

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

# Formamid

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 23 mg/m<sup>3</sup>

NDSch: -

NDSP: -

Sk - substancja wchłania się przez skórę

Ft - substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 21.06.2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSP: 30.06.2008

---

**Słowa kluczowe:** formamid, narażenie zawodowe, NDS.

**Keywords:** formamide, occupational exposure, MAC value.

Formamid jest bezbarwną, bezwoną cieczą o małej lepkości, stosowaną jako rozpuszczalnik przemysłowy, która znalazła zastosowanie w produkcji: barwników, farmaceutyków, pestycydów oraz przy wytwarzaniu włókien akrylowych w pisakach i w markerach. Formamid jest ponadto stosowany także jako dodatek do smarów olejowych, cieczy hydraulicznych oraz środków przeciwołdzeniowych używanych na lotniskach, a także jako środek do zmiękczenia papieru, klejów zwierzęcych oraz rozpuszczalnych w wodzie. Formamid jest też stosowany w badaniach genetycznych oraz jako krioprotektant.

Głównymi drogami narażenia na formamid w warunkach pracy zawodowej są układ oddechowy i skóra.

W badaniach prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych związek ten wykazywał słabe działanie drażniące na skórę oraz oczy i nie wykazywał działania uczulającego.

Dwutygodniowe narażenie szczurów drogą inhalacyjną na formamid o stężeniu 920 mg/m<sup>3</sup> spowodowało zmniejszenie liczby płytek krwi oraz limfocytów we krwi. Związek o stężeniu 2760 mg/m<sup>3</sup> spowodował dodatkowo spadek przyrostu masy ciała, jak również mikroskopowe zmiany w nerkach (nekrozy nabłonka kanalików nerkowych).

---

\* Wartość NDS formamidu jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania wielkości stężenia formamidu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2008, nr 1(55), 27–34.

Na podstawie wyników trzymiesięcznych badań na szczurach wykazano, że formamid może być wchłaniany przez skórę w ilości wystarczającej do pojawienia się objawów toksyczności ogólnej. Formamid podawany na skórę w dawce 300 lub 1000 mg/kg pod opatrunek powodował policycytemię, natomiast po dawce 3000 mg/kg obserwowano u zwierząt osłabienie oraz zmianę masy narządów wewnętrznych.

W badaniach dotyczących toksyczności reprodukcyjnej formamidu po narażeniu przewlekłym myszy zaobserwowano spadek płodności i wielkości miotu w pokoleniach F<sub>0</sub> i F<sub>1</sub>. Pokolenie F<sub>1</sub> wykazywało dodatkowo spadek masy ciała, wydłużenie okresu ciąży, zmniejszenie względnej masy jajników oraz tendencję do wydłużania czasu spoczynkowego między rujami. Toksyczność reprodukcyjna była obserwowana po narażeniu na związek o stężeniu wynoszącym 750 ppm w obydwóch generacjach (195 mg/kg/dzień dla pokolenia F<sub>0</sub> oraz 190 mg/kg/dzień dla pokolenia F<sub>1</sub>). W badaniu tym formamid był podawany z wodą do picia.

Na podstawie wyników badań doświadczalnych na zwierzętach stwierdzono, że formamid ma właściwości embriotoksyczne oraz teratogenne po podaniu go drogą dermalną, pokarmową oraz dootrzewnowo. W badaniach tych zaobserwowano resorpcję lub śmierć zarodków, jak również wady rozwojowe i spadek masy ciała płodów. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej w badaniach na szczurach ustalono na poziomie 50 mg/kg/dzień, a wartość LOAEL na poziomie 100 mg/kg/dzień (na podstawie spadku masy ciała). W badaniach na królikach po dawce formamidu 140 mg/kg/dzień obserwowano zmniejszenie średniej liczby żywych płodów w miocie oraz masy płodów na miot. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej ustalono na poziomie 70 mg/kg/dzień.

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) formamidu. W USA (ACGIH), Belgii, Norwegii oraz w Szwajcarii ustalono wartość normatywu higienicznego na poziomie 18 mg/m<sup>3</sup>. Oznakowanie „skin” dla tego związku przyjęto w: USA (ACGIH, NIOSH), Niemczech, Finlandii oraz w Belgii.

Za podstawę do wyliczenia wartości NDS formamidu przyjęto 14-dniowy eksperyment na szczurach narażanych drogą oddechową. Za skutek krytyczny przyjęto zmniejszoną liczbę płytek krwi i limfocytów we krwi oraz uszkodzenie nerek. Za wartość NOAEL formamidu przyjęto stężenie 184 mg/m<sup>3</sup>. Zaproponowano wartość NDS formamidu na poziomie 23 mg/m<sup>3</sup>.

Jednocześnie zaproponowano oznakowanie formamidu w wykazie NDS literami „Sk (substancja wchłaniana przez skórę) na podstawie kryteriów zaproponowanych przez *Fiserovą-Bergerową* i in. (1990), jak również wyników badania 3-miesięcznego oraz 2-tygodniowego na szczurach.

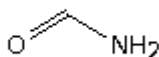
Ze względu na fakt, że formamid rozpatruje się jako działający szkodliwie na funkcje rozrodcze człowieka (może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki) zaleca się oznakowanie substancji w wykazie literami „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka substancji (ACGIH 2006; HSDB 2006; ICSC 2007; Sax's... 2004; ESIS 2007; RTECS 2006):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna
- numer CAS

formamid  
75-12-7

- numer RTECS	LQ0525000
- numer indeksowy	616-052-00-8
- numer WE	200-842-0
- synonimy:	amid kwasu mrówkowego, amid kwasu metanowego i metanoamid.

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008, 1–1355 ze zm.) formamid został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny: Repr. Kat. 2, R61, co oznacza: Repr. Kat. 2. – produkt, który rozpatruje się jako działający szkodliwie na funkcje rozrodcze człowieka oraz R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.

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

**Tabela 1.**

**Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenia**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
616-052-00-8	formamide	200-842-0	75-12-7	Repr. 1B	H360D (***)	GHS08 Dgr	H360D (***)		

Wyjaśnienia:

- Repr. 1B, działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1B.
- H360D, może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.
- GHS08: symbol.



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

## Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne formamidu (ACGIH 2006; HSDB 2006; ICSC 2007; Sax's... 2004):

– postać, wygląd i zapach	bezbarwna, bezwonna, higroskopijna ciecz o małej lepkości
– masa cząsteczkowa	45,04
– temperatura topnienia	2,5 °C
– temperatura wrzenia	210 °C
– prężność par	2Pa (w temp. 20 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	1,56
– gęstość	1,13 g/cm <sup>3</sup> (w temp. 20 °C)
– rozpuszczalność w wodzie	1,0 · 10 <sup>6</sup> mg/l (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszczalny w alkoholu i acetonie, słabo rozpuszczalny w eterze i benzenie
– temperatura zapłonu	154,44 °C (metoda tygła otwartego)
– temperatura samozapłonu	> 500 °C
– współczynnik podziału oktanol-woda jako log Pow	log Pow= -1,51
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C, 1013 hPa)	1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,543 ppm i 1 ppm ≈ 1,84 mg/m <sup>3</sup> .

## Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Formamid jest produkowany na dużą skalę z tlenku węgla i amoniaku w warunkach wysokiego ciśnienia i wysokiej temperatury. Innym sposobem otrzymywania tego związku jest reakcja między mrówczanem etylu oraz amoniakiem (HSDB 2006).

