P450 isoenzyme CYP2E1. *Mol. Pharmacol.* 41(2), 259–266.
- IFA (2020). *N*-Methylformamide. IFA GESTIS Substance Database. IFA Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance. 11.03.2020.
- Iwakawa M., Milas L., Hunter N., Tofilon P.J. (1987). Modification of tumor and normal tissue radioresponse in mice by *N*-methylformamide. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13(1), 55–60.
- Jacobs G.A., Martens M.A. (1989). An objective method for the evaluation of eye irritation in vivo. *Food Chem. Toxicol.* 27(4), 255–258 [cyt. za: ECHA 2020].
- Kelich S.L., Mercieca M.D., Pohland R.C. (1995). Developmental toxicity of *N*-methylformamide administered by gavage to CD rats and New Zealand white rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27(2), 239–246.
- Kennedy G.L. Jr (1986). Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. *Crit. Rev. Toxicol.* 17(2), 129–182.
- Kennedy G.L. Jr (2001). Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives: an update. *Crit. Rev. Toxicol.* 31(2), 139–222.
- Kennedy G.L. Jr, Ferenz R.L., Burgess B.A., Stula E.F. (1990). 2-Week inhalation study of *N*-monomethylformamide in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14(4), 810–816.
- Kestell P., Gescher A., Slack J.A. (1985). The fate of *N*-methylformamide in mice. Routes of elimination and characterization of metabolites. *Drug Metab. Dispos.* 13(5), 587–592.
- Kestell P., Gledhill A.P., Threadgill M.D., Gescher A. (1986). *S*-(*N*-Methylcarbamoyl)-*N*-acetylcysteine: a urinary metabolite of the hepatotoxic experimental antitumour agent *N*-methylformamide (NSC 3051) in mouse, rat and man. *Biochem. Pharmacol.* 35(14), 2283–2286.
- Kestell P., Threadgill M.D., Gescher A., Gledhill A.P., Shaw A.J., Farmer P.B. (1987). An investigation of the relationship between the hepatotoxicity and the metabolism of *N*-alkylformamides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 240(1), 265–270.
- Kröger H., Grätz R., Grahn H. (1983). Influence of *N*-methylformamide on the development, the NAD synthesis, and the activity of the ADPR transferase of rat embryos. *Experientia* 39(1), 93–94.
- Laitarenko G.V., Makarova G.F., Tsyganok V.M. (1992). [Experimental substantiation of the maximum permissible exposure level of *N*-methylformamide in reservoir water]. *Gig. Sanit.* 2, 30–32 [in Russian], [cyt. za: Health Council... 2011].
- Langdon S.P., Chubb D., Gescher A., Hickman J.A., Stevens M.F. (1985a). Studies on the toxicity of the antitumour agent *N*-methylformamide in mice. *Toxicology* 34(2), 173–183.
- Langdon S.P., Hickman J.A., Gescher A., Stevens M.F., Chubb D., Vickers L.M. (1985b). *N*-Methylformamide (NSC 3051): a potential candidate for combination chemotherapy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 21(6), 745–752..
- Laudonio N., Zupi G., Erba E., Leonetti C., D'Incalci M. (1990). Synergism between 5-fluorouracil and *N*-methylformamide in HT29 human colon cancer line. *Br. J. Cancer.* 61(3), 377–381.
- Leith J.T., Lee E.S., Leite D.V., Glicksman A.S. (1986). Enhanced X ray sensitivity of human colon tumor cells by combination of *N*-methylformamide with chemotherapeutic agents. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12(8), 1423–1427.
- Leith J.T., Lee E.S., Vayer A.J. Jr, Dexter D.L., Glicksman A.S. (1985). Enhancement of the responses of human colon adenocarcinoma cells to X-irradiation and cis-platinum by *N*-methylformamide (NMF). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11(11), 1971–1976.
- Lewis R.J. (1996). Sax's dangerous properties of industrial materials. 9th ed., vol. 1–3, Van Nostrand Reinhold, New York, p. 2243 [cyt. za: HSDB 2020; PubChem 2020].
- Masuda Y., Nakayama N., Yasoshima M. (1986). The effects of diethylthiocarbamate on the hepatotoxic action and antitumor activity of *N*-methylformamide in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 40(4), 541–550.
- Matook G.M., Spremulli E.N., Birmingham B.K., Calabresi P., Griffiths W.C. (1984). Tissue analysis of *N*-methylformamide: organ distribution. *J. Anal. Toxicol.* 8(3), 146–148.
- McGuire W.P., Blessing J.A., Berek J.S., Munoz A. (1990a). Phase II study of *N*-methylformamide (N-MF) (NSC 3051) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Invest. New Drugs.* 8(2), 191–194.
- McGuire W.P., Blessing J.A., Hatch K.D., Berman M.L. (1990b). Phase II study of *N*-methylformamide (N-MF) (NSC 3051) in patients with advanced squamous cancer of the cervix.

