

# *N*-Hydroksymocznik – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych  
wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

*N*-Hydroxyurea – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational  
exposure limits (OELs)

---

*mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA*  
*e-mail: dobecka@imp.lodz.pl*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

NDS	0,01 mg/m <sup>3</sup>
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Ft	substancja działająca szkodliwie na płód
I	substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2016 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 05.07.2017 r.

**Słowa kluczowe:** *N*-hydroksymocznik – frakcja wdychalna, narażenie zawodowe, cytostatyki.

**Keywords:** *N*-hydroxyurea – inhalable fraction, antineoplastics drugs, occupational exposure.

---

<sup>1</sup> Wartość NDS *N*-hydroksymocznika – frakcji wdychalnej została w dniu 5.07.2017 r. przyjęta podczas 86. posiedzenia Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i została przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 102) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 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.

## Streszczenie

*N*-Hydroksymocznik jest organicznym związkiem chemicznym – *N*-hydroksydiamidem kwasu węglowego. Związek jest w temperaturze pokojowej ciałem stałym występującym w formie białego, krystalicznego proszku (igły), bez zapachu, praktycznie nieograniczenie rozpuszczalny w wodzie. *N*-Hydroksymocznik jest lekiem przeciwnowotworowym, zarejestrowanym do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oraz z anemią sierpowatą, a także z samoistną nadpłytkowością i czerwienicą prawdziwą.

Narażenie zawodowe na *N*-hydroksymocznik występuje podczas jego: wytwarzania, konfekcjonowania, pakowania i stosowania w codziennej praktyce leczniczej oddziałów szpitalnych, szczególnie w praktyce weterynaryjnej. Brak jest danych o liczbie osób narażonych na *N*-hydroksymocznik w Polsce.

*N*-Hydroksymocznik jest całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 1 ÷ 4 h po spożyciu z wodą.

Wartość LD<sub>50</sub> po podaniu dożołądkowym szczurom wynosi 5760 mg/kg mc. oraz myszom – 7330 mg/kg mc. *N*-Hydroksymocznik nie spełnia kryteriów klasyfikacji ustalonych w Unii Europejskiej dla toksyczności ostrej po podaniu drogą pokarmową.

W IARC zaklasyfikowano *N*-hydroksymocznik do grupy 3., tj. do substancji, które nie mogą być sklasyfikowane pod względem działania rakotwórczego u ludzi. Dostępne dane nie pozwoliły zająć stanowiska, czy u pacjentów leczonych *N*-hydroksymocznikiem wystąpienie ostrej białaczki lub mielodysplazji było wynikiem zaburzeń mieloproliferacyjnych wynikających z ich progresji, czy były skutkiem leczenia *N*-hydroksymocznikiem. Brak jest wyników badań działania rakotwórczego *N*-hydroksymocznika na zwierzęta.

Główne skutki działania *N*-hydroksymocznika u ludzi obejmują toksyczność układową manifestującą się supresją szpiku kostnego w dawkach terapeutycznych (najmniejsza dawka terapeutyczna wynosi 15 mg/kg mc.). Działania niepożądane *N*-hydroksymocznika jako leku obejmują głównie zahamowanie czynności szpiku kostnego, w wyniku czego dochodzi do: neutropenii, granulocytopenii, trombocytopenii, leukopenii oraz zwiększenia liczby megaloblastów w szpiku kostnym.

U zwierząt laboratoryjnych, którym podawano *N*-hydroksymocznik w dawkach większych niż dawki kliniczne ustalone dla ludzi, występowały zaburzenia sercowo-naczyniowe (np. zmiany

rytmu serca, ciśnienia krwi i zmiany w zapisie EKG), z hemolizą i methemoglobinemią. W podprzewlekłych i przewlekłych badaniach na szczurach obserwowano zależną od dawki słabą lub umiarkowaną hipoplazję szpiku kostnego oraz przekrwienie płuc i tzw. plamiste płuca. Dawkę 50 mg/kg mc. przyjęto za wartość NOAEL dla skutków działania *N*-hydroksymocznika na parametry krwi u szczurów, którym podawano związek dożołądkowo w roztworze wodnym przez 10 dni.

Bezprogowe działanie genotoksyczne *N*-hydroksymocznika u ludzi obserwowano w komórkach ludzkiego szpiku kostnego po leczeniu *N*-hydroksymocznikiem w postaci aberracji chromosomowych różnego rodzaju.

Genotoksyczność wywoływaną przez *N*-hydroksymocznik potwierdzono w badaniach prowadzonych w warunkach in vitro oraz in vivo na modelach zwierzęcych.

*N*-Hydroksymocznik działa szkodliwie na rozrodczość u ludzi i zwierząt. U mężczyzn terapia zmniejsza liczbę plemników i osłabia ich ruchliwość oraz wpływa na ich cechy morfologiczne w dawkach terapeutycznych. U samców myszy i szczurów *N*-hydroksymocznik hamował spermatogenezę i ruchliwość plemników.

*N*-hydroksymocznik po podaniu dootrzewnowym samcom myszy w dawce 50 mg/kg mc./dzień przez 5 dni, powodował szkodliwy wpływ na reprodukcję, który manifestował się zmniejszoną masą jąder i ilością spermy, natomiast gdy był podawany w wodzie do picia samcom szczurów w dawce 400 ÷ 460 mg/kg mc./dzień przez 70 ÷ 90 dni, powodował zmniejszenie masy jąder i zmiany histologiczne w kanalikach nasiennych.

*N*-hydroksymocznik powodował całkowite resorpcje embrionów lub poronienie oraz toksyczność rozwojową u płodów szczura, objawiającą się: zwiększoną częstością wad wrodzonych, zmniejszeniem masy ciała i zmniejszeniem liczby żywych urodzeń. Najmniejsze wyznaczone doświadczalnie wartości NOAEL i LOAEL dla działania *N*-hydroksymocznika na rozrodczość wynoszą: NOAEL – 150 mg/kg mc./dzień i LOAEL – 300 mg/kg mc./dzień. Myszy są gatunkiem zwierząt mniej wrażliwym na działanie *N*-hydroksymocznika, gdyż wartość NOAEL ustalono na poziomie 400 mg/kg m.c./dzień oraz wartość LOAEL na poziomie 500 mg/kg mc./dzień. Pyły *N*-hydroksymocznika mogą powodować podrażnienia: skóry, oczu i błon śluzowych dróg oddechowych.

U pracowników zatrudnionych przy produkcji

*N*-hydroksymocznika, wykonujących homogenizację/granulację masy tabletkowej oraz kapsułkowanie leku, okresowe badania lekarskie nie wykazały: podrażnień i uczuleń, wypadania włosów, rogowacenia naskórka, zmian w nerkach i wątrobie oraz zmian psychoneurologicznych. Zmierzone średnie stężenie *N*-hydroksymocznika w strefie oddychania pracowników wynosiło 0,34 mg/m<sup>3</sup>. Obecnie w UE rekomenduje się zharmonizowaną klasyfikację *N*-hydroksymocznika zgodnie z rozporządzeniem PE i Rady 1272/2008, pod kątem jego szkodliwego działania na rozrodczość: na funkcje rozrodcze, płodność oraz rozwój potomstwa do kategorii 1.B (Repr. 1B), tj. do „substancji, co do których istnieje domniemanie, że działają szkodliwie na rozrodczość u ludzi”. Klasyfikacja substancji w kategorii 1.B jest w dużej mierze oparta na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach. Substancji przypisano zwrot zagrożenia H360FD „Może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki”.

W Polsce dotychczas nie zostały ustalone wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla *N*-hydroksymocznika w środowisku pracy. Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego *N*-hydroksymocznika ustalili niektórzy jego producenci na poziomie 0,01 ÷ 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Według NIOSH oraz międzynarodowych stowarzyszeń farmaceutów *N*-hydroksymocznik jest zaklasyfikowany do kategorii leków niebezpiecznych, dla których przemysł farmaceutyczny powinien stosować normatyw higieniczny w miejscu pracy mniejszy niż 0,01 mg/m<sup>3</sup> (10 µg/m<sup>3</sup>). Skutkiem krytycznym działania *N*-hydroksymocznika, jako leku, jest zahamowanie czynności szpiku kostnego. Za najmniejszą dawkę terapeutyczną przyjmuje się 15 mg/kg mc./dzień.

Dostępne dane nie pozwalają na ustalenie zależności dawka-skutek dla *N*-hydroksymocznika.

Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych zaproponował przyjęcie wartości NDS *N*-hydroksymocznika na poziomie 0,1 mg/m<sup>3</sup>, tj. na poziomie stężenia ekwiwalentnego do 0,1% najmniejszej rekomendowanej doustnej dawki terapeutycznej.

Na 86. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy w dniu 05.07.2017 r. przyjęto wartość NDS dla frakcji wdychalnej *N*-hydroksymocznika na poziomie 0,01 mg/m<sup>3</sup>. Wartość ta została przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 102), ponieważ *N*-hydroksymocznik w małych dawkach działał: genotoksycznie, teratogenicznie, szkodliwie na rozrodczość oraz powodował toksyczność rozwojową. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla *N*-hydroksymocznika wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Nie znaleziono danych ilościowych odnośnie do wchłaniania *N*-hydroksymocznika przez skórę, lecz ze względu na jego małą masę cząsteczkową (76,06) i nieograniczoną rozpuszczalność w wodzie, istnieje potencjalna możliwość przenikania substancji przez skórę. Ponieważ w przypadku personelu medycznego narażonego na cytostatyki, kontakt ze skórą uznaje się za najważniejszy czynnik ryzyka, zalecono oznakowanie substancji notacją „skóra” - wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową. Zastosowano również oznakowanie literami: „I” - substancja o działaniu drażniącym oraz „Ft” - substancja działająca szkodliwie na płód.

### Summary

*N*-hydroxyurea is an organic chemical compound - *N*-hydroxydiamide of carbonic acid. At room temperature, it is a solid and white crystalline powder (needle), odorless, water-soluble.

*N*-hydroxyurea is an antineoplastic drug registered for the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia and sickle cell anemia, and idiopathic thrombocytopenia and polycythemia.

Occupational exposure to *N*-hydroxyurea occurs during manufacturing, packing, using on a daily basis in hospitals and in veterinary practice. There is no data on the number of people exposed to *N*-hydroxyurea in Poland.

*N*-hydroxyurea is completely absorbed from the gastrointestinal tract. After oral administration, the

maximum plasma concentration is within 1 ÷ 4 h after ingestion.

LD<sub>50</sub> value after intragastric administration to rats is 5760 mg/kg and mice 7330 mg/kg. *N*-hydroxyurea does not meet the classification criteria established in the European Union for acute toxicity after oral administration established.

IARC classifies *N*-hydroxycarbamide into group 3, i.e., substances that cannot be classified for human carcinogenicity.

Main effects of *N*-hydroxyurea in humans include systemic toxicity manifested by suppression of bone marrow at therapeutic doses (the lowest therapeutic dose is 15 mg/kg). The side effect of hydroxycarbamide is bone marrow suppression

resulting in neutropenia, granulocytopenia, thrombocytopenia, leukopenia and increased bone marrow mass.