Formamid jest znaczącym produktem pośrednim w przemyśle chemicznym używanym do produkcji związków heterocyklicznych, farmaceutyków i pestycydów, w tym środków ochrony roślin. Stosowany jest do produkcji kwasu mrówkowego oraz estrów kwasu mrówkowego, kwasu cyjanowodorowego, kwasu cyjanowego, teofiliny, pirymidyny, imidazolu, triazoli, witamin oraz barwników. W przemyśle farmaceutycznym formamid jest używany w procesie krystalizacji leków (np. penicyliny, dihydrostreptomycyny oraz cymetydyny). Formamidu używa się także jako rozpuszczalnika przemysłowego. Stosowany jest również przy produkcji i obróbce tworzyw sztucznych jako rozpuszczalnik jonizujący, do usuwania powłok z przewodników miedzianych, w produkcji akrylonitrylowych kopolimerów, w wykończeniu antystatycznym tworzyw sztucznych i tworzeniu przewodzących powłok na cząsteczkach z tworzywa sztucznego. Formamid jest stosowany w pisakach i markerach oraz przy wytwarzaniu włókien akrylowych, a ponadto jako środek do zmiękczenia papieru oraz klejów zwierzęcych i rozpuszczalnych w wodzie. Związek ten jest stosowany jako dodatek do smarów olejowych, cieczy hydraulicznych oraz środków przeciwblo-dzeniowych stosowanych na lotniskach, a także w badaniach genetycznych jako kontrola negatywna oraz rozpuszczalnik w teście Ames (HSDB 2006; ACGIH 2006; CHEMINFO 2006). Związek ten jest stosowany również jako czynnik denaturujący kwasy nukleinowe przy elektrofo-rezie oraz hybrydyzacji (Sigma-Aldrich 2007), a także jako krioprotektant (Fahy i in. 2004; Courbiere i in. 2005).

Narażenie na formamid następuje drogą oddechową oraz dermalną. Według danych zebranych przez NIOSH w latach 1981-1983 w USA 2 724 pracowników (w tym 556 kobiet) było potencjalnie narażonych na ten związek (HSDB 2006; CDC 2007). Produkcja formamidu w USA w 1972 oraz w 1975 r. wynosiła 0,454 t (HSDB 2006). BASF, jeden z głównych producentów formamidu, wyprodukował w 2002 r., podobnie jak w 2001 r., 100 000 t tego związku (BASF 2003).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych na temat toksyczności ostrej i przedłużonej formamidu na ludzi.

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych na temat toksyczności przewlekłej formamidu na ludzi.

### Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych na temat badań epidemiologicznych nad formamidem.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i przedłużona

Formamid podawany *per os* wykazuje małą toksyczność. Wartość LD<sub>50</sub> dla szczurów wynosi w przybliżeniu 6000 mg/kg. Wartość LD<sub>50</sub> dla formamidu podawanego szczurom dootrzewnowo wynosi 5600 mg/kg. Testy wykonane na szczurach wskazują na brak toksyczności ostrej po narażeniu drogą dermalną. Wartość LD<sub>50</sub> po naskórnym podawaniu formamidu wynosi 13 500 mg/kg, natomiast podskórnym – 4000 mg/kg (Ethyl... 1990; ChemIDplus... 2006). Po narażeniu szczurów drogą inhalacyjną formamid również wykazuje małą toksyczność – wartość LC<sub>50</sub> wynosi ponad 7180 mg/m<sup>3</sup> (ChemIDplus... 2006).

Wartość LD<sub>50</sub> formamidu dla myszy po podaniu *per os* wynosi 3150 mg/kg oraz 2450 mg/kg po podaniu dootrzewnowym (Ethyl... 1990; Sax's... 2004).

Wartość LD<sub>50</sub> formamidu po naniesieniu na skórę królików wynosiła 6000 mg/kg, co wskazuje na brak toksyczności ostrej po podaniu na skórę (Czajkowska 1981). Według danych zawartych w bazie ChemIDplus Advanced (2006) wartość LD<sub>50</sub> po dermalnym podaniu związku jest jeszcze większa i wynosi 17 000 mg/kg. Wartość LD<sub>50</sub> dla formamidu podawanego dootrzewnowo u świnek morskich wynosi 1250 mg/kg (Ethyl... 1990).

Dane dotyczące dawek medialnych i stężeń śmiertelnych formamidu zamieszczono w tabeli 2.

**Tabela 2.****Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych formamidu**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Dawka LD <sub>50</sub> lub LC <sub>50</sub>	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna	> 7180 mg/m <sup>3</sup>	ChemIDplus 2006
Szczur	dermalna	13 500 mg/kg (LD)	Ethyl... 1990; ChemIDplus 2006
Szczur	podskórna	4000 mg/kg	Ethyl... 1990; ChemIDplus 2006
Szczur	doustna	6000 mg/kg	Ethyl... 1990; ChemIDplus 2006
Szczur	dootrzewnowa	5600 mg/kg	Ethyl... 1990; ChemIDplus 2006
Mysz	doustna	3150 mg/kg	Ethyl... 1990; Sax`s... 2004
Mysz	dootrzewnowa	2450 mg/kg	Ethyl... 1990; Sax`s... 2004
Królik	dermalna	17 000 mg/kg	ChemIDplus 2006
Królik	dermalna	6000 mg/kg (LD)	Czajkowska 1981
Świnka morska	dootrzewnowa	1250 mg/kg	Ethyl... 1990

Badania działania drażniącego formamidu na oczy królików wykazały łagodne i tymczasowe podrażnienie (Carpenter 1946). W 24-godzinnym teście przeprowadzonym na królikach stwierdzono 4. stopień uszkodzenia oka w 10-stopniowej skali (ze zwróceniem szczególnej uwagi na zmiany patologiczne rogówki). W skali tej stopień 10. oznacza poważne uszkodzenie oczu (Grant 1986).

Nie wykazano działania alergizującego formamidu na świnki morskie. U zwierząt tych występowało niewielkie odwracalne podrażnienie (DuPont 1970a). Nie stwierdzono działania toksycznego formamidu na szczury po pojedynczym 6-godzinnym narażeniu inhalacyjnym na formamid o stężeniu prawie 7180 mg/m<sup>3</sup> (3900 ppm), (DuPont 1970b). Natomiast 4-godzinne narażenie na formamid o stężeniu 21 000 mg/m<sup>3</sup> spowodowało padnięcie jednego, spośród 6 szczurów, po 11 dniach od narażenia. Objawy działania toksycznego obejmowały: zmniejszenie aktywności ruchowej, zgarbioną postawę ciała, wysięk z nosa i oczu, biegunkę oraz spadek masy ciała. Objawy te były widoczne po narażeniu na formamid o stężeniach: 2000; 5100; 14 000; 19 000 oraz 21 000 mg/m<sup>3</sup> (DuPont 1987).

**Toksyczność podprzewlekła i przewlekła**

Nie stwierdzono działania toksycznego formamidu na podstawie wyników badania, któremu poddano szczury narażane na związek o stężeniu blisko 184 mg/m<sup>3</sup> drogą inhalacyjną 6 h dziennie przez 14 dni (tab. 3.). W badaniu patologicznym nie wykryto cech uszkodzenia narządów wewnętrznych. U szczurów narażonych na formamid o stężeniu 2760 mg/m<sup>3</sup> wykazano spadek przyrostu masy ciała oraz mikroskopowe zmiany w nerkach (nekrozy nabłonka kanalików nerkowych). Zaobserwowano również nieistotny statystycznie wzrost masy nerek. U szczurów narażanych na formamid o stężeniu 920 lub 2760 mg/m<sup>3</sup> obserwowano spadek liczby płytek oraz limfocytów we krwi – zmiany tej nie uznano za jednoznacznie istotną biologicznie (Warheit i in. 1989; ACGIH 2006).