- A Gynecologic Oncology Group study. Invest. New Drugs. 8(2), 195–197.
- McVie J.G., ten Bokkel Huinink W.W., Newlands E., Simonetti G., Slack J. (1983). Phase I studies and clinical pharmacology of *N*-methylformamide (NSC-3051, NMF). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2, 34 (abstr) [cyt. za: Clagett-Carr i in. 1988; Rowinsky i in. 1989].
- McVie J.G., ten Bokkel Huinink W.W., Simonetti G., Dubbelman R. (1984). Phase I trial of *N*-methylformamide. Cancer Treat. Rep. 68(4), 607–610.
- Merkle J, Zeller H. (1980). [Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in the rabbit (author's transl)]. Arzneim. Forsch. 30(9), 1557–1562 [in German], [cyt. za: HSDB 2020; Kennedy 1986].
- Mutlib A., Jiang P., Atherton J., Obert L., Kostrubsky S., Madore S., Nelson S. (2006). Identification of potential genomic biomarkers of hepatotoxicity caused by reactive metabolites of *N*-methylformamide: application of stable isotope labeled compounds in toxicogenomic studies. Chem. Res. Toxicol. 19(10), 1270–1283.
- Myers W.P.L., Karnofsky D.A., Burchenal J.H. (1956). The hepatotoxic action of *N*-methylformamide in man. Cancer 9(5), 949–954.
- NCI (1983). National Cancer Institute. Clinical brochure: *N*-methylformamide (NMF) NSC 3051. Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Bethesda, MD [cyt. za: Clagett-Carr i in. 1988; Rowinsky i in. 1988].
- Newman K.N., Meeks R.G., Frick S. (1981). Preclinical intravenous toxicity study of *N*-methylformamide (NSC-3051) in CDF₁ mice and beagle dogs. NT13 Rep. No. PB82-197823, National Technical Information Service, Springfield, Va. [cyt. za: Kennedy 1986].
- NTP (1990). National Toxicology Program. Testing status of *N*-methylformamide [http://ntp.niehs.nih.gov/ cyt. za: Health Council... 2011].
- NTP (2008). National Toxicology Program. Salmonella microsome assay; study ID: 220260 [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ cyt. za: ECHA 2020].
- O'Dwyer P.J., Donehower M., Sigman L.M., Fortner C.L., Aisner J., Van Echo D.A. (1985). Phase I trial of *N*-methylformamide (NMF, NSC 3051). J. Clin. Oncol. 3(6), 853–857.
- Oettel H., Froberg H. (1965). Zum Nachweis teratogener Wirkung im Tierversuch. 4. Int. Congress Int. Feder Hyh. Prev. Med.; BASF AG, Ludwigshafen [cyt. za: ECHA 2020].
- Pearson P.G., Gescher A., Harpur E.S. (1987a). Hepatotoxicity of *N*-methylformamide in mice. I. Relationship to glutathione status. Biochem. Pharmacol. 36(3), 381–384.
- Pearson P.G., Gescher A., Harpur E.S., Threadgill M.D. (1987b). Hepatotoxicity of *N*-methylformamide in mice. II. Covalent binding of metabolites of [¹⁴C]-labelled *N*-methylformamide to hepatic proteins. Biochem. Pharmacol. 36(3), 385–390.
- Peh J. (1974). Study on the mutagenic effects of formamides and acetamides in the dominant lethal test. Chromosome aberrations by industrials and vinyl chloride toxicity. Proceedings of 2nd International Symposium, Milano [cyt. za: ECHA 2020].
- Potter M., Law L.W. (1957). Studies of a plasma-cell neoplasm of the mouse. I. Characterization of neoplasm 70429, including its sensitivity to various antimetabolites with the rapid development of resistance to azaserine, DON, and *N*-methylformamide. J. Natl. Cancer Inst. 18(3), 413–441 [cyt. za: Rowinsky i in. 1988].
- PubChem (2020). Database. *N*-Methylformamide [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov].
- Rajdev L., Yu Z.F., Wadler S., Weller E., Kahn S.B., Tormey D., Skeel R., Wiernik P.H. (2001). *N*-Methylformamide in advanced squamous cancer of the uterine cervix: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial. Invest. New Drugs. 19(3), 233–237.
- Rickard L.B., Driscoll C.D., Kennedy G.L. Jr, Staples R.E., Valentine R. (1995). Developmental toxicity of inhaled *N*-methylformamide in the rat. Fundam. Appl. Toxicol. 28(2), 167–176.
- Roll R., Baer F. (1967). The teratogenic effects of monomethylformamide in pregnant mice. Arzneim. Forsch. 17, 610–614 [cyt. za: ECHA 2020].
- Rowinsky E.K., Grochow L.B., Hantel A., Ettinger D.S., Vito B.L., Donehower R.C. (1989). Assessment of *N*-methylformamide (NMF) administered orally on a three times weekly schedule: a phase I study. Invest. New Drugs 7(4), 317–325.
- Rowinsky E.K., Noe D.A., Orr D.W., Grochow L.B., Ettinger D.S., Donehower R.C. (1988). Clinical pharmacology of oral and i.v. *N*-methylformamide: a pharmacologic basis for lack of clinical antineoplastic activity. J. Natl. Cancer. Inst. 80(9), 671–678.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 z późn. zm. [Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance)].
- Shaw A.J., Gescher A., Mráz J. (1988). Cytotoxicity and metabolism of the hepatotoxin *N*-methylformamide and related formamides in mouse hepatocytes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 95(1), 162–170.
- Sigma-Aldrich (2019). *N*-Methylformamide. Karta charakterystyki. Aldrich-473936.
- Spremulli E.N., Dexter D.L., Cummings F.J., Wieman M., Salvatore J., Smith D., Matook G., Vrabtree G.H., Griffiths H., Calabresi P. (1983). Phase I clinical and pharmacological studies of monomethylformamide (N-MF). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2, 24, (abstr.) [cyt. za: Clagett-Carr i in. 1988; Rowinsky i in. 1989].
- Sternberg C.N., Yagoda A. (1985). *N*-Methylformamide-induced hypophosphatemia. Cancer Treat. Rep. 69(3), 343–344.