In laboratory animals treated with *N*-hydroxyurea at doses higher than clinical doses established for humans, cardiovascular disorders (e.g., heart rate changes, blood pressure and ECG changes), haemolysis and methemoglobinemia were observed. In subchronic and chronic studies in rats, a dose-dependent, weak or moderate bone marrow hypoplasia and pulmonary congestion were observed. Dose of 50 mg/kg is the NOAEL value for the effect of *N*-hydroxyurea on blood parameters in rats treated with aqueous solution for 10 days.

The hydroxyurea-induced genotoxic effects in humans have been observed in bone marrow cells in the form of chromosome aberrations of various types. Hydroxyurea-induced toxicity was confirmed in *in vitro* and *in vivo* studies in animal models.

The lowest NOAEL and LOAEL values are 150 mg/kg/day and of 300 mg/kg/day, respectively.

Periodic medical examinations did not show any irritations and allergies, hair loss, epidermal keratosis, renal and hepatic changes and psychoneurological changes at employees in the manufacture of hydroxyurea, which perform homogenisation/granulation of tablets mass and encapsulation of a drug. The measured mean *N*-hydroxyurea concentration in the worker's breathing zone was 0.34 mg/m<sup>3</sup>.

Currently, the EU recommends the harmonized classification of *N*-hydroxyurea according to PE and Council Regulation 1272/2008: reproductive toxicity, reproductive function, fertility and the development of offspring in category 1B (Repr. 1B). The classification of substances in category 1B is largely based on the results of animal studies. Substances have been assigned a risk phrase H360FD

"May cause harm to the fetus or to the unborn child."

In Poland, the MAC values of *N*-hydroxyurea have not been established. Occupational exposure limits have been determined by some manufacturers at a level from 0.01 to 0.1 mg/m<sup>3</sup>. According to NIOSH and the international pharmacists' association, *N*-hydroxyurea is classified as a dangerous drug for which the pharmaceutical industry is required to use a workplace hygiene standard of less than 0.01 mg/m<sup>3</sup> (10 µg/m<sup>3</sup>).

The Group of Experts of Chemical Agents proposed the MAC value of *N*-hydroxyurea at the level of 0.1 mg/m<sup>3</sup>, i.e., at the level equivalent to 0.1% of the lowest recommended oral therapeutic dose. Following a discussion at the 86th meeting of the Interdepartmental Commission for MAC and MAI on July 5, 2017, the MAC value of 0.01 mg/m<sup>3</sup> was accepted and submitted to the minister responsible for labor, since the low dose of compound was genotoxic, teratogenic, toxic for reproduction and developmental toxicity. There is no basis for determining the STEL value and the limit value in biological material (BEI).

Quantitative data on *N*-hydroxycarbamide absorption by skin were not found, but due to its low molecular weight (76.06) and unlimited water solubility, there is a potential for penetration of the substance through the skin. Skin contact is considered to be the most important risk factor for medical personnel exposed to cytostatics. Labeling the substance with the notation "skin" has been recommended - skin absorption can be as important as exposure to the respiratory tract. The substance was also marked with letters: "I" - irritant and "Ft" - substance harmful to a fetus.

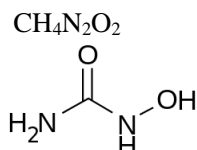
## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

*N*-Hydroksymocznik jest organicznym związkiem chemicznym – *N*-hydroksydiamidem kwasu węglowego.

Ogólna charakterystyka *N*-hydroksymocznika (ECHA 2015; Health... 2014; IARC 2000; Toxnet 2004):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa IUPAC
- nazwa CAS
- numer CAS
- numer indeksowy
- numer WE
- synonimy:

*N*-hydroksymocznik  
*N*-hydroxyurea  
 127-07-1  
 brak  
 204-821-7  
 HM; HU;  
 hydroksymocznik;  
 oksym karbamoilu;  
 hydroksykarbamid;  
 hydroksykarbamina;  
 oksym mocznika;

- hydroksylomocznik;  
*N*-(aminokarbon-  
ylo)hydroksyloam-  
ina; kwas karbamo-  
hydroksamowy;  
carbamil hydroxa-  
mate; hydrixycarba-  
mide
- preparaty lecznicze  
zawierające  
*N*-hydroksymocznik:
- hydroxycarbamid  
teva; hydroxyurea  
medac; hydra;  
siklos; litalir;  
hidrix; hydura;  
biosupressin;  
oncocarbide;  
droxia; myloce;  
apo hydroxyurea.

*N*-Hydroksymocznik nie został zaklasyfikowany urzędowo w Unii Europejskiej i nie ma ustalonej zharmonizowanej klasyfikacji (rozporządzenie 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 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm. rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009).

Zespół Ekspertów Health Council of the Netherlands w 2014 r. rekomenduje zaklasyfikowanie *N*-hydroksymocznika do odpowiedniej kategorii pod kątem szkodliwego wpływu na funkcje rozrodcze u ludzi i zwierząt (Repr. 1B; H360FD).

Większość producentów *N*-hydroksymocznika klasyfikuje dodatkowo tę substancję pod kątem jego działania mutagennego (Muta 1B; H340) i drażniącego na: skórę, oczy i drogi oddechowe (Skin Irrit. 2, H315; Eye Irrit. 2, H319; STOT 3, H335) według klasyfikacji (ECHA 2015):

- Skin Irrit. 2 – działa drażniąco na skórę (kategoria zagrożenia 2.)
- Eye Irrit. 2 – działa drażniąco na oczy (kategoria zagrożenia 2.)
- Muta 1B – działanie mutagenne na komórki rozrodcze (kategoria zagrożenia 1.B)
- Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość (kategoria zagrożenia czy 1.B)
- STOT 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe (kategoria zagrożenia 3.)
- H315 – działa drażniąco na skórę
- H319 – działa drażniąco na oczy

- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- H340 – może powodować wady genetyczne
- H360FD – może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki.

## Właściwości fizykochemiczne

*N*-Hydroksymocznik jest ciałem stałym w temperaturze pokojowej, występującym w formie białego, kryształicznego proszku (igły) bez zapachu.

Właściwości fizykochemiczne *N*-hydroksymocznika (IARC 2000; Toxnet 2004; *Liebelt* i in. 2007):

- masa cząsteczkowa 76,06
- temperatura topnienia 133 ÷ 136 °C; 141 °C
- temperatura zapłonu nie wyznaczono, może palić się w dużej temperaturze (Calbiochem 2006; Medisca 2015)
- log współczynnika podziału oktanol-woda (log Kow) -1,80 (*Hansch* i in. 1995)
- prężność par: 0,324 Pa (2,43 · 10<sup>-3</sup> mm Hg w temp. 25 °C – szacowana), (USEPA 2003)
- rozpuszczalność: praktycznie nieograniczenie rozpuszczalny w wodzie (>= 100 mg/ml < 1 g/l w temp. 21 °C; 1,00 · 10<sup>6</sup>mg/l w temp. 25 °C); rozpuszczalność w DMSO: 50100 mg/ml w temp. 21 °C; słabo rozpuszcza się w etanolu (< 1 mg/ml w temp. 21 °C) i acetonie (< 1 mg/ml w temp. 21 °C); rozpuszczalność rośnie wraz z temperaturą roztworu higroskopijny, może rozkładać się w kontakcie z wilgocią; roztwór wodny jest stabilny w temperaturze 2 ÷ 8 °C *Martindale* 1993)
- stabilność:

- pH                      roztwór  
2-procentowy: 6,1  
(EDQM 2009).

## Otrzymywanie, zastosowanie narażenie zawodowe

### Otrzymywanie

Istnieje kilka sposobów otrzymywania *N*-hydroksymocznika (opis patentowy 1966):

- działanie hydroksyloaminą na kwas cyjanowy
- działanie wodnego, nasyconego roztworu cyjanianu potasu na oziębiony do temperatury 10 ÷ 15 °C alkoholowy roztwór soli hydroksyloaminy, np.: siarczan, chlorowodorek lub azotan
- w reakcji uretanu i wodnego roztworu chlorowodoru hydroksyloaminy i wodorotlenku sodu, a następnie neutralizacji kwasem solnym i reakcji przesącza z eterem pod zmniejszonym ciśnieniem
- w reakcji absolutnego etanolu, metalicznego sodu i chlorowodoru hydroksyloaminy na gorąco – do przesącza wprowadza się uretan.

### Zastosowanie

*N*-Hydroksymocznik jest lekiem przeciwnowotworowym o działaniu cytotoksycznym i antymityotycznym. *N*-Hydroksymocznik jest lekiem zarejestrowanym do leczenia pacjentów z: przewlekłą białaczką szpikową (dawka 40 mg/kg mc./dzień), anemią sierpowatą (dawka początkowa 15 mg/kg mc./dzień, następnie dawka podtrzymująca 15 ÷ 30 mg/kg mc./dzień), a także z samoistną nadpłytkowością (15 mg/kg mc./dzień) i czerwienicą prawdziwą (15 ÷ 20 mg/kg mc./dzień). Dawki podtrzymujące związek są regulowane na podstawie wartości parametrów hematologicznych. *N*-Hydroksymocznik jest stosowany przewlekłe, czasem przez wiele lat.

*N*-Hydroksymocznik jako lek zarejetrowany do leczenia pacjentów jest dostępny w: kapsułkach, tabletkach, pojemniku lub butelce w ilości: 200; 300; 400; 500 lub 1000 mg (Baza leków 1998; FDA 2010; 2012; MEDAC 2011; TEVA 2011). *N*-Hydroksymocznik stosowany jest ponadto we wlewach dożylnych (*Blumenreich* i in. 1993; *Deptala*

2006; *Krzemieniecki* 2008; *Markowska, Mądry* 2011). Za najmniejszą dawkę terapeutyczną przyjmuje się dawkę 15 mg/kg mc./dzień. *N*-Hydroksymocznik może być również składnikiem kremów stosowanych u chorych na łuszczycę (*Boyd, Neldner* 1991; *Moschella, Greenwald* 1973; *Zackheim i in.* 1972).

Zgodnie z zawiadomieniem prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (DzU z dnia 6.04.2016 r., poz. 39) w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej znajdują się takie produkty lecznicze zawierające *N*-hydroksymocznik, jak:

- hydroxycarbamid teva – producent w Polsce PLIVA Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A. Firma jest częścią Teva Pharmaceutical Industries Ltd, podmiotu notowanego na NASDAQ, światowego lidera w branży farmaceutycznej
- hydroxyurea medac – medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Niemcy
- siklos – Delpharm Lille, Francja.

*N*-Hydroksymocznik znalazł również zastosowanie jako cytostatyk w praktyce weterynaryjnej (dawka początkowa leku 30 mg/kg mc./dzień), (*Cave* i in. 2007; *Marconato* i in. 2007; *Miśkiewicz* i in. 2014).