Sześciu szczurom podawano formamid w paszy w ilości 1500 mg/kg przez 14 dni: padły 4 osobniki do 10. dnia, a 2 inne padły w ciągu dwóch dni po 10. dniu testu. Wszystkie szczury wykazywały znaczący spadek masy ciała w trakcie trwania doświadczenia. Na podstawie

wyników badania histopatologicznego narządów wewnętrznych narażanych zwierząt wykazano zmiany charakterystyczne dla zapalenia żołądka i jelit oraz niedożywienie (DuPont 1970a).

**Tabela 3.**

**Zestawienie wartości NOAEL oraz LOAEL formamidu dla toksyczności ogólnej**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna	≈ 184 m/m <sup>3</sup> (6 h/dzień przez 14 dni)	920 mg/m <sup>3</sup>	zmniejszona liczba płytek krwi oraz limfocytów	<i>Warheit</i> i in. 1989
Mysz	<i>per os</i>	F <sub>0</sub> – 195 mg/kg/dzień (750 ppm)		–	<i>Fail</i> i in. 1998
		F <sub>1</sub> – 87 mg/kg/dzień (350 ppm)	F <sub>1</sub> – 190 mg/kg/dzień (750 ppm)	zmniejszenie masy ciała	
Szczur	zglębniakiem do żołądka	100 mg/kg/dzień	200 mg/kg/dzień	poważna redukcja masy ciała i przyrostu masy ciała matek	<i>George</i> i in. 2000
Królik	zglębniakiem do żołądka	70 mg/kg/dzień	140 mg/kg/dzień	poważna redukcja masy ciała oraz przyrostu masy ciała matek, zmniejszenie spożycia paszy, redukcja ilości lub całkowity brak kału, wzrost częstości przedwczesnych porodów, zwiększona liczba zwierząt (matek), które padły	<i>George</i> i in. 2002

W celu ustalenia poziomu dawki formamidu dla toksyczności rozwojowej u szczurów wykonano badania przesiewowe. W badaniach tych szczurom szczepu CD podawano zglębniakiem formamid w dawkach: 0; 62; 125; 250; 500 lub 1000 ml/kg m.c. dziennie między 6. a 19. dniem ciąży. Formamid wykazywał właściwości toksyczne dla ciężarnych samic po dawkach równych lub większych od 250 mg/kg/dzień. Obserwowano u zwierząt: zmniejszenie spożycia wody i paszy, spadek masy ciała oraz przyrostu masy ciała (*George* i in. 2000).

Przeprowadzono badania na 10 szczurach rasy Wistar (po 5 zwierząt obu płci), którym formamid w dawkach: 0; 100; 300; 1000 lub 3000 mg/kg nakładano w ciągu 2 tygodni na skórę pod opatrunek zamknięty raz dziennie przez 5 dni w tygodniu. Oceniano masę ciała zwierząt i spożycie paszy oraz wykonywano badanie morfologiczne krwi. Po największej dawce formamidu obserwowano wzrost liczby retikulocytów we krwi (BASF 1983).

W trzymiesięcznym badaniu na szczurach formamid podawano 5 dni w tygodniu w dawkach: 30; 100; 300 i 3000 mg/kg pod opatrunek półzamknięty na skórę 6 h dziennie. U zwierząt otrzymujących dawkę 3000 mg/kg formamid obserwowano działanie ogólnotoksyczne związku w postaci m.in. zmiany masy narządów. U szczurów, którym podawano formamid w dawce od 300 do 1000 mg/kg, wystąpiła we krwi policytomia. Na podstawie wyników badań wykazano, że formamid może być wchłaniany przez skórę w ilości wystarczającej do pojawienia się objawów tok-

syczności ogólnej, mimo że związek ten nie wykazuje ostrej toksyczności na drodze dermalnej, a dawka skuteczna jest względnie duża (BASF 1985; 1988).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Formamid powodował mutacje chromosomowe w ziarnach jęczmienia i *Plurodeles waltlii*, jednakże związek ten jest nieaktywny w obecnie stosowanych próbach na mutagenność i jest polecany jako jeden z rozpuszczalników używanych do testu Amesa (*Salmonella*) oraz testu na komórkach chomika chińskiego V79 (Abbondandolo i in. 1980; Argus i in. 1966; Maron i in. 1981; Nicoloff 1976).

Badano działanie formamidu o stężeniach: 0,033; 0,1; 0,33; 1 i 3,3 oraz dawki 10 mg/płytkę na 5 szczepach *Salmonella* Typhimurium (TA1535, TA1537, TA97, TA98 oraz TA100) w obecności frakcji metabolicznej z wątroby szczura lub chomika, jak również bez frakcji metabolicznej. Wynik testów był negatywny. Największe nieefektywne stężenie dla każdego szczepu wynosiło 10 mg/płytkę. Badania te zostały przeprowadzone zgodnie ze standardowym protokołem zatwierdzonym przez National Toxicology Program (Mortelmans i in. 1986).

### Działanie rakotwórcze

#### *Działanie rakotwórcze na ludzi*

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego formamidu na ludzi.

#### *Działanie rakotwórcze na zwierzęta*

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego formamidu na zwierzęta.

### Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Samicom szczurów szczepu CD(R) Sprague-Dawley podawano zgłębnikiem formamid w dawkach: 50; 100 i 200 mg/kg dziennie między 6. a 19. dniem ciąży. U narażanych samic oceniano wystąpienie objawów klinicznych narażenia, ilość przyjmowanej wody i paszy oraz monitorowano masę ciała. W 20. dniu ciąży wykonano sekcję narażanych zwierząt. Badano masę ciała matek, masę wątroby oraz ciężarnej macicy, jak również liczbę ciałek żółtych. Zarejestrowano liczbę resorpcji zarodków, martwych oraz żywych płodów ciężarnej macicy. Wszystkie żywe płody były ważone oraz badane pod kątem wrodzonych wad kośćca i narządów wewnętrznych. Ciążę stwierdzono u 88 ÷ 92% samic na grupę. Nie zanotowano żadnego padnięcia ciężarnej samicy oraz objawów klinicznych narażenia zależnych od wielkości dawki formamidu. Wykazano spadek masy ciała ciężarnych samic otrzymujących formamid w dawce 200 mg/kg/dzień w 18., 19. i 20. dniu ciąży. Redukcja przyrostu masy ciała poszczególnych samic również była widoczna po dawce 200 mg/kg/dzień między



6. a 9. dniem ciąży, między 15. a 18. dniem, w trakcie całego okresu podawania formamidu (między 6. a 19. dniem) oraz w trakcie całego okresu ciąży (między zerowym a 20. dniem ciąży). Nie odnotowano istotnych różnic w dobowym spożyciu paszy i wody między zwierzętami z grupy kontrolnej a zwierzętami z grup narażanych. Masa wątroby samic (względna i bezwzględna) również nie uległa zmianie. Masy ciężarnych macic wykazywały znaczącą tendencję spadkową w zależności od wielkości dawki (100; 94 oraz 87% masy kontrolnej odpowiednio po dawkach: 50; 100 lub 200 mg/kg/dzień), a redukcja ta była znaczna po narażeniu zwierząt na dawkę 200 mg/kg/dzień. Według autorów obserwacje te pozwalają przypuszczać, że spadek przyrostu masy ciała ciężarnych samic był spowodowany spadkiem masy ciężarnej macicy, dlatego też uznano, że przyrost masy ciała samic w czasie ciąży był w normie. Można stwierdzić, że niewielkie objawy toksyczności u samic (spadek masy ciężarnej macicy) obserwowano po dawce formamidu wynoszącej 200 mg/kg/dzień. Wartość NOAEL dla ciężarnych samic ustalono na poziomie 100 mg/kg/dzień, natomiast wartość LOAEL na poziomie 200 mg/kg/dzień (George i in. 2000).