- Stula E.F., Krauss W.C. (1977). Embriotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41(1), 35–55.
- The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals (2001). M.J. O'Neil (ed.). 13th ed., Whitehouse Station, NJ, Merck and Co., p. 1189.
- ThermoFisher Scientific (2018). *N*-Methylformamide. Safety Data Sheet.
- Threadgill M.D., Axworthy D.B., Baillie T.A., Farmer P.B., Farrow K.C., Gescher A., Kestell P., Pearson P.G., Shaw A.J. (1987). Metabolism of *N*-methylformamide in mice: primary kinetic deuterium isotope effect and identification of S-(*N*-methylcarbamoyl)glutathione as a metabolite. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 242(1), 312–319.
- Tofilon P.J., Vines C.M., Milas L. (1986). *N*-Methylformamide-mediated enhancement of in vitro tumor cell chemosensitivity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 17(3), 269–273.
- Tulip K., Nicholson J.K., Timbrell J.A. (1986). Comparison of *N*-methylformamide-induced hepatotoxicity and metabolism in rats and mice. *Adv. Exp. Med. Biol.* 197, 941–950.
- Tulip K., Timbrell J.A. (1988). Comparative hepatotoxicity and metabolism of *N*-methylformamide in rats and mice. *Arch. Toxicol.* 62(2–3), 167–176.
- Vogel W.C., Forastiere A.A., Natale R.B., Takasugi B.J., Schnur G. (1987). Phase II trial of *N*-methylformamide in advanced head and neck cancer. *Invest. New Drugs.* 5(2), 203–206.
- Whitby H., Gescher A., Levy L. (1984). An investigation of the mechanism of hepatotoxicity of the antitumour agent *N*-methylformamide in mice. *Biochem. Pharmacol.* 33(2), 295–302.
- Wiemann M.C., Cummings F.J., Posner M.R., Posner M.R. et al. (1985). Phase I clinical and pharmacological trial of oral *N*-methylformamide (NMF). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 4, 38 (abstr.) [cyt. za: Clagett-Carr i in. 1988].
- Wiemann M.C., Michael P., Cummings F.J. et al. (1984). Phase I clinical and pharmacological studies of orally administered *N*-methylformamide (NMF). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 3, 36 (abstr.) [cyt. za: Clagett-Carr i in. 1988].

Adres do korespondencji/Contact details:

dr hab. ELŻBIETA BRUCHAJZER
e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź, ul. J. Muszyńskiego 1
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA *N*-METYLOFORMAMID

dr n. med. Marcin Rybacki
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.

Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), stężenie bilirubiny.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), stężenie bilirubiny.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: aktywność aminotransferazy asparginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), stężenie bilirubiny.

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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Narzędem krytycznym podczas pracy w narażeniu na *N*-metyloformamid jest wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami do zatrudnienia w narażeniu na *N*-metyloformamid są:

- choroby przebiegające z upośledzeniem funkcji wątroby,
- ciąża.

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.

Wskazane informowanie pracowników o potencjalnym działaniu upośledzającym płodność męską.