### Narażenie zawodowe

Narażenie zawodowe na *N*-hydroksymocznik występuje podczas jego: wytwarzania, konfekcjonowania, pakowania i stosowania w codziennej praktyce leczniczej oddziałów szpitalnych, szczególnie w praktyce weterynaryjnej. W Polsce żaden lek przeciwnowotworowy nie został dopuszczony prawnie do stosowania w leczeniu zwierząt – w weterynarii stosuje się leki przeznaczone dla ludzi (m.in. *N*-hydroksymocznik), które wymagają odpowiedniego dostosowania dawki, np.: rozcieńczenia, odważenia, mieszania, przesypania itp. Przy braku odpowiednich zabezpieczeń, które są stosowane przez personel medyczny w lecznictwie dla ludzi, pracownicy lecznic weterynaryjnych – lekarze, studenci, technicy i osoby sprzątające, wydają się szczególnie zagrożone (*Miśkiewicz i in.* 2014).

Brak jest danych o liczbie osób narażonych na *N*-hydroksymocznik w Polsce. Ocena ryzyka

zawodowego pracowników, związanego z narażeniem na *N*-hydroksymocznik, została przeprowadzona w zakładzie farmaceutycznym produkującym produkt leczniczy w postaci kapsułek (Pośniak, Bartoszek 2009). Proces technologiczny stosowany podczas produkcji tego produktu składał się z następujących etapów:

- granulacji
- homogenizacji substancji czynnej ze skrobią
- kapsułkowania
- pakowania.

Przy produkcji byli zatrudniani wyłącznie mężczyźni. Prace w warunkach narażenia na substancję czynną trwały do 4 h, co drugi dzień. Granulacja i homogenizacja odbywały się w czasie jednej zmiany roboczej. Podczas granulacji, która trwała 180 min, operator urządzeń w odstępach około 15 min wchodził do pomieszczenia i ręcznie, plastikową szuflą, zasypywał do granulatora substancję czynną i wypełniacz (łącznie ok. 50 min). Następnie operator ręcznie wsypywał zgranulowaną mieszaninę do mieszalnika, w którym odbywała się homogenizacja. Proces ten

trwał 60 min. Po zakończeniu homogenizacji pomieszczenie było sprzątane – usuwany był pył osiadły na: urządzeniach, podłodze i ścianach, a następnie odkażane. Sprzątanie trwało około 1 h. W sprząniętym pomieszczeniu kolejny operator wykonywał czynności związane z ręcznym kapsułkowaniem (przez 4 h). Na następnej zmianie roboczej, powierzchnia kapsułek była oczyszczana z pyłu i kapsułki były pakowane. W procesie produkcji leku pracownicy byli narażeni na *N*-hydroksymocznik w postaci cząstek stałych. Zmierzone stężenia pyłu całkowitego na różnych etapach produkcji *N*-hydroksymocznika były na poziomie  $0,2 \div 3 \text{ mg/m}^3$ . Natomiast pomiary z zastosowaniem metody umożliwiającej ilościowe oznaczanie w powietrzu substancji czynnej wykazały, że średnie stężenia *N*-hydroksymocznika w strefie oddychania operatora wykonującego homogenizację/granulację masy tabletkowej oraz kapsułkowanie leku, wynosiło  $0,34 \text{ mg/m}^3$ . Na wzmożone wchłanianie substancji dodatkowo mógł wpływać fakt wykonywania pracy związanej ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne

Głównym skutkiem toksycznego działania *N*-hydroksymocznika jest supresja szpiku kostnego. Działania niepożądane *N*-hydroksymocznika jako leku obejmują głównie zahamowanie czynności szpiku kostnego, w wyniku czego dochodzi do neutropenii, granulocytopenii i małopłytkowości, leukopenii oraz zwiększenia liczby megaloblastów w szpiku kostnym. Inne działania niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas stosowania *N*-hydroksymocznika jako leku to objawy ze strony przewodu pokarmowego, np.: nudności, wymioty, zaparcia, brak łaknienia. W czasie terapii mogą wystąpić: owrzodzenia skóry, rumień i przebarwienia skóry oraz stan zapalny błon śluzowych (Baza leków 1998; FDA 2010, 2012; Gentaur... 2007; Liebelt 2007; Medisca Inc. 2015; MEDAC 2011; Shangrao... 2005; Teva 2011).

### Działanie ostre i przedłużone

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności ostrej *N*-hydroksymocznika u ludzi. U trzech pacjentów z zaawansowaną ostrą białaczką szpikową, leczonych doustnie *N*-hydroksymocznikiem (tj. 10 g dziennie przez 8 ÷ 10 dni), stwierdzono: ciężkie, ostre zapalenie jamy ustnej, skórną ostrą toksyczność (związaną z: bolesnością, zaczerwienieniem, obrzękiem dłoni i stóp) oraz intensywną hiperpigmentację skóry (Brincker, Christensen 1993).

*N*-Hydroksymocznik w kremie, aplikowany na skórę sześciu pacjentów o stężeniu 25-procentowym przez 2 tygodnie, 2 razy dziennie, powodował obrzęk i zaczerwienienie skóry u trzech badanych, natomiast o stężeniu 10-procentowym pod opatrunkiem okluzyjnym krem wywołał miejscowe działanie drażniące u 2/11 badanych po tygodniu stosowania (Zackheim i in. 1972).

## Działanie przewlekłe

*N*-Hydroksymocznik podawany przewlekłe przez wiele lat (w leczeniu anemii sierpowatej u dorosłych pacjentów – Floryda i Karolina Północna) w dawce 15 ÷ 35 mg/kg mc./dzień u 62% pacjentów powodował mielotoksyczność (Bristol-Myers-Squibb 2005a; Zumberg i in. 2005). U 2/3 pacjentów *N*-hydroksymocznik podawany w dawce 40 mg/kg mc./dzień spowodował wystąpienie objawów toksyczności układowej, a zwiększenie tej dawki (80 mg/kg mc./dzień) spowodowało toksyczność u 100% leczonych przypadków (American Formulary Service 2003).

Z kolei wyniki badań obserwacji 152 pacjentów, leczonych przewlekłe *N*-hydroksymocznikiem, wykazały wystąpienie zespołu mieloproliferacyjnego (MPD) u 6,5% badanych (Randi i in. 2005).

## Narażenie zawodowe

U pracowników zatrudnionych przy produkcji *N*-hydroksymocznika, okresowe badania lekarskie nie wykazały występowania: podrażnień, uczuleń,

wypadania włosów, rogowacenia naskórka, zmian w nerkach i wątrobie oraz zmian psychoneurologicznych. Zmierzone stężenie pyłu całkowitego *N*-hydroksymocznika na różnych etapach produkcji związku, wynosiło 0,2 ÷ 0,3 mg/m<sup>3</sup> (Pośniak, Bartoszek 2009).

W kartach charakterystyki *N*-hydroksymocznika producenci zwracają uwagę na pyły związku, które mogą powodować podrażnienia: skóry, oczu oraz błon śluzowych dróg oddechowych (Acros Organics... 2009; Alfa Aesar... 2009; Amresco 2011; Bristol-Myers-Squibb 2015; Calbiochem... 2006; EDQM 2009; Gentaur... 2007; Medisca Inc. 2007; Pfaltz Bauer Inc. 2014; Sciencelab.com Inc. 2012; Shangrao... 2005; US. Pharmacopeia 2014). Według danych Bristol-Myers Squibb (2002) narażenie zawodowe na pyły *N*-hydroksymocznika może powodować: zmniejszenie odporności na infekcje, tendencje do krwawień, anemię, osłabienie, nudności, wymioty, biegunkę, owrzodzenie jamy ustnej, bóle brzucha, a także w większych stężeniach (nie określono jakich): wypadanie włosów, wysypki na skórze, zaburzenia czynności wątroby, nerek oraz układu nerwowego.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra i przedłużona

Mediany dawek śmiertelnych *N*-hydroksymocznika dla zwierząt doświadczalnych przedstawiono

w tabeli 1. Substancja nie spełnia kryteriów klasyfikacji ustalonych w Unii Europejskiej dla toksyczności ostrej (po podaniu drogą pokarmową).

Tabela 1.

Wartości median dawek śmiertelnych *N*-hydroksymocznika u zwierząt doświadczalnych (Liebelt i in. 2007)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD <sub>50</sub>
Pies Szczer Mysz	dożoładkowa	>2000 mg/kg mc. 5760 mg/kg mc. 7330 mg/kg mc.
Szczer Mysz	dootrzewnowa	>4700 mg/kg mc. 5800 mg/kg mc.
Pies Mysz Szczer	dożylna	>1000 mg/kg mc. 2350 mg/kg mc. 4730 mg/kg mc.

W badaniach na zwierzętach, którym podawano *N*-hydroksymocznik obserwowano: uszkodzenie szpiku kostnego, zanik grudek limfatycznych

w śledzionie, zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku jelita cienkiego i grubego (Liebelt i in. 2007). U szczurów, myszy i psów opisano



przypadki: leukopenii, niedokrwistości oraz makrocytozy (FDA 2012; *Gwilt, Tracewell* 1998; *Lerner* i in. 1966). U zwierząt laboratoryjnych, którym podawano *N*-hydroksymocznik w dawkach większych niż dawki kliniczne, występowały: zaburzenia sercowo-naczyniowe (np. zmiany rytmu serca, ciśnienia krwi i EKG), hipotensja ortostatyczna (w trakcie testu pionizacyjnego) oraz niewielka hemoliza i methemoglobinemia (*Liebelt* i in. 2007).

U szczurów narażanych dożołądkowo na *N*-hydroksymocznik w dawce 50 mg/kg mc./dzień oraz 500 mg/kgmc./dzień obserwowano: zmiany w morfologii krwi, zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego, grasicy i węzłów chłonnych oraz zwyrodnienia nabłonka w jelicie cienkim i żołądku (*Morton* i in. 2014).

*N*-Hydroksymocznik u psów po dożołądkowym podaniu dawki  $\geq 250$  mg/kg mc. spowodował wystąpienie ciężkich objawów zatrucia, którym towarzyszyło: niebieskie zabarwienie błon śluzowych, niski poziom nasycenia krwi tlenem oraz brązowe zabarwienie krwi podczas sekcji zwłok charakterystyczne dla methemoglobinemii (*Morton* i in. 2014). Methemoglobinemia jest charakterystyczna dla narażenia na *N*-hydroksymocznik wyłącznie u psów. U ludzi i innych gatunków zwierząt nie obserwowano wystąpienia methemoglobinemii (*Bates* 2008). O przypadkach wystąpienia methemoglobinemii u psów po podaniu *N*-hydroksymocznika w dawce  $80 \div 400$  mg/kg mc. donoszono także z Veterinary Poisons Information Service w Londynie. Opisano także przypadek zatrucia po podaniu *N*-hydroksymocznika w dawce mniejszej niż 33 mg/kg mc. (*Bates* 2008).

*Wray* (2008) opisał przypadek wystąpienia methemoglobinemii u psa, który spożył około 15 kapsułek *N*-hydroksymocznika, tj. ok. 7500 mg (300 mg/kg mc.). Skutkiem długotrwałego podawania *N*-hydroksymocznika psom w postaci leku była grzybica i złuszczenie paznokci (*Marconato* i in. 2007).