W badaniu na samicach królików rasy New Zealand formamid w dawkach: 35; 70 lub 140 mg/kg/dzień podawano zgłębnikiem między 6. a 29. dniem ciąży. Badania zostały przeprowadzone dwukrotnie. W każdej grupie narażonej na określoną dawkę formamidu było 24 naturalnie skojarzonych samic królików. U narażanych samic oceniano wystąpienie objawów klinicznych narażenia, ilość przyjmowanej wody i paszy oraz monitorowano masę ciała. W 30. dniu ciąży oceniono kondycję ciężarnych królików, masę ciała oraz wykonano sekcję i zbadano masę wątroby, masę ciężarnej macicy oraz liczbę ciałek żółtych. Zarejestrowano liczbę resorpcji zarodków, jak również liczbę martwych oraz żywych płodów. Wszystkie żywe płody były ważone oraz badane pod kątem wrodzonych wad kośćca i narządów wewnętrznych. Ciąża była stwierdzona u 88 ÷ 92% samic na grupę. Zaobserwowano padnięcie jednej ciężarnej samicy w grupie narażonej na dawkę 35 mg/kg/dzień formamidu oraz czterech ciężarnych samic w grupie otrzymującej dawkę 140 mg/kg/dzień. Kliniczne objawy związane z narażeniem na formamid były niewielkie. Spadek ilości lub całkowity brak kału obserwowano u zwierząt otrzymujących formamid w dawce 140 mg/kg/dzień (2 ÷ 13 zwierząt na dzień), co było prawdopodobnie związane z mniejszym spożyciem paszy. W grupie otrzymującej związek w dawce 140 mg/kg/dzień odnotowano znaczący spadek masy ciała samic w 21., 24. oraz 27. dniu ciąży, natomiast spadek przyrostu masy ciała między 12. a 15., 18. a 21. oraz 21. a 24. dniem ciąży. W grupie otrzymującej związek w dawce 35 mg/kg/dzień spadek przyrostu masy ciała ciężarnych samic nastąpił między 18. a 21. dniem. Względna ilość przyjmowanego pożywienia w grupie otrzymującej formamid w dawce 140 mg/kg/dzień wykazywała tendencję spadkową w trakcie większej części trwania doświadczenia, a między 12. a 24. dniem stanowiła 34 ÷ 59% ilości spożywanej paszy w grupie kontrolnej. Masa wątroby matek (względna i bezwzględna) utrzymywała się na tym samym poziomie we wszystkich grupach. Masa ciężarnych macic wykazywała tendencję spadkową w zależności od dawki i wynosiła 71% masy ciężarnych macic zwierząt z grupy kontrolnej po narażeniu na dawkę 140 mg/kg/dzień. Podsumowując, zwiększona liczba padnięć ciężarnych samic i inne objawy działania toksycznego formamidu zostały odnotowane po dawce 140 mg/kg/dzień. Wartość NOAEL dla ciężarnych samic ustalono na poziomie 70 mg/kg/dzień (George i in. 2002).

Toksyczność reprodukcyjna formamidu po narażeniu przewlekłym na myszy szczepu CD-1 (Swiss) oszacowano metodą RACB (*reproductive assessment by continuous breeding protocols*). Formamid podawano samicom i samcom wraz z wodą do picia o stężeniach: 0; 100; 350 oraz 750 ppm. Oszacowane narażenie na formamid dla pokolenia F<sub>0</sub> wynosiło: 24; 80 oraz 195 mg/kg/dzień odpowiednio po narażeniu na formamid o stężeniach: 100; 350 oraz 750 ppm.

Natomiast oszacowane narażenie dla pokolenia F<sub>1</sub> wynosiło odpowiednio 26 lub 87 oraz 190 mg/kg/dzień. U zwierząt w pokoleniu F<sub>0</sub> nie wykryto: zmian histopatologicznych wątroby, nerek czy układu rozrodczego. Zaobserwowano natomiast oznaki toksyczności reprodukcyjnej po dawce około 195 mg/kg/dzień (750 ppm) formamidu, która obejmowała spadek płodności i wielkości miotu. Formamid nie miał wpływu na postnatalny rozwój pokolenia F<sub>1</sub>. Samice pokolenia F<sub>1</sub> po dawce około 190 mg/kg/dzień (750 ppm) wykazywały: spadek masy ciała, wydłużenie okresu ciąży, zmniejszenie względnej masy jajników oraz tendencje do wydłużania czasu spoczynkowego między rujami. W pokoleniu F<sub>2</sub> zaobserwowano zmniejszenie wielkości miotu. Wartość NOAEL dla toksyczności ogólnej w pokoleniu F<sub>0</sub> wynosiła 195 mg/kg/dzień (750 ppm), natomiast w pokoleniu F<sub>1</sub> – 87 mg/kg/dzień (350 ppm). Wartości te ustalono na podstawie spadku masy ciała. Toksyczność reprodukcyjną formamidu obserwowano po dawce 750 ppm związku w obu generacjach – 195 mg/kg/dzień w pokoleniu F<sub>0</sub> oraz 190 mg/kg/dzień w pokoleniu F<sub>1</sub> (NTP 1992; *Fail* i in. 1998).

Podanie dootrzewnowe formamidu w dawce 5,7 g/kg masy ciała w badaniach na szczurach spowodowało przerwanie spermatogenezy (*Fail* i in. 1998).

W tabeli 4. przedstawiono zestawienie wartości NOAEL oraz LOAEL dla toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej formamidu, natomiast w tabeli 5. – skutki działania toksycznego formamidu na ciężarne samice.

**Tabela 4.**

**Zestawienie wartości NOAEL oraz LOAEL toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej formamidu**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LOAEL	Wartość NOAEL	Skutki	Piśmiennictwo
Mysz	<i>per os</i>	F <sub>0</sub> – 195 mg/kg/dzień (750 ppm)	F <sub>0</sub> – 80 mg/kg/dzień (350 ppm)	spadek płodności i wielkości miotu	<i>Fail</i> i in. 1998
Mysz	<i>per os</i>	F <sub>1</sub> – 190 mg/kg/dzień (750 ppm)	F <sub>1</sub> – 87 mg/kg/dzień (350 ppm)	wydłużenie okresu ciąży, zmniejszenie względnej masy jajników oraz tendencja do wydłużania czasu spoczynkowego między rujami, zmniejszenie wielkości miotu	<i>Fail</i> i in. 1998
Królik	<i>per os</i>	–	22 mg/kg	–	<i>Merkle</i> i in. 1980
Szczur	zgłębnikiem do żołądka	100 mg/kg/dzień	50 mg/kg/dzień	redukcja masy ciała płodów	<i>George</i> i in. 2000
Królik	zgłębnikiem do żołądka	140 mg/kg/dzień	70 mg/kg/dzień	zmniejszenie średniej liczby żywych płodów w miocie oraz masy płodów	<i>George</i> i in. 2002
Szczur	dermalna	600 mg/kg	–	niewielka embriotoksyczność i teratogenność	<i>Stula, Krauss</i> 1977

Tabela 5.

## Działanie toksyczne formamidu u ciężarnych samic

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawka	Droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	jednorazowo	> 17000 mg/kg	dermalna	padnięcie zwierząt	<i>Stula, Krauss</i> 1977
Królik	między 6. a 18. dniem ciąży	226 mg/kg/dzień 79 mg/kg/dzień	z głębnikiem do żołądka	padnięcie 10 z 12 osobników spadek masy ciała	<i>Merkle, Zellor</i> 1980
Szczur	między 6. a 19. dniem ciąży	200 mg/kg/dzień => 250 mg/kg/dzień	z głębnikiem do żołądka	poważna redukcja masy ciała oraz przyrostu masy ciała ciężarnych samic zwiększenie częstości występowania cech działania toksycznego, zmniejszenie spożycia paszy i wody, spadek masy ciała oraz przyrostu masy ciężarnych samic	<i>George i in.</i> 2000
Królik	między 6. a 29. dniem ciąży	140 mg/kg/dzień	z głębnikiem do żołądka	poważna redukcja masy ciała oraz przyrostu masy ciała ciężarnych samic, zmniejszenie spożycia paszy, redukcja ilości lub całkowity brak kału, wzrost częstości przedwczesnych porodów, zwiększona liczba padnięć ciężarnych samic	<i>George i in.</i> 2002
Mysz	narażenie przewlekłe	F <sub>0</sub> – 195 mg/kg/dzień (750 ppm)	<i>per os</i>	zmniejszenie płodności i wielkości miotu	<i>Fail i in.</i> 1998
Mysz	narażenie przewlekłe	F <sub>1</sub> – 190 mg/kg/dzień (750 ppm)	<i>per os</i>	zmniejszenie masy ciała, wydłużenie okresu ciąży, zmniejszenie względnej masy jajników oraz tendencje do wydłużania czasu spoczynkowego między rujami, zmniejszenie wielkości miotu	<i>Fail i in.</i> 1998

Resorpcję 36% zarodków spowodowało podanie szczurom 1 ml formamidu dootrzewnowo między 11. a 16. dniem ciąży. Wśród płodów, które nie uległy resorpcji, 46% miało wady rozwojowe w postaci rozszczepienia podniebienia (*Thiersch* 1971).

Podanie dawki 220 mg/kg formamidu dootrzewnowo między 6. a 15. dniem po zapłodnieniu myszy szczepu NMRI spowodowało zniszczenie 27% płodów oraz wady rozwojowe u 25% osobników (*Gleich* 1974).

Na podstawie wyników badań wykonanych w laboratoriach DuPont wykazano, że przybliżona dawka śmiertelna dla ciężarnych szczurów po narażeniu dermalnym wynosiła powyżej 17 000 mg/kg (formamid наносono na ogolone grzbieity szczurów). Dawka 600 mg/kg DMF po narażeniu dermalnym nie powodowała żadnych skutków u szczurów, podczas gdy słaba odpowiedź następowa-

ła w przypadku formamidu. Podawanie formamidu dwukrotnie w 12. i 13. dniu ciąży powodowało niewielką embriotoksyczność oraz niewielką teratogenność (*Stula, Krauss 1977*).

Zniszczenie połowy zarodków oraz wady rozwojowe u osobników, które przetrwały narażenie, zostało spowodowane 0,1 ml roztworu formamidu w dawce równej 1/4 LD<sub>50</sub> nakropłonego na skórę myszy w 1. lub 2. dniu embriogenezy (*Marzulli, Maibach 1991*). Po dwukrotnej aplikacji 0,076 ml formamidu na skórę myszy obserwowano zniszczenie 61% płodów oraz wady rozwojowe u 36% osobników (*Gleich 1974*).

Dawka formamidu 2000 mg/kg podawana *per os* w 7. dniu ciąży spowodowała resorpcję połowy szczurzych zarodków, a 26% płodów, które przeżyły, miało wady rozwojowe. Trzydniowa aplikacja formamidu w tej samej dawce po 7. dniu ciąży spowodowała zniszczenie całego miotu (*Thiersch 1962*).

Formamid w dawkach: 23; 79 lub 226 mg/kg podawano zgłębnikiem do żołądka królikom jako roztwór wodny między 6. a 18. dniem po zapłodnieniu. Związek ten wykazywał działanie embriotoksyczne oraz w niewielkim stopniu teratogenne po dawce 79 mg/kg. Dawka ta nie była dla ciężarnych królików toksyczna. Wartość NOAEL w badaniach toksyczności rozwojowej u królików ustalono na poziomie 23 mg/kg (*Merkle, Zeller 1980*).

We wspomnianym wcześniej badaniu *George i in. (2000)* na szczurach, którym formamid podawano zgłębnikiem do żołądka w dawkach: 50; 100 lub 200 mg/kg/dzień między 6. a 19. dniem ciąży, narażenie nie miało wpływu na śmiertelność prenatalną (resorpcję oraz późne zniszczenie płodów), liczebność miotu oraz procent samców w miocie. Średnia masa płodów wykazywała znaczącą tendencję spadkową (98; 93 lub 85% masy kontrolnej, odpowiednio po dawkach: 50; 100 lub 200 mg/kg/dzień) przy znacznej redukcji dla narażenia równego lub narażenia powyżej 100 mg/kg/dzień. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w występowaniu wad morfologicznych u płodów. Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej ustalono na poziomie 50 mg/kg/dzień, a wartość LOAEL na poziomie 100 mg/kg/dzień (*George i in. 2000*).

Na podstawie dostępnych wyników badań na zwierzętach można stwierdzić, że formamid ma właściwości embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływa na rozrodczość.

W tabeli 6. przedstawiono działanie embriotoksyczne i teratogenne formamidu.

**Tabela 6.**

**Działanie embriotoksyczne i teratogenne formamidu**

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawka	Droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	między 11. a 16. dniem ciąży	1 ml	dootrzewnowo	resorpcja 36% zarodków; 46% wady rozwojowe	<i>Thiersch 1971</i>
Mysz	między 6. a 15. dniem	220 mg/kg	dootrzewnowo	zniszczenie 27% płodów; 25% wady rozwojowe	<i>Gleich 1974</i>
Szczur	12. i 13. dnia ciąży	600 mg/kg	dermalna	niewielka embriotoksyczność i teratogenność	<i>Stula, Krauss 1977</i>
Mysz	1. lub 2. dnia ciąży	0,1 ml w dawce ¼ LD <sub>50</sub>	dermalna	zniszczenie 50% embrionów; 100% wady rozwojowe	<i>Marzulli, Maibach 1991</i>
	dwukrotna aplikacja	0,076 ml	dermalna	zniszczenie 61% płodów; 36% wady rozwojowe	<i>Gleich 1974</i>

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawka	Droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	7. dzień ciąży	2000 mg/kg	<i>per os</i>	resorpcja 50% zarodków; 26% wady rozwojowe	<i>Thiersh</i> 1962
Szczur	3-dniowa aplikacja po 7. dniu ciąży	2000 mg/kg	<i>per os</i>	zniszczenie całego miotu	<i>Thiersh</i> 1962
Królik	79 mg/kg		<i>per os</i>	embriotoksyczność, wady rozwojowe w niewielkim stopniu	<i>Merkle, Zeller</i> 1980
Szczur	między 6. a 19. dniem ciąży	100 lub 200 mg/kg/dzień	złębnikiem do żołądka	redukcja masy ciała płodów	<i>George i in.</i> 2000

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

W warunkach pracy zawodowej formamid wchłania się do organizmu głównie przez drogi oddechowe w postaci par oraz w postaci ciekłej przez nieuszkodzoną skórę.