U psów rasy Beagle (4 psy), wyposażonych w dalmierz (telemeter) do badania układu sercowo-naczyniowego, narażonych dożołądkowo na *N*-hydroksymocznik w jednorazowej dawce 5 lub 15 mg/kg/mc./dzień nie stwierdzono zmian parametrów układu sercowo-naczyniowego związanych z narażeniem na *N*-hydroksymocznik w mniejszej dawce. Natomiast po podaniu w dawce 15 mg/kg mc. u psów obserwowano

zmniejszenie średniego skurczowego ciśnienia krwi ( $\sim 7$  mm Hg) w okresie 0,75-3,75-HPD (okres opóźnionej reakcji na zmieniające się ciśnienie krwi), (*Morton* i in.2014).

## **Toksyczność podprzewlekła i przewlekła**

W podprzewlekłych i przewlekłych badaniach na szczurach obserwowano zależny od dawki *N*-hydroksymocznika słaby lub umiarkowany zanik funkcji szpiku kostnego, przekrwienie płuc oraz tzw. płamiste płuca. Po 37 dniach narażenia *per os* na *N*-hydroksymocznik w dawce 1260 mg/kg mc./dzień lub 40 dniach narażenia w dawce 2520 mg/kg mc./dzień stwierdzono: zanik jąder, spermatogenezy oraz uszkodzenie wątroby ze stłuszczeniem (FDA 2012).

W badaniach na psach narażonych na *N*-hydroksymocznik w dawce 1260 mg/kg mc./tydzień, podawanej trzy dni w tygodniu, przez 12 tygodni (420 mg/kg/dawkę), stwierdzono: opóźnienie wzrostu, nieco zwiększony poziom glukozy we krwi, hemosyderozę wątroby i śledziony oraz odwracalne zatrzymanie spermatogenezy (FDA 2012).

U małych narażonych na *N*-hydroksymocznik obserwowano: zahamowanie czynności szpiku kostnego, zanik śledziony oraz zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku jelita cienkiego i grubego. *N*-Hydroksymocznik podawany w dawkach śmiertelnych, tj.  $400 \div 800$  mg/kg mc./dzień przez  $7 \div 15$  dni powodował u zwierząt krwotoki oraz zatory w: płucach, mózgu i drogach moczowych (FDA 1998a; Bristol-Myers-Squibb 1999; 2002; 2004; 2005b).

U psów, którym podawano *N*-hydroksymocznik w dawce 50 mg/kg mc./dzień przez miesiąc, obserwowano: zwolnienie przepływu krwi, zmniejszenie liczby leukocytów i płytek krwi, zwiększenie liczby komórek szpiku kostnego oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. Badania układu sercowo-naczyniowego u psów wykazały: zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego i zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz przyspieszenie czynności serca. W tabeli 2. przedstawiono skutki obserwowane u zwierząt po narażeniu na *N*-hydroksymocznik drogą dożołądkową.

Tabela 2.

Skutki obserwowane u zwierząt doświadczalnych po narażeniu na *N*-hydroksymocznik drogą dożołądkową (Morton i in. 2014)

Gatunek, liczba zwierząt w grupie, płeć	Droga podania, czas narażenia	Dawka, mg/kg/mc. dzień	Obserwowane skutki
Szczyry Sprague-Dawley, 5♂, 5♀	dożołądkowo w roztworze wodnym, do 10 dni	1500	4 ÷ 5 dzień: zmniejszenie aktywności ruchowej, utrata turgoru skóry, zmniejszenie ilości fekaliiów, wodniste stolce, zgarbiona postawa ciała; ♂ – agresywne zachowanie, krwawe łzy, nadmierne łzawienie, opadanie powieki 5 dzień: zmniejszenie masy ciała: 22% u samców i 18% u samic w porównaniu do masy z 1. dnia; zmniejszenie spożycia paszy odpowiednio o 57 i 72% w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej; śmierć 2/5 samców badanie makroskopowe: ♀: ciemne, plamiste płuca i wątroba; wodnista lub galaretowata zawartość w jelitach; zmniejszenie śledziony i grasicy;
		500	wszystkie zwierzęta przeżyły  7 ÷ 9 dzień: utrata turgoru skóry, zmniejszenie ilości fekaliiów, przebarwione, jasne stolce, szorstka sierść u samców; zmniejszenie masy ciała: 14% u samców i 4% u samic w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej, korelujące ze zmniejszeniem spożycia paszy  10 dzień: istotnie statystycznie ( $p < 0,5$ ) zmiany w morfologii krwi (erytrocyty↓, retikulocyty↓↓, płytki↓↓, leukocyty↓, neutrofile↓↓, limfocyty↓, monocyty↓, eozynofile↓ i basofile↓); zmniejszenie względnej masy śledziony i grasicy; zmiany mikroskopowe w: śledzionie, grasicy, szpiku kostnym, wątrobie, żołądku, jelitach, płucach; u samców – zmiany we krwi, zmiany mikroskopowe w narządach były bardziej nasilone
		50	wszystkie zwierzęta przeżyły; brak zmian w obrazie klinicznym, nie obserwowano u samic i samców zmniejszenia masy ciała oraz wpływu narażenia na spożycie paszy; po zakończeniu narażenia obserwowano istotnie statystycznie zmiany w morfologii krwi (leukocyty, neutrofile, limfocyty, monocyty, eozynofile i basofile), ( $p < 0,5$ ); zmiany te były zależne od dawki i nasilały się; dawkę 50 mg/kg mc. przyjęto jako wartość NOAEL dla skutków hematologicznych – uznano, że obserwowane zmiany w morfologii krwi były odwracalne; nie obserwowano zmian makroskopowych i mikroskopowych w narządach

cd. tab. 2.

Gatunek, liczba zwierząt w grupie, płeć	Droga podania, czas narażenia	Dawka, mg/kg/mc. dzień	Obserwowane skutki
Psy rasy Beagle, 1♂, 1♀	dożołądkowo w roztworze wodnym;  planowany czas badania 2 tygodnie; ze względu na stan zdrowia zwierzęta otrzymujące dawkę 250 lub 1000 mg/kg mc./dzień padły w 1. dniu	250	kliniczne skutki narażenia wystąpiły 2 h po narażeniu na dawkę 250 mg/kg mc. oraz 40 min po podaniu dawki 1000 mg/kg mc. i obejmowały: - utratę pełnej kontroli nad ruchami ciała, przyspieszony oddech, puls do 200/min, saturację krwi tlenem 70%, wymioty, zmniejszoną aktywność, skrajne wyczerpanie, niezdolność do podniesienia się, niebieskie zabarwienie dziąseł, ślinotok, nagromadzenie śluzu w oku - zmiany we krwi pobranej przed eutanazją u zwierząt otrzymujących dawkę 1000 mg/kg mc. obejmowały zmiany morfologiczne, zwiększenie aktywności enzymów: dehydrogenazy glutaminianowej (1,1-2,4), kinazy kreatynowej (1,6-2,6), triglicerydów (1,1-2,7) i glukozy (1,2-2,7) - podczas sekcji krew od narażonych zwierząt na obie dawki <i>N</i> -hydroksymocznika była brązowa, płuca płamiste, ciemnoniebieskie błony śluzowe oczu (przed padnięciem), niski poziom nasycenia krwi tlenem były zgodne z pełnoobjawową methemoglobinemią
		1000	
Psy rasy Beagle, 3♂, 3♀	28 dni – ♂ 29 dni – ♀	50	<i>N</i> -hydroksymocznik był tolerowany, bez żadnych zmian masy ciała i objawów klinicznych; na zakończenie badania niektóre parametry krwi były zmniejszone w porównaniu do wartości wyjściowych dla tych samych zwierząt: hemoglobina, hematokryt, liczba erytrocytów krwi (0,65 ÷ 0,78), liczba leukocytów, neutrofilów (0,41 ÷ 0,63), monocytów (ok. 0,75), bazofilów, płytek krwi (u samców do 0,66 wartości wyjściowej); aktywność kinazy kreatynowej zwiększyła się ok. 2,7 razy; nie stwierdzono innych zmian biochemicznych, nie obserwowano zmian w badaniu sekcyjnym oraz zmian mikroskopowych; w badaniu parametrów kardiologicznych stwierdzono: zmniejszenie średniego skurczowego ciśnienia (-8 ÷ -15 mm Hg), zwiększenie rozkurczowego ciśnienia (+4 mm Hg) oraz pulsu (+22 ÷ +24 uderzeń/min.) w okresie 0,75- 9-HPD (okres opóźnionej reakcji na zmieniające się ciśnienie krwi), zmniejszenie czasu trwania odcinka PQ; autorzy przyjęli dawkę 50 mg/kg mc. jako NOAEL – uznano, że obserwowane zmiany są odwracalne
		50	<i>N</i> -hydroksymocznik był tolerowany u psów, nie powodował niekorzystnych objawów klinicznych, nie wpływał na: masę ciała, spożycie pokarmu lub ocenę okulistyczną; stwierdzono umiarkowane zmiany w morfologii krwi, w tym: liczby czerwonych krwinek, hemoglobiny i hematokrytu, krwinek białych, neutrofilów, monocytów, eozynofili, bazofilów, płytek (↓), retikulocytów (↑), w porównaniu do wartości wyjściowych; stwierdzono zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej w porównaniu do wyników historycznej grupy kontrolnej; <i>N</i> -hydroksymocznik nie powodował zmian w badaniu moczu, masie narządów lub zmian makroskopowych; w badaniu mikroskopowym obserwowano zwiększenie ogólnej liczby komórek szpiku kostnego ze zmniejszeniem puli dojrzewających granulocytów i zwiększeniem wybarwionego na brązowo obszaru żelazo/hemosyderyna w makrofagach szpiku kostnego i komórkach sinusoidalnych wątroby; brak uszkodzeń serca i mięśni szkieletowych; u 2/3 psów wyposażonych w dalmierz do badania układu sercowo-naczyniowego stwierdzono: wzrost ciśnienia rozkurczowego krwi, zwiększone tętno, zmiany ciśnienia krwi w czasie, zmniejszenie odstępu QT i PR

Objaśnienia:

↓ – zmniejszenie; ↑ – zwiększenie; ♂ – samce; ♀ – samice.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

**Działanie mutagenne i genotoksyczne**

*N*-hydroksymocznik powodował: pęknięcie i fragmentację chromosomów, translokacje i aberracje chromosomowe (różnego rodzaju) w komórkach ludzkiego szpiku kostnego (IARC 2000). *Löfvenberg* i in. (1990) badali 81 pacjentów leczonych *N*-hydroksymocznikiem z powodu: policytemii, mielofibrozy oraz trombocytemii. U 4 pacjentów wystąpiła białaczka szpikowa lub zespół mielodysplastyczny, u 9% badanych pacjentów stwierdzono klonalne nieprawidłowości cytogenetyczne z udziałem chromosomów 1, 9, 20 i 21 – przed leczeniem, natomiast u 15% pacjentów obserwowano te nieprawidłowości w trakcie lub po leczeniu *N*-hydroksymocznikiem.

*Diez-Martin* i in. (1991) dokonali przeglądu prac dotyczących badań chromosomów u 104 pacjentów leczonych *N*-hydroksymocznikiem na różnych etapach czerwienicy prawdziwej. U 5 pacjentów w komórkach szpiku kostnego wykazano nieprawidłowości w chromosomach, które mogły być związane z terapią (niesymetryczne translokacje chromosomowe typu t(1, 7).

*Weinfeld* i in. (1994) objęli obserwacją 30 pacjentów leczonych *N*-hydroksymocznikiem z powodu czerwienicy prawdziwej. U 10 pacjentów wystąpiła trombocytemia, a u 10 innych pacjentów – zwłóknienie szpiku. Ostra białaczka rozwinęła się u 9 pacjentów, natomiast zespół mielodysplastyczny stwierdzono u 1 pacjenta. Czas trwania leczenia wynosił 5 ÷ 111 miesięcy. U 37% pacjentów stwierdzono w trakcie leczenia klonalne aberracje chromosomowe.

*Sterkers* i in. (1998) monitorowali występowanie ostrej białaczki i mielodysplazji u 251 osób chorych na nadpłytkowość samoistną, którzy byli leczeni *N*-hydroksymocznikiem. U 7 pacjentów z białaczką leczonych *N*-hydroksymocznikiem, w tym w trzech przypadkach, podczas gdy stosowano wyłącznie *N*-hydroksymocznik, wykazano rearanżacje strukturalne w chromosomie 17, w tym niezrównoważoną translokację oraz częściową lub pełną delecję izochromosomu 17q, co spowodowało delecję 17p w komórkach białaczkowych. Mutację P53 stwierdzono w sześciu przypadkach, w tym w dwóch leczonych wyłącznie *N*-hydroksymocznikiem.

*Quesnel* i in. (1993) stwierdzili występowanie translokacji t(8; 21) w przypadku występowania białaczki u chorych leczonych *N*-hydroksymocznikiem z powodu trombocytopenii. U badanych obserwowano monosomię 17.

Genotoksyczność wywoływana przez *N*-hydroksymocznik potwierdzono w wielu badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* oraz w warunkach *in vivo* na modelach zwierzęcych (IARC 2000; *Liebelt* i in. 2007; *Santos* i in. 2011). *N*-Hydroksymocznik powodował: mutacje chromosomowe i skutki mutagenne w komórkach chłoniaka myszy locus Tk, rekombinacje wewnątrz chromosomów w komórkach drożdży oraz wzrost wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach ssaków, a także amplifikację genów w komórkach ssaków. Wyniki badań genotoksyczności *N*-hydroksymocznika w testach w warunkach *in vitro* i w warunkach *in vivo* przedstawiono w tabelach 3. i 4.

**Tabela 3.**

**Wyniki badań genotoksyczności *N*-hydroksymocznika w testach w warunkach *in vitro* (IARC 2000; *Liebelt* i in. 2007)**

Gatunek/szczep	Dawka/stężenie	Endpoint	Wynik
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100	0,05; 0,5; 5; 50; 500 mg/płytkę z aktywacją metaboliczną	mutacja	↔
<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, TA1535, TA1537, TA98	10 000 mg/płytkę z/bez aktywacji metabolicznej	mutacja	↔
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D5	10 000mg/ml bez aktywacji metabolicznej	mutacja	↔
Linia komórek chłoniaka myszy (L5178Y Tk locus)	3 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	mutacja	↑
Linia komórek chłoniaka myszy (L5178Y Tk locus)	0,7 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	mutacja	↑

cd. tab. 3.

Gatunek/szczep	Dawka/stężenie	Endpoint	Wynik
Linia komórek chłoniaka myszy (L5178Y Tk locus)	20 mg/ml z/bez aktywacji metabolicznej	mutacja	↑
T-limfoblasty, locus	19 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	mutacja	↔
<i>Escherichia coli</i> K12	7600 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	naprawa DNA (SOS)	↑
Szczur – pierwotne kultury hepatocytów	760 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	nieplanowa synteza DNA	↑
Komórki raka wsiękowego Ehrlicha	38 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	przerwanie nici DNA	↑
Komórki chłoniaka ludzkiego CCRF-CEM	4,6 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	przerwanie nici DNA	↑
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D5	2400 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	rekombinacja mitotyczna	↑
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61.M	7600 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	mitotyczna konwersja genu	↑
Linia komórek płuc chomika chińskiego V79 B-1	7,6 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	wymiana chromatyd siostrzanych	↑
Linia komórek płuc chomika chińskiego V79 i jajnika		wymiana chromatyd siostrzanych	↑
Linia komórek jajnika chomika chińskiego CHO-B11	23 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	wymiana chromatyd siostrzanych	↑
Linia komórek chłoniaka myszy L5178Y Jsens i C3	76 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	wymiana chromatyd siostrzanych	↑
Linia komórek jajnika chomika chińskiego CHO-K1	76 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	wymiana chromatyd siostrzanych	↑
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61.M	7600 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aneuploidia DNA	↑
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> S112	380 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	rekombinacja wewnątrz chromosomu	↑
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> SBTD I D7	2280 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	indukowana UV mitotyczna konwersja genu	↑
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 419 i 580	3040 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	meiotyczna rekombinacja	↑
Linia komórek chłoniaka myszy	10 ÷ 18 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	mikrojądra	↑ >10mg/ml
<i>Drosophila melanogaster</i> larwy	7,6 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aberracje chromosomowe w komórkach zwoju mózgu	↑
Limfocyty ludzkie	150 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aberracje chromosomowe	↑
Linia komórek ludzkich Hep2	190 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aberracje chromosomowe	↑

cd. tab. 3.

Gatunek/szczep	Dawka/stężenie	Endpoint	Wynik
Limfoblasty ludzkie TK6, WI-L2-NS I WTK1	76 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aberracje chromosomowe	↑
Linia komórek płuc chomika chińskiego V79-4	0,5 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aberracje chromosomowe	↑
Linia komórek jajnika chomika chińskiego CHO-B11	23 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aberracje chromosomowe	↑
Linia komórek Don-C cells chomika chińskiego	100 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aberracje chromosomowe	↑
Linia komórek chłoniaka myszy L5178Y Jsens i C3	76 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	aberracje chromosomowe	↑
Komórki zarodka BN/a myszy	0,76 mg/ml bez aktywacji metabolicznej	transformacja w komórkach	↑

Objaśnienia:

↑ – wynik dodatni; ↔ – brak odpowiedzi.

**Tabela 4.****Wyniki badań genotoksyczności N-hydroksymocznika w testach w warunkach in vivo (IARC 2000; Liebelt i in. 2007)**

Model	Dawka, mg/kg mc. (droga narażenia)	Komórki	Punkt końcowy Endpoint	Wynik
Myszy, ♂ 101/H x C3H/HeH F1	500/dzień x 2 (i.p.)	spermatogonia	mutacja specyficzna locus	↔
ICR myszy ciężarne, ♀	0 lub 250; GD 10	embriony	asymetria boczna (nierówne pasma chromatyd siostrzanych)	↔ 4 h po narażeniu
Szczury "komercyjny szczep", ♀	0; 750; 1500 GD 13 (i.v.)	embriony	aberracje w metafazie	↔ 6 ÷ 24 h po narażeniu
Szczury Sprague-Dawley, ♀	0; 180; 360; 720 GD 13 (i.p.)	erytrocyty matek erytrocyty płodów	mikrojądra mikrojądra	↑ 3 razy ≥360mg/kg mc. ↑ 2 ÷ 3 razy 180mg/kg mc. ↑ 18 razy 720mg/kg mc.
Myszy dorosłe C57BL/ 6xC3H/He, ♀	≈250 ÷ 2000/dzień/ 5 dni (i.p.)	szpik kostny	mikrojądra	↑ 4 h po narażeniu
Myszy NMRI, ♂	400 (i.p.)	szpik kostny	mikrojądra	↑
Larwa <i>Drosophila melanogaster</i>	6080	zwoje mózgowie	aberracje chromosomowe	↑
Myszy dorosłe C57BL/ 6C3H/He, ♂	–	sperma	nieprawidłowości w morfologii	↑ ≥250mg/kg mc./ dzień 35 dni po narażeniu

Objaśnienia:

GD – dzień ciąży; i.p. – dootrzewnowo; i.v. – dożylni; ↑ – wynik dodatni; ↔ – brak odpowiedzi; ♂ – samce; ♀ – samice.

## **Działanie rakotwórcze na ludzi**

U chorych leczonych *N*-hydroksymocznikiem z powodu chorób rozrostowych szpiku, jak i samostnej nadpłytkowości i czerwienicy prawdziwej, może się rozwinąć także wtórna białaczka (IARC 2000). Potencjalne działanie rakotwórcze *N*-hydroksymocznika badano u pacjentów z przewlekłymi chorobami mieloproliferacyjnymi, lecz ocena działania rakotwórczego tej substancji była utrudniona przez wrodzoną skłonność do przewlekłych zaburzeń mieloproliferacyjnych.

*Sterkers* i in. (1998) stwierdzili ostrą białaczkę szpikową lub mielodysplastyczną u 7 (3,5%) z 201 pacjentów leczonych tylko *N*-hydroksymocznikiem.

Spośród 431 pacjentów z policytemią, leczonych *N*-hydroksymocznikiem, oszacowano łączne ryzyko ostrej białaczki po 11 ÷ 18 latach obserwacji (1,5%), (IARC 2000).

Dostępne dane (IARC 2000) nie pozwoliły zająć stanowiska, czy u pacjentów leczonych *N*-hydroksymocznikiem wystąpienie ostrej białaczki lub mielodysplazji było wynikiem zaburzeń mieloproliferacyjnych wynikających z ich progresji, czy były skutkiem leczenia *N*-hydroksymocznikiem. W IARC zaklasyfikowano *N*-hydroksymocznik do grupy 3., tj. do substancji, które nie mogą być klasyfikowane pod względem działania rakotwórczego u ludzi. U osób leczonych *N*-hydroksymocznikiem opisano przypadki rozwoju raka płaskonabłonkowego skóry (*Best i Pettitt* 1998; *Callot-Mellot* i in. 1996; *Disdier* i in. 1991; *Hanft* i in. 2000; IARC 2000; *de Simone* i in. 1998; *Stasi* i in. 1992). Były zazwyczaj postrzegane w nasłonecznionych obszarach skóry i były poprzedzone innymi zmianami zwyrodnieniowymi skóry.

## **Działanie rakotwórcze u zwierząt**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących długoterminowych badań działania rakotwórczego *N*-hydroksymocznika na zwierzęta laboratoryjne. U samiec szczurów narażonych dootrzewnowo na *N*-hydroksymocznik w dawce 125 ÷ 250 mg/kg mc. 3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy, obserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów gruczołów sutkowych w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (Bristol-Myers-Squibb 2005a). Okres obserwacji wyniósł 18 miesięcy.