Oszacowana przez *Fiserovą-Bergerową* i in. (1990) szybkość wchłaniania formamidu przez skórę, na podstawie właściwości fizykochemicznych związku, wynosi 1,5221 mg/cm<sup>2</sup>/h.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rozmieszczenia formamidu.

### Metabolizm i wydalanie

Wydaje się, że istnieją dowody przemawiające za hydrolizą alifatycznych amidów karboksylowych. Miejscem tej hydrolizy jest prawdopodobnie wątroba, gdzie występują względnie niespecyficzne amidazy. Szybkość hydrolizy wzrasta wraz ze wzrostem masy molekularnej z wyjątkiem acetamidu, który był hydrolizowany wolniej niż formamid (*Industrial...* 1963).

Względny brak skutku drażniącego prostych amidów karboksylowych na skórę i błony śluzowe wskazuje, że hydroliza prawdopodobnie tam nie występuje. W innym przypadku produkowane niskocząsteczkowe kwasy mogłyby spowodować lokalne uszkodzenia (*Industrial...* 1963).

Na podstawie wyników badań na psach opublikowanych w 1898 r. wykazano, że formamid jest metabolizowany do mrówczanu (*Halsey* i in. 1898). Po podaniu drogą pokarmową królikowi 2 ÷ 4 g formamidu 39% tej dawki zostało odzyskane w postaci niezmienionej (*Bray* i in. 1949).

W badaniu na szczurach osobnikom podano drogą pokarmową formamid w dawce od 1,5 do 5 g i w moczu wykryto 27% dawki w postaci niezmienionej (*Bray* i in. 1950).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Na podstawie wyników badań na embrionach kurczaków wykazano, że wpływ na rozrodczość, działanie embriotoksyczne i teratogenne formamidu wynika z jego oddziaływania na mikrotubule

cytoplazmatyczne. Embriony kurczaków inkubowano na pożywce zawierającej formamid o różnych stężeniach. Stężenie 0,25 mola powodowało zablokowanie mitozy w metafazie. Po stężeniu 0,31 mola zaobserwowano całkowitą inhibicję migracji jąder, natomiast po stężeniu 0,43 mola znaczną redukcję ilości mikrotubuli cytoplazmatycznych. Stężenie 0,43 mola formamidu spowodowało całkowity zanik mikrotubuli (Messier 1976).

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie innych danych na temat mechanizmów toksyczności formamidu.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Formamid podany dootrzewnowo myszom w dawkach: 0,75; 0,77; 1,2; 2 lub 3,2 g/kg wydłużył działanie depresyjne na OUN (ośrodkowy układ nerwowy) 100 mg heksobarbitalu, 350 mg aldehydu trójchlorooctowego lub 1,4 g uretanu (Pham-Huu 1972).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia dla toksyczności ogólnej formamidu u zwierząt zebrano w tabelach 3., 7. i 8. (w tab. 3. przedstawiono zestawienie wartości NOAEL oraz LOAEL dla toksyczności ogólnej związku).

**Tabela 7.**

**Zależność dawka-skutek dla toksyczności ogólnej po podaniu formamidu zwierzętom doświadczalnym**

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawka	Droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	5 dni/tydzień przez 2 tygodnie	100; 300; 1000; 3000 mg/kg 3000 mg/kg	dermalna	zmniejszenie masy ciała samic i samców wzrost liczby retikulocytów	BASF 1983
Szczur	6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 3 miesiące	300 ÷ 1000 mg/kg 3000 mg/kg	dermalna	policytemia	BASF 1985; 1988
Szczur	6 h/dzień przez 14 dni	~ 184 mg/m <sup>3</sup>	inhalacyjna	ogólny stan zdrowia słaby, włącznie ze spadkiem masy organów	Warheit i in. 1989
Szczur		920 mg/m <sup>3</sup> lub 2760 mg/m <sup>3</sup>		brak objawów	
Szczur		2760 mg/m <sup>3</sup>		zmniejszona liczba płytek krwi oraz limfocytów spadek przyrostu masy ciała, mikroskopijne zmiany w nerkach (nekrozy nabłonka kanalików nerkowych)	

**Tabela 8.****Zależność dawka-skutek dla toksyczności ogólnej po podaniu formamidu ciężarnym samicom**

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawka	Droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur	między 6. a 19. dniem ciąży	200 mg/kg/dzień  => 250 mg/kg/dzień	z głębnikiem do żołądka	poważna redukcja masy ciała oraz przyrostu masy ciała matek zwiększenie częstości występowania cech działania toksycznego, zmniejszenie spożycia wody i paszy, spadek masy ciała oraz przyrostu masy matek	<i>George i in. 2000</i>

W przypadku podawania formamidu na skórę szczurom dawka od 100 mg/kg wzwyż powodowała spadek masy ciała zwierząt (BASF 1983). Narażenie na dawki od 300 do 1000 mg/kg formamid powodowało polycytemię. Podanie dawki 3000 mg/kg formamidu powodowało zmianę masy narządów oraz wzrost liczby retikulocytów we krwi (BASF 1983; 1985).

Narażenie inhalacyjne szczurów na formamid o stężeniu 920 mg/m<sup>3</sup> spowodowało zmniejszenie liczby płytek oraz limfocytów we krwi. Narażenie na formamid o stężeniu 2760 mg/m<sup>3</sup> spowodowało dodatkowo mikroskopijne zmiany w nerkach (nekrozy nabłonka kanałków nerkowych), (*Warheit i in. 1989*).

Formamid w dawce 140 mg/kg podawany ciężarnym samicom królików przez zgłębnik powodował zmniejszenie spożycia paszy, redukcję ilości lub całkowity brak kału oraz zwiększoną liczbę padnięć ciężarnych samic (*George i in. 2002*). W przypadku ciężarnych szczurów dawka równa bądź większa niż 250 mg/kg spowodowała podobne objawy, czyli spadek spożycia paszy i wody (*George i in. 2000*).

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

#### **Istniejące wartości NDS i DSB**

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) formamidu, w SCOEL są prowadzone prace nad dokumentacją dla formamidu, ale dotychczas nie ustalono proponowanej wartości normatywu higienicznego. Przyjęte normatywy higieniczne formamidu w innych państwach przedstawiono w tabeli 9. W USA (ACGIH) ustalono dla formamidu wartość TWA równą 18 mg/m<sup>3</sup>, natomiast wartość NIOSH równą 15 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH 2007). W Belgii, Norwegii oraz w Szwajcarii przyjęto wartość 18 mg/m<sup>3</sup>, natomiast we Francji 30 mg/m<sup>3</sup> (RTECS 2006). W Holandii przyjęto za normatyw stężenie 16 mg/m<sup>3</sup> (RTECS 2006). Niemcy uznali, że nie ma wystarczających danych do ustalenia normatywu higienicznego dla formamidu i przyjęli jedynie notację skórną (DFG 2005). Oznakowanie o wchłanianiu przez skórę dla tego związku przyjęto także w: USA (ACGIH, NIOSH) w Belgii oraz w Finlandii. Wartość najwyższego do-

puszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ustalona w Rosji wynosi 3 mg/m<sup>3</sup>, w Finlandii 37 mg/m<sup>3</sup>, a w Wielkiej Brytanii 56 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH 2007; RTECS 2006).