W innym badaniu myszy szczepu XVII/G (50 zwierząt obu płci, 50-dniowe) otrzymywały *N*-hydroksymocznik dootrzewnowo według schematu: 1 mg – 2. dnia, 3 mg – 8. dnia, 5 mg – 15. dnia i 10 mg – od 30. dnia do ukończenia 1. roku życia w tygodniowych odstępach czasu. Częstość występowania nowotworów płuc wynosiła: 46% (16/35) w grupie myszy otrzymującej *N*-hydroksymocznik oraz 60% (30/50) w grupie kontrolnej. W dodatkowej grupie kontrolnej otrzymującej karbaminian 93% myszy zapadło na nowotwór płuc (*Muranyi-Kovacs, Rudali* 1972).

W IARC zaklasyfikowano *N*-hydroksymocznik do grupy 3., tj. do substancji, które nie mogą być klasyfikowane pod względem działania rakotwórczego u ludzi.

Brak jest wyników badań działania rakotwórczego *N*-hydroksymocznika na zwierzęta (IARC 2000).

## **Działanie na rozrodczość, działanie embriotoksyczne i teratogenne**

Obecnie w UE rekomenduje się zharmonizowaną klasyfikację *N*-hydroksymocznika zgodnie z rozporządzeniem PE i Rady 1272/2008, pod kątem jego szkodliwego działania na rozrodczość: na funkcje rozrodcze, płodność oraz rozwój potomstwa do kategorii 1.B (Repr. 1B), tj. do „substancji, co do których istnieje domniemanie, że działają szkodliwie na rozrodczość u ludzi“. Klasyfikacja substancji w kategorii 1.B jest w dużej mierze oparta na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach. Substancji przypisano zwrot zagrożenia H360FD „Może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki“.

## **Działanie na rozrodczość**

### **Ludzie**

Wyniki analizy obserwacji pacjentów płci męskiej leczonych *N*-hydroksymocznikiem, pochodzących z badań z różnych ośrodków wykazały, że terapia: zmniejsza liczbę plemników, osłabia ich ruchliwość oraz wpływa na ich cechy morfologiczne (*Berthaut* i in. 2008; *Grigg* 2007; *Lukusa* i in. 2009; *Masood* i in. 2007).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących wpływu terapii *N*-hydroksymocznikiem na płodność u kobiet.

## Zwierzęta

*N*-Hydroksymocznik po wielokrotnym podaniu samcom myszy i szczurów hamował spermatogenezę oraz ruchliwość plemników. Amerykańscy eksperci ocenili, że istnieją już wystarczające dowody, że *N*-hydroksymocznik w dawce 50 mg/kg mc./dzień działa szkodliwie na reprodukcję u samców myszy, gdy jest podawany dootrzewnowo przez 5 dni. Działanie to przejawiało się zmniejszoną masą jąder oraz ilością spermy. U samców

szczurów otrzymujących związek w wodzie do picia w dawce 400 ÷ 460 mg/kg mc./dzień przez 70 ÷ 90 dni, obserwowano zmniejszenie masy jąder i zmiany histologiczne w kanalikach nasiennych (Liebelt i in. 2007). *N*-Hydroksymocznik podawany dootrzewnowo myszom w dawkach  $\leq 25$  mg/kg/mc./dzień powodował istotne zmniejszenie liczby kanalików nasiennych z wydłużonymi spermatydami. Skutki działania *N*-hydroksymocznika na narządy rozrodcze zwierząt przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5.**  
Skutki działania *N*-hydroksymocznika na narządy rozrodcze/działanie na rozrodczość

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Czas trwania narażenia/ opis	Dawka/ droga narażenia	Toksyczność	Skutki działania na narządy rozrodcze/ działanie na rozrodczość	Piśmiennictwo
Szczury (dojrzałe) szczepu Holtzmann (♂ $n = 90$ /grupa badana), (♂ $n = 18$ /grupa kontrolna)	70 dni, następnie 30-dniowy okres obserwacji	0,3 mg/ml z wodą do picia (ok. 300 mg/kg mc./dzień; spożycie wody 100 ml/kg mc./dzień)	↓ masy ciała pod koniec narażenia	zanikanie komórek zarodkowych od 14. dnia narażenia, zależne od czasu eksperymentu; regeneracja nabłonka kanalików nasiennych po zakończeniu narażenia	Sampson i in. 2010
Szczury 60-dniowe szczepu Sprague Dawley ( $n = 10$ /grupa badana)	3 miesiące	0,3 mg/ml z wodą do picia (ok. 300 mg/kg mc./dzień; spożycie wody 100 ml/kg mc./dzień)	brak danych	↓ absolutnej masy jąder (g): $0,66 \pm 0,3^{**}$ (grupa kontrolna: $1,65 \pm 0,3$ ); ↓ masy głowy najądrza (mg): $88 \pm 7^{**}$ (grupa kontrolna: $178 \pm 10$ ); ↑ poziomu hormonu luteinizującego (LH) w surowicy (ng/ml) ( $2,1 \pm 0,1^{**}$ grupa kontrolna: $1,3 \pm 0,1$ ); ↑ poziomu folitropiny (FSH) w surowicy (ng/ml): $751 \pm 28^{**}$ (grupa kontrolna: $378 \pm 27$ ); zmiany nabłonka kanalików nasiennych	Mecklenburg i in. 1975
Myszy szczepu CF1 12- ÷ 16-tygodniowe ( $n = 34$ / grupa badana)	5 dni; zwierzęta zabijane w 35. dniu po zakończeniu narażenia	0; 125; 250; 500; 1000 mg/kg mc./dzień; <i>i.p.</i>	↓ masy ciała po zakończeniu eksperymentu w dawce 1000 mg/kg mc./dzień	– ↓ absolutnej średniej masy jąder (g) odpowiednio: 277; 223; 242; 163*; 129* – ↓ liczby plemników (100/ml), odpowiednio: 124,8; 77,6*; 65,6*; 49,6*; 26,4* – ↓ ruchliwości plemników (%), odpowiednio: 46,6; 34,8; 38,7; 30,7*; 18,9*	Rich, De Kretser 1977



cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Czas trwania narażenia/ opis	Dawka/ droga narażenia	Toksyczność	Skutki działania na narządy rozrodcze/ działanie na rozrodczość	Piśmiennictwo
Myszy 13- ÷ 15-tygodniowe linii C57B/6J x C3H/HeJ F1) ( $n \geq 6$ / grupa badana)	5 dni; zwierzęta zabijane w 8. i 29. dniu po zakończeniu narażenia	0; 25; 50; 100; 200; 400; 500 mg/kg mc./dzień; <i>i.p.</i>	↓masy ciała	↓ statystycznie znamienne absolutnej masy jąder w 8. dniu w dawkach $\geq 400$ mg/kg mc./dzień; ↓ wskaźników ruchliwości i ilości plemników w dawkach $\geq 100$ mg/kg mc./dzień w 29. dniu; ↓ istotne absolutnej masy jąder; ↓ wskaźników ruchliwości i ilości plemników w dawkach $\geq 50$ mg/kg mc./dzień; NOAEL – 25 mg/kg/ mc./dzień; LOAEL – 50 mg/kg/ mc./dzień (↓istotne masy jąder; ↓istotne liczby tetraploidalnych komórek rozrodczych); LOAEL $\leq 25$ mg/kg/ mc./dzień (↓ istotne liczby kanalików z wydłużonymi spermatydami)	<i>Ficsor, Ginsberg</i> 1980
Myszy 6- ÷ 8-tygodniowe linii B6C3/F1/ BOM M ( $n=5$ / grupa badana)	5 dni; zwierzęta zabijane po urodzeniu, w 5., 10., 27., 33., 45. dniu po zakończeniu narażenia	0; 200 mg/kg mc./dzień; <i>i.p.</i>	↓masy; podczas narażenia; zwierzęta wykazywały osłabienie; ↓ przyrostu masy ciała do 45. dnia po zakończeniu	atrofia kanalików nasennych w 5. i 10. dniu po narażeniu; ↓ względnej i absolutnej masy jąder (40 ÷ 45% vs. grupa kontrolna) w 27. i 33. dniu po zakończeniu narażenia; zahamowanie syntezy DNA w jądrach	<i>Evenson, Jost</i> 1993
Myszy szczepu ICR w wieku 6 ÷ 7 tygodni ( $n = 3$ / grupa badana)	1 dzień; zwierzęta zabijane po urodzeniu, w 4, 8, 12, 24, 48 h po zakończeniu narażenia	0; 100; 200; 400 mg/kg mc.; <i>i.p.</i>	brak wpływu narażenia na masę ciała i masę jąder	↑ zależny od dawki, liczby komórek apoptotycznych i poziomów fragmentacji DNA (maksimum po 12 h od iniekcji, powrót do poziomu kontrolnego w ciągu 48 h)	<i>Wiger i in.</i> 1995
Myszy dorosłe transgeniczne z anemią sierpowatą ( $n=6$ /grupa badana/etap)	28 i 56 dni	0; 25 mg/kg mc./dzień; dożołądkowo	brak wpływu narażenia na masę ciała	↓ statystycznie istotne absolutnej masy jąder w 28. i 56. dniu; ↓ wymiarów jąder o 52% oraz zanikowe zwyrodnienie w kanalikach nasennych w 56. dniu; ↓ najądrzy o 25% w 56. dniu; ↓ gęstości spermy przechowywanej o 69% w 56. dniu; ↓ ruchliwości plemników o 95% w 56. dniu	<i>Shin i in.</i> 1999

cd. tab. 5.

Gatunek, płeć, liczba zwierząt	Czas trwania narażenia/ opis	Dawka/ droga narażenia	Toksyczność	Skutki działania na narządy rozrodcze/ działanie na rozrodczość	Piśmiennictwo
Chomiki 10- ÷ 12- tygodniowe szczerp PD4 ( <i>n</i> = 6 ÷ 9/grupa badana)	5 dni; zwierzęta zabijane w 1., 4. i 10. tygodniu po zakończeniu narażenia	0; 10; 50; 250 mg/kg mc./d; <i>i.p.</i>	początkowo w 1. tygodniu po zakończeniu narażenia; ↑ masy ciała: 126, 114, 123% vs. grupa kontrolna; w 12. tygodniu ↓ masy ciała do: 90; 86; 92% vs. grupa kontrolna	stopniowe ↓ liczby plemników wraz z czasem ekspozycji i ze ↑ dawki, co było widoczne już na poziomie 10 mg/kg mc./dzień; nie opisano żadnych nieprawidłowości morfologicznych nasienia	<i>Jones i in.</i> 2009
Myszy linii C57BL/6J ( <i>n</i> = 20/ grupa badana)	28 dni; zwierzęta zabijane w 25., 26., 28. dniu; w 23. dniu iniekcja <i>i.p.</i> ; PSMG – indukcja foliulogenezy; 25 dzień – pomiar poziomu E2 (estradiolu), ( <i>n</i> = 5/grupa ) oraz iniekcja <i>i.p.</i> hCG ) i kolejne krycie po 15 h po hCG ( <i>n</i> =15/ grupa <sub>2</sub> oznaczenie wskaźnika owulacji ( <i>n</i> = 5/ grupa) po 27 h po hCG	0; 30 mg/kg mc./dzień; zgłębnikiem	brak opisu skutków wynikających z narażenia	↓ masy jajników*; ↓ wskaźnika owulacji*; poziomów E2 (estradiolu)*; ↓ liczby zarodków rozwijających się do stadium blastocysty: 60%* vs. 32% (grupa kontrolna)	<i>Singh, Taylor</i> 1981

Objaśnienia: mc. – masa ciała; E2–oestradiol-17B; hCG – gonadotropina kosmówkowa; *i.p.* – dootrzewnowo; PSMG–gonadotropina w surowicy wskazująca przyspieszenie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych u zwierząt doświadczalnych – myszy, szczury; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; ↑ – zwiększenie; ↓ – zmniejszenie; ♂ – samce; ♀ – samice.

## Działanie embriotoksyczne i teratogenne

### Ludzie

W dostępnym piśmiennictwie opisano przypadki występowania wad urodzeniowych u dzieci, których matki były leczone *N*-hydroksymocznikiem.

W badaniach klinicznych u kobiet chorych na niedokrwistość sierpowatą, leczonych *N*-hydroksymocznikiem podczas ciąży, występowały przypadki przedwczesnych porodów i poronień. Brak jest opracowania statystycznego tych badań (*Ballas i in.* 2009).

*Thauvin-Robinet i in.* (2001) przeanalizowali dane dotyczące przebiegu ciąży u 31 kobiet leczonych *N*-hydroksymocznikiem (dawki w zakresie

od 0,5 ÷ 6 g/dzień) z powodu: nadpłytkowości samoistnej (*n* = 22), przewlekłej białaczki szpikowej (*n* = 6), przewlekłej białaczki śledziony (*n* = 2) lub anemii sierpowatej (*n* = 1), z których: 3 kobiety otrzymywały *N*-hydroksymocznik przez cały okres ciąży, 22 kobiety – w 1. trymestrze ciąży, 2 kobiety – w 1. i w 2. trymestrze oraz 2 kobiety – w 3. trymestrze (u pozostałych 2 kobiet czas narażenia nie był znany). W wyniku 31-dniowej ciąży urodziły się 24 żywe noworodki (1 poród bliźniaczy), wykonano 5 aborcji, miało miejsce 1 poronienie i 2 zgony płodów w macicy. Opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego stwierdzono u 2/31 w badaniu USG. Wśród 24 żywo urodzonych noworodków, 9 porodów było przedwczesnych. U 3 noworodków stwierdzono nieprawidłowości w postaci

dysplazji stawu biodrowego, dylatacji nerki oraz chorobę zapalną tkanki podskórnej szpary między-  
pośladowej. U 5 noworodków stwierdzono nie-  
wydolność oddechową. Nie zaobserwowano wad  
rozwojowych w przypadku 2 płodów obumarłych  
w macicy. Analiza chromosomów przed lub po  
urodzeniu nie wykazała zmian w 6/7 przebadanych  
przypadków; w 1 przypadku stwierdzono inwersję  
chromosomu 9.30.

### **Zwierzęta**

*N*-Hydroksymocznik wykazywał działanie terato-  
genne i embriotoksyczne u szczurów i myszy  
(*Aliverti* i in. 1980; *Asano* i in. 1983; *Asano, Oka-  
niwa* 1987; *Chaube, Murphy* 1966; *Khera* 1979;  
*Roll, Bär* 1969).

Istnieją wystarczające dowody, aby stwierdzić,  
że *N*-hydroksymocznik powoduje toksyczność  
rozwojową u szczurzych płodów narażonych dozo-  
ładkowo objawiającą się: zwiększoną częstością  
wad wrodzonych, zmniejszeniem masy ciała  
i zmniejszeniem liczby żywych urodzeń. Naj-  
mniejsze wyznaczone doświadczalnie wartości  
NOAEL i LOAEL wynosiły odpowiednio 150  
i 300 mg/kg mc./dzień (*Aliverti* i in. 1980). Myszy

były gatunkiem mniej wrażliwym na działanie  
*N*-hydroksymocznika. Wartość NOAEL ustalono  
na poziomie 400 mg/kg m.c./dzień oraz wartość  
LOAEL na poziomie 500 mg/kg mc./dzień (*Yan,  
Hales* 2005).

Istnieją wystarczające dowody, aby uznać, że  
*N*-hydroksymocznik powodował toksyczność roz-  
wojową u młodych szczurów, urodzonych przez  
matki, narażane podczas ciąży drogą dootrzew-  
nową na związek w dawce 100 mg/kg mc./dzień,  
przejawiającą się wzrostem wad rozwojowych  
i zmianami w zachowaniu. Wartość NOAEL usta-  
lono na poziomie 50 mg/kg mc./dzień (zewnątrzne  
wady rozwojowe, testy behawioralne) natomiast  
wartość LOAEL na poziomie 100 mg/kg mc./dzień  
(*Asano* i in. 1983). Brak lub jedynie ograniczone  
informacje o skutkach narażenia u matek. Charak-  
ter i nasilenie obserwowanych skutków wskazuje,  
że wystąpiły one niezależnie od toksyczności  
u matek.

W tabeli 6. przedstawiono działanie terato-  
genne i embriotoksyczne *N*-hydroksymocznika  
u różnych gatunków zwierząt.

**Tabela 6.**  
**Działanie teratogenne i embriotoksyczne *N*-hydroksymocznika**

Gatunek, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka/droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Spra- gue-Dawley, <i>n</i> = 8 ÷ 10/ dawkę/ grupa badana; <i>n</i> = 27) grupa kontrolna	6 ÷ 15 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 21. dnia	0; 50; 150; 300; 450 mg/kg mc./dzień; dożoładkowo	– ↓ średniej masy ciała płodów (g): 5,34±0,31; 5,31±0,41; 5,08±0,63; 3,85±0,50; 3,28±0,76 – liczba resorpcji + śmierć płodów: 21; 9; 7; 52; 79 – liczba poronień (%): 5,7; 6,9; 5,5; 50,1; 69,6 – ↓ liczby żywych płodów: 375; 123; 121; 51; 30 – ↑ liczby płodów: - z wadami zewnętrznymi: 0/375; 0/123; 0/121; 4/51; 12/30 - z wadami narządów wewnętrznych: 0/196; 0/63; 0/63; 6/30; 15/15 - z wadami szkieletu: 0/179; 0/60; 0/58; 3/21 11/14  NOAEL – 150 mg/kg mc./dzień; LOAEL – 300 mg/kg mc./dzień; nie opisano toksyczności matczynej	<i>Aliverti</i> i in. 1980

cd. tab. 6.

Gatunek, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka/droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Myszy NMRI	6 ÷ 17 dzień ciąży	0; 200; 400; 600; 800 mg/kg mc./dzień; zgłębnikiem	dawki 600 lub 800 mg/kg mc./dzień – całkowita resorpcja embrionu lub poronienie; nie opisano toksyczności matczynej; brak szczegółowego opisu	<i>Roll, Bär</i> 1969
	6 ÷ 17 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 18. dnia	0; 400; 800mg/kg mc. (n = 21, 19, 16)	– ↓ liczby implantacji: 217; 200; 150 – odpowiednio całkowita liczba resorpcji (%): 10,1; 33,5; p = 0,0007; 94,7 – wady wrodzone: przepuklina mózgowa, skrócony ogon, brakujący ogon, opóźnienie kostnienia kręgów piersiowych, szyjnych i żeber, wady kręgów lędźwiowych, poważne opóźnienie rozwoju w najwyższej dawce	
	6 ÷ 17 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 18. dnia	0; 600; 1200 mg/kg mc./dzień (n 21, 18, 12)	– ↓liczba implantacji: 217; 188; 139 – ↑całkowita liczba resorpcji (%): 10,1; 56,4; 72,7 – wady wrodzone j.w.	
	10 ÷ 11 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 18. dnia.	0; 600; 1200 mg/kg mc./dzień (n = 21, 31, 23)	– liczba implantacji: 217; 321; 222 – całkowita liczba resorpcji (%): 10,1; 8,1; 45,1 – obserwowane wady (%): - rozszczep podniebienia: 0,5; 8,0; 28,7 - wady mostka płodowego: 1,1; 4,2; 25,4 - przepuklina mózgowa: 0,5; 0,4; 9,8 – brak/skrócenie ogona: 0; 8,4; 23,8 - zrosnięte żebra: 1,1; 1,2; 4,1 - zrosnięte kręgi szyjne: 1,1; 0; 4,9 - wady kręgów piersiowych: 0; 13,3; 55,5 – wady kręgów lędźwiowych: 0; 5,3; 27,0 - wady kręgów krzyżowych : 0; 0; 13,2 - wady kończyn tylnych: 0; 0; 2,4 - wady kończyn przednich: 0; 0; 3,2 - aplazja piszczeli: 0; 0; 9,8 - skrócenie piszczeli: 0; 0; 4,9	
	10 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 18. dnia	0; 600; 900; 1200 mg/kg mc. (n = 21, 32, 13, 21)	– liczba implantacji: 217; 333; 117; 182 – ↑całkowitej liczby resorpcji (%): 10,1; 12,9; 13,7 – ↓średniej masy płodów (g): 1,17±0,01; 1,15±0,01; 1,09±0,01; 1,03±0,02 – obserwowane wady (%): - rozszczep podniebienia: 0,5; 1,7; 6,0; 19,3 - wady mostka płodowego: 1,1; 4,7; 13,9; 25,9 - przepuklina mózgowa: 0,5; 0,4; 0, 0 - brak/skrócenie ogona: 0, 0; 13,9; 23,0 - zrosnięte żebra: 1,1; 0,4; 2,0; 2,2 - zrosnięte kręgi szyjne: 1,1; 0,4; 0,0 - wady kręgów piersiowych: 0; 2,1; 26,7; 45,1 - wady kręgów lędźwiowych: 0; 0; 6,0; 32,5 - wady kręgów krzyżowych: 0; 0; 0; 25,1 - wady kończyn tylnych: 0; 0; 2,4 - wady kończyn przednich: 0; 0; 0; 6,7 - aplazja piszczeli: 0; 0; 0; 7,4 - skrócenie kości piszczeli: 0; 0; 4,9 - aplazja kości łokcia: 0; 0; 0; 1,5	

cd. tab. 6.