W ACGIH uzasadniono przyjętą wartość TWA równą 18 mg/m<sup>3</sup>, porównując formamid do dimetyloformamidu. Według ACGIH z przeprowadzonych badań wynika, że formamid wykazuje nieco mniejszą toksyczność niż dimetyloformamid (TLV Documentation for dimethylformamide), dla którego ustalono wartość TLV–TWA równą 10 ppm (18 mg/m<sup>3</sup>). Przyjęto wartość TLV–TWA formamidu na poziomie 18 mg/m<sup>3</sup> przez analogię z dimetyloformamidem, w celu zminimalizowania potencjalnego zagrożenia podrażnieniem oczu i skóry, wpływem na nerki oraz hepatotoksycznością. Oznakowanie związku „skin” ustalono ze względu na możliwość działania ogólnotoksycznego przy wchłanianiu związku przez skórę (ACGIH 2006).

**Tabela 9.**

**Normatywy higieniczne formamidu w środowisku pracy w różnych państwach** (ACGIH 2007; DzU 2002 r., nr 217, poz. 1833 ze zm. DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769 oraz ze zm. DzU 2007 r., nr 161, poz. 1142; RTECS 2006; DFG 2005)

Państwo/organizacja/ instytucja	Normatyw higieniczny		Uwagi
	wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	
Belgia	18	–	Sk
Finlandia (2005)	19	37	Sk
Francja	30	–	–
Irlandia (2002)	30	45	–
Nowa Zelandia (2001)	18	–	–
Norwegia	18	–	–
Rosja	–	3	–
Szwajcaria	18	–	–
Dania (2002)	18	–	–
Niemcy	–	–	Sk
Wielka Brytania (2005)	37	56	–
Holandia	16	–	–
Szwecja (2005)	20	30	Sk, repro
Polska	–	–	–
USA:			
– ACGIH (1988)	18	—	Sk
– NIOSH	15	–	Sk
– OSHA	–	–	–

Wartość NDS dimetyloformamidu ustalona w Polsce wynosi 10 mg/m<sup>3</sup> zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z 2002 r.

### Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Za podstawę do wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki 14-dniowego eksperymentu na szczurach narażanych drogą oddechową na związek o stężeniach: 184; 920 lub 2760 mg/m<sup>3</sup> 6 h dziennie (Warheit i in. 1989). Za efekt krytyczny przyjęto zmniejszoną liczbę płytek i limfocytów we krwi oraz uszkodzenie nerek. Przyjęto stężenie 184 mg/m<sup>3</sup> formamidu za wartość NOAEL. Przyjmując określone wartości współczynników niepewności, obliczono wartość NDS formamidu:



$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{U_F} = 23 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDS} = \frac{184 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1} = 23 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- $U_F$  – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:
- $A = 2$ , współczynnik związany z różnicami we wrażliwości osobniczej,
- $B = 2$ , współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi,
- $C = 2$ , przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (eksperyment trwał 14 dni),
- $D = 1$ , do obliczeń przyjęto wartość NOAEL,
- $E = 1$ , współczynnik modyfikacyjny.

Autorzy dokumentacji proponują przyjęcie stężenia 23 mg/m<sup>3</sup> formamidu za wartość NDS związku. Jednocześnie zaleca się oznakowanie w wykazie NDS formamidu literami „Sk” (substancja wchłaniana przez skórę). Według metody proponowanej przez *Fiserovą-Bergerową* i in. (1990), która pozwala na ocenę wchłaniania przez skórę na podstawie właściwości fizykochemicznych związku, formamid powinien być sklasyfikowany jako związek potencjalnie wchłaniający się przez skórę. Stosunek wyznaczonego współczynnika przenikania do krytycznej przenikania Fl\*/Fl wynosi 0,01 (*Fiserova-Bergerowa* i in. 1990). Na podstawie wyników badania trzymiesięcznego na szczurach, którym podawano formamid na skórę, wykazano, że związek może być wchłaniany przez skórę w ilości wystarczającej do wystąpienia objawów działania toksycznego. U zwierząt, którym podawano formamid w dawkach 300 ÷ 1000 mg/kg, wystąpiła we krwi policytomia, a po dawce 3000 mg/kg związku obserwowano osłabienie ogólnego stanu zdrowia włącznie ze spadkiem masy narządów wewnętrznych (BASF 1985).

W badaniu dwutygodniowym na szczurach stwierdzono, że dawki formamidu 100 ÷ 3000 mg/kg powodują zmniejszenie masy ciała. Po największej dawce obserwowano wzrost liczby retikulocytów we krwi (BASF 1983).

Zaleca się oznakowanie normatywu w wykazie literami „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód. Nie ma podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) formamidu.

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

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

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarza.

## **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarza.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 ÷ 4 lata.

### **U w a g a**

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

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

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarza.

## **Narządy (układy) krytyczne**

Dostępne piśmiennictwo nie daje podstaw do określenia narządu krytycznego.

## **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Ciąża.

### **U w a g i**

Formamid może powodować zaburzenia rozrodu u kobiet i mężczyzn. Jest substancją działającą toksycznie na płód. W trakcie badań profilaktycznych, w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad dotyczący rozrodczości i poinformować pracowników o możliwym wpływie narażenia na rozrodczość.

Zgodnie z odrębnymi przepisami nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na formamid.

## **PIŚMIENNICTWO**

Abbondandolo A. i in. (1980) The use of organic solvents in mutagenicity testing. *Mutat. Res.* 79(2), 141–150.

ACGIH (2006) Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. FORMAMIDE [komputerowa baza danych].

ACGIH (2007) Guide to occupational exposure values. Cincinnati.

- Argus M.F.* i in. (1966) Studies on the denaturation of biological macromolecules by chemical carcinogens. I. Aggregation, viscosity and optical rotation changes produced in ovalbumin by nitrosamines and other water-soluble carcinogens. *Arzneim-Forsch.* 16(6), 740–746.
- Baselt R.C.* (1988) Biological monitoring methods for industrial chemicals. 2nd ed. Littleton, MA, PSG Publishing Co., Inc. 128 [cyt. za HSDB 2006].
- BASF (2003) Corporation, Form 20-F 2002 – Annual report pursuant to section 13 or 15 (d) of the securities exchange act of 1934 [on-line].
- BASF (1983) Wyandotte Corp. Range finding study, dermal toxicity of formamide in the rat. Summary of results. EPA Document No. 40-8357057, Fiche No. OTS0507216 [cyt. za HSDB 2006].
- BASF (1985) Corp. Subchronic dermal toxicity of formamide. Communication to ACGIH from BASF [cyt. za ACGIH 2006].
- BASF (1988) Unpublished report. Aktiengesellschaft. Subchronic dermal toxicity of formamide [cyt. za *Kennedy* 2001].
- Bray H.G.* i in. (1949) The fate of certain organic acids and amides in the rabbit. 9. Lower aliphatic amides. *Biochem. J.* 45, 467–471.
- Bray H.G.* i in. (1950) *Biochem. J.* 47, 269 [cyt. za IUCLID 2000 on-line].
- Carpenter C.P., Smyth Jr. H.F.* (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthal.* 29, 1363–1372.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2007) [on-line <http://www.cdc.gov/noes/noes4/84454sco.html>].
- ChemIDplus (1997) Specialized Information Services, National Library of Medicine (2006), on-line. *Environ. Health Perspec. Suppl.* vol. 105, number S1.
- CHEMINFO (2006) [komputerowa baza danych].
- Courbiere B.* i in. (2005) Follicular viability and histological assesment after cryopreservation of whole sheep ovaries with vascular pedicle by vitrification. *Fertility and Sterility.* 84, 1065–1071, suppl. 2.
- Czajkowska T.* (1981) Porównawcza ocena wchłaniania związków toksycznych przez skórę królików i szczurów. *Przeł. Lek.* 38, 659–662.
- DFG (2005) List of MAK and BAT Values.
- E.I. duPont de Nemours and Co. [W:] Formamide Information Bulletin No. A-55623. DuPont, Wilmington, DE (1970a) [cyt. za ACGIH 2006].
- E.I. duPont de Nemours and Co. [W:] Formamide Information Bulletin No. A-55623. DuPont, Wilmington, DE (1970b) [cyt. za *Warheit* i in. 1989].
- E.I. duPont de Nemours and Co. [W:] Haskell Laboratories: Inhalation approximate lethal concentration of form amide (sanitized). EPA/OTS 86-880000120S. NTIS/OTS0514010. Date produced: Dec. 18 (1987) [cyt. za CHEMINFO 2006].
- ESIS, European Chemical Substances Information System (2007) [on-line].
- Ethyl browning's toxicity and metabolism of industrial solvents (1990) 2nd ed. Vol. II. Nitrogen and phosphorus solvents. Amsterdam-New, Elsevier.
- Fahy G.M.* i in. (2004) Cryopreservation of organs by vitrification: perspectives and recent advances. *Cryobiology* 48, 157–178.
- Fail P.A.* i in. (1998) Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reproductive Toxicology* 12, 317–332.
- Fiserova-Bergerova V., Thomas P.J. Droz P.O.* (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals. Criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635.
- George J.D.* i in. (2002) Evaluation of the developmental toxicity of formamide in New Zealand white rabbits. *Toxicol. Scien.* 69, 165–174.
- George J.D.* i in. (2000) Evaluation of the developmental toxicity of formamide in Sprague-Dawley (CD) Rats. *Toxicol. Scien.* 57, 284–291.

- Gleich J.* (1974) Influence of simple acid amides on fetal development of mice. *Naunyl-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 282(Suppl.).
- Grant W.M.* (2006) *Toxicology of the eye*. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher 1036 [cyt. za HSDB 2006].
- Halsey J.T.* i in. (1898) *Über die Vorstufen des Harnstoffs*. Hoppe-Seyler's. *Z. Physiol. Chem.* 25, 325–336 [cyt. za Ethyl browning's... 1990].
- HSDB, Hazardous Substance Data Bank (2006) [komputerowa baza danych].
- ICSC (2006) Database [komputerowa baza danych].
- Industrial hygiene and toxicology* (1963) [Red.] F. Patty. Vol. II. *Toxicology*. 2nd ed. New York, Interscience Publishers 1829 [cyt. za HSDB 2006].
- IUCLID (2000) Dataset, European Commission – European Chemicals Bureau [on-line].
- Kennedy G.L. Jr.* (2001) Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. An update. *CRC Critical Reviews in Toxicology* 31, 2, 139.
- Marzulli F.N., Maibach H.I.* (1991) *Dermatotoxicology*. 4th ed. New York, Hemisphere Publishing Corp., 707 [cyt. za HSDB 2006].
- Maron D., Katzenellenbogen J., Ames B.N.* (1981) Compatibility of organic solvents with the *Salmonella*/Microsome Test. *Mutat. Res.* 88(4), 343–350 [cyt. za ACGIH 2006].
- Merkle V.J., Zeller H.* (1980) Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in the rabbit. *Arzneim-Forsch* 30, 1557–1562.
- Messier P.E.* (1976) Effects of formamide on neuroepithelial cells and on interkinetic nuclear migration in the chick embryo. *J. Embryol. Exp. Morphol.* Feb. 35(1), 197–212.
- Mortelmans K.* i in. (1986) *Environ. Mutagen* 8, 1–119 [cyt. za HSDB 2006].
- Nicoloff H.* (1976) Effects of formamide on the induction of chromosome structural changes by ethylenimine in *Vicia faba*. *Mutat. Res.* 41, 249–254.
- NTP (1992) Report # RACB90005. Reproductive toxicity of formamide (FORM), (CAS No. 75-12-7) in CD-1 Swiss Mice [Abstract for Repro Tox: Formamide].
- Pham-Huu Chanh* i in. (1973) *Agressologie* 14(4), 251–8.
- Pham-Huu Chanh* i in. (1972) *Therapie* 27(5), 873–80.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU 2005, nr 201, poz. 1674.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2005 r., nr 217, poz. 1833; DzU 2005 r., nr 212, poz. 1769; DzU 2007 r., nr 161, poz. 1142.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2006) [komputerowa baza danych].
- Sax's Dangerous properties of industrial materials (2004) [Red.] R.J. Lewis 11<sup>th</sup>.
- Shepard T.H.* (1992) *Catalog of teratogenic agents*. 7th ed. M.D. Baltimore, The Johns Hopkins University Press.
- Sigma-Aldrich – Fluka, Formamide (47671) Data Sheet (2007) [ on-line].
- Stula E.F., Krauss W.C.* (1977) Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41, 35–55.
- Thiersch J.B.* (1962) Effects of acetamides and formamides on the rat litter in utero. *J. Reprod. Fert.* 4, 219.

*Thiersch J.B.* (1971) Investigations into the differential effect of compounds on rat litter and mother. *Malformations Congenitales Des Mammiferes*. Paris, Masson 95–113 [cyt. za *Shepard T.H.* 1992].

*Warheit D.B.* i in. (1989) Inhalation toxicity study of formamide in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 13, 702–713.

---

AGNIESZKA JANKOWSKA, SŁAWOMIR CZERCZAK

## Formamide

### Abstract

Formamide is a colourless and odourless liquid. This substance is widely used as a solvent in the industry as well as an additive for drilling muds, aircraft deicing fluids and hydraulic fluids. Respiratory tract and skin are the major routes of occupational exposure to formamide. Slight skin and eye irritation was reported in animal studies. Formamide did not produce allergic skin sensitisation. A study in rats treated for 3 months with formamide under semi-occlusive patches to the skin produced systemic toxicity. Rats exposed for 14 days at 920 mg/m<sup>3</sup> of formamide vapor had suppressed platelet and lymphocyte counts. In animals exposed at 2760 mg/m<sup>3</sup> a decreased rate of body weight gain and microscopic lesions in the kidney (necrosis of tubular epithelium) were observed. Effects on reproduction were seen at 750 ppm of formamide in drinking water in a two-generation study in mice. Formamide showed embryotoxicity and developmental toxicity in animals following dermal, *per os* and intraperitoneally exposure. In setting the exposure limit, the results of a 14-day inhalation study in rats were considered. Based on the NOAEL value of 184 mg/m<sup>3</sup> and appropriate uncertainty factors, a MAC value was calculated at 23 mg/m<sup>3</sup>. Considering evidence on skin absorption an additional determination with Sk letters was proposed. With regard to the fetotoxic effects of formamide in laboratory animals an Ft notation was considered.