Gatunek, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka/droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
	11 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 18. dnia	0; 600; 900; 1200 mg/kg mc. (n = 21, 17, 23, 30)	– liczba implantacji: 217; 170; 264; 208 – całkowita liczba resorpcji (%): 10,1; 7,1; 12,5; 13,9 – średnia masa płodów (g): 1,17±0,01; 1,11±0,01; 1,09±0,01; 0,98±0,01 – obserwowane wady (%): - rozszczep podniebienia: 0,5; 0; 0,9; 16,1 - wady mostka płodowego: 1,1; 5,0; 3,9; 12,8 - przepuklina mózgowa: 0,5; 1,5; 0; 0,6 - brak/skrócenie ogona: 0; 0; 0; 5,6 - wady kręgów piersiowych: 0; 0; 0; 17,3 - wady kręgów lędźwiowych: 0; 0,7; 0; 5,3 - wady kończyn tylnych: 0; 0; 3,9; 5,6 - wady kończyn przednich: 0; 0; 9,5; 20,1 - skrócenie kości piszczeli: 0; 0; 0; 1,2	
Koty (n = 17/ grupa badana badana)	10 ÷ 22 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 43. dnia	0; 50; 100 mg/kg mc./dzień; dożołądkowo (kapsułki)	– liczba miotów z wadami/liczba badanych: 2/7; 5/8; 1/1 – liczba płodów z wadami/liczba badanych: 4/40; 11/38; 1/2 – liczba płodów z wadami narządów/liczba badanych: 1/19; 6/17; 1/1 – liczba płodów z wadami kostnymi/liczba badanych: 3/21; 5/21; 0/1 – obserwowane wady: - 50 mg/kg mc.: bezmózgowie, małogłowie, rozszczepione powieki, mikroftalmia, rozszczep podniebienia i warg, szczątkowe nerki, brak jednego lub więcej palców, małe kończyny, brak ogona, rozszczep wargi i nosa, obustronna mikroftalmia, ogólne obrzęki, zrosnięte zebra, opóźnione kostnienie sklepienia czaszki, opóźnione kostnienie mostka i palców 91 - 100 mg/kg mc.: cykloopia, szczątkowy nos i żuchwa - brak toksyczności matczynej w dawce 50 mg/kg mc./dzień - w dawce 100 mg/kg mc./dzień: zmniejszenie masy ciała; śmierć 16/17 zwierząt	<i>Khera</i> 1979
Szczury Wistar (n = 10 ÷ 12/ grupa badana)	9 ÷ 12 dzień ciąży; obserwacja młodych po urodzeniu	0; 25; 50; 100 mg/kg mc./dzień; <i>i.p.</i>	– liczba implantacji: 186; 151; 159; 173 (w %: 91,4; 88,7; 91,2; 83,8) – poronienia (%): 0; 0; 2,8; 1,4 – liczba płodów z wadami: 0; 2/45 (4,4%); 4/52 (7,7%); 9/50 (18%) – liczba zwierząt z wadami zewnętrznymi: 0,1/78 (1,3%); 1/83(1,2%); 14/86(16,5%) (mikroftalmia, anoftalmia, powiększone sklepienie czaszki) – testy behawioralne: - ↓ statystycznie istotne szybkości reagowania na bodźce w 2. dniu życia w dawce 25 mg/kg mc./dzień u samic - ↓ statystycznie istotne szybkości reagowania na bodźce w 15. i 25. dniu życia u samców w dawce 100 mg/kg mc. (odruch swobodnego spadania) - ↑ statystycznie istotny liczby wspięć na tylne łapy w teście otwartego pola w 8. tygodniu w dawce 100 mg/kg mc. u samic - nie stwierdzono wpływu na aktywność ruchową zwierzęcia w teście otwartego pola i na rota rodzje w 8. tygodniu w dawce 100 mg/kg mc. NOAEL – 50 mg/kg mc./dzień (zewnętrzne wady rozwojowe, testy behawioralne); LOAEL – 100 mg/kg mc./dzień; BMD <sub>10</sub> ; ↑ liczby wad rozwojowych – 74/86 (4 i 21 dzień życia); nie opisano toksyczności matczynej	<i>Asano</i> i in. 1983

cd. tab. 6.

Gatunek, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka/droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Wistar ( $n = 10 \div 12$ / grupa badana)		0; 100; 200 mg/kg mc./dzień; <i>i.p.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba implantacji: 125; 160; 160; w %: 90,4; 83,8; 70,6</li> <li>– ↑ liczby poronień (%): 1,8; 4,5; 25,7*</li> <li>– ↓ średniej masy urodzeniowej (g): ♂ – 6,22±0,45; 5,77±0,61; 5,75±0,54*; ♀ – 5,72±0,51; 5,48±0,67; 5,28±0,51</li> <li>– liczba zwierząt z wadami zewnętrznymi: 0; 0; 17/84 (20,2%)*</li> <li>– wady obserwowane w obrębie głowy w dawce 200 mg/kg mc.: bezmózgowie, przepuklina oponowa, poszerzone komory mózgu, powiększone sklepienie czaszki, brak małżowin usznych, rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, mała żuchwa, krótki ogon</li> <li>– 2 dzień po urodzeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- % zwierząt, które przeżyły: 92,8; 91,4; 64,1</li> <li>- liczba zwierząt z wadami: 0/39; 2/38 (5,3%); 9/13 (69,2%)*</li> <li>- wady obejmowały: głowę, oczy (anofthalmia, mikroftalmia, zmętnienie rogówki, zrośnięcie warg sromowych</li> </ul> </li> <li>– 14 dzień po urodzeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- % zwierząt, które przeżyły (w stosunku do 4. dnia): 100; 94,9; 97,6</li> <li>- liczba zwierząt z wadami: 0/16, 1/17 (5,9%), 7/8 (87,5%)*</li> <li>- obserwowane wady: oczu, głowy</li> </ul> </li> <li>– 21 dzień po urodzeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia masa ciała (g): ♂ – 55,2±4,9; 53,8±6,4; 49,5±10,4; ♀ – 53,6±4,8; 52,3±4,7; 46,9±14,4</li> <li>- % zwierząt z wadami: 0/19; 0/18; 5/8 (62,5%)*</li> </ul> </li> <li>– 56 dzień po urodzeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- % zwierząt, które przeżyły (w stosunku do 14. lub 21. dnia): 100; 100; 66,7*</li> <li>- liczba zwierząt z wadami: 0/29; 3/40 (7,5%); 11/16 (68,8%)*</li> </ul> </li> <li>– skutki behawioralne: ↓ statystycznie istotne szybkości reagowania na bodźce w 15. i 25. dniu życia u samców w dawce 100 i 200 mg/kg mc. LOAEL – 100 mg/kg mc./dzień; NOAEL – 50 mg/kg mc./dzień; BMD10 – 74 mg/kg mc./dzień</li> </ul>	
Szczury Sprague-Dawley ( $n = 15 \div 16$ / grupa badana)	9 ÷ 12 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 21. dnia	0; 100; 200 mg/kg mc./dzień; <i>i.p.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– opóźnienie wzrostu, śmiertelność noworodków i wady rozwojowe w dawce 200 mg/kg mc./dzień</li> <li>– liczba implantacji: 207; 212; 219</li> <li>– liczba resorpcji: 15; 15; 19</li> <li>– średnia liczba żywych płodów: 12,8±2,1; 13,1±1,7; 12,5±2,9</li> <li>– średnia masa płodów (g): 4,82±0,43; 4,88±0,33; 4,48±0,47*</li> <li>– % płodów z wadami szkieletowymi: ♂ – 0; 0; 51,1**; ♀ – 1,1; 1,1; 43,8**</li> <li>– wady najczęściej obserwowane u samic i samców (&gt;10%) w dawce 200 mg/kg mc. odpowiednio: poszerzenie komory bocznej: 23/88 (26,1%); 15/112 (13,4%) – anofthalmia: 16/88 (18,2%); 16/112 (14,3%)</li> <li>– mikroftalmia: 20/88 (22,7%); 19/112 (17,0%) – ubytek przegrody międzykomorowej: 23/88 (26,1%); 17/112 (15,2%).</li> <li>NOAEL – 100 mg/kg mc./dzień; LOAEL – 200 mg/kg mc./dzień; BMD<sub>10</sub>;</li> <li>– ↓ masy ciała – 203</li> <li>– ↑ wady płodów ♂/♀ – 131/134</li> <li>– nie opisano toksyczności matczynej</li> </ul>	Asano, Okaniwa 1987

cd. tab. 6.

Gatunek, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka/droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Wistar ( <i>n</i> = 5/ grupa badana)			<p>– liczba implantacji: 63; 76; 78; resp.                      – liczba resorpcji: 9; 4; 5                      – średnia liczba żywych płodów: 10,8±3,3; 14,4±2,3; 14,6±2,1                      – średnia masa płodów (g): 5,58±0,52; 5,14±0,10; 4,49±0,33**                      – % płodów z wadami szkieletowymi:                      ♂ – 0; 0; 86,8**; ♀ – 10,0; 6,7; 88,6**                      – wady najczęściej obserwowane u samców i samic (&gt;10%) w dawce 200 mg/kg mc. odpowiednio:                      - bezmózgowie: 6/38 (15,8%); 0/35 - poszerzenie komory bocznej mózgu: 21/38 (55,3%); 18/35 (51,4%) - anoftalmia: 24/38 (63,2%); 17/35 (48,6%) - mikroftalmia: 8/38 (21,1%); 15/35 (42,9%)                      NOAEL – 100 mg/kg mc./dzień;                      LOAEL – 200 mg/kg mc./dzień                      BMD<sub>10</sub>;                      ↓masy ciała – 120;                      ↑wady płodów ♂ /♀ – 156/153</p>	
Szczury Sprague-Dawley ( <i>n</i> = 12 ÷ 22/grupa badana)		0; 100; 200 mg/kg mc. dzień <i>i.p.</i>	<p>– liczba implantacji: 169;168; 310                      – % implantacji: 89,9; 95,2; 79,7                      – poronienia (%): 0,7; 0, 5; 3                      – 0 dzień po urodzeniu:                      - średnia masa ciała (g): ♂- 5,82±0,49; 5,55±0,45; 5,36±0,66*; ♀ – 5,54±0,48; 5,31±0,49; 4,99±0,63**                      – 4 dzień po urodzeniu:                      - % zwierząt, które przeżyły: 100; 98,8; 87,6**                      - liczba zwierząt z wadami:                      ♂ – 0/25; 0/27; 1/19 (5,3%);                      ♀– 0/30; 0/35; 5/34 (14,7%)                      - obserwowane wady: w dawce 200 mg/kg mc. ♂ i ♀: poszerzenie komory bocznej mózgu: 0/19; 1/31 (2,9%); anoftalmia: 0/19; 3/31 (8,8%); mikroftalmia: 0/19; 2/13 (5,9%); przegroda międzykomorowa: 1/19 (5,3%), 1/31 (2,9%)                      – 21 dzień po urodzeniu                      - średnia masa ciała (g): ♂ – 42,4±3,5; 41,7±2,9; 39,2±5,4*; ♀ – 41,4±3,4; 40,3±3,2; 37,5±5,0*                      - % zwierząt, które przeżyły w stosunku do 4. dnia: 100; 100; 98,7                      - liczba zwierząt z wadami wrodzonymi:                      ♂– 0/50; 1/46(2,2%); 37/70 (52,9%)**;                      ♀– 0/50; 1/50 (2%); 34/80 (42,5)**;                      - obserwowane wady w dawce 200 mg/kg mc. u samców i samic: wodogłowie: 27/70 (38,6%); 9/80 (11,3%); niewykształcenie oczu: 22/70 (31,4%); 23/80(28,8%); mikroftalmia: 9/70 (12,9%); 10/80(25%); nie opisano toksyczności matczynej</p>	

cd. tab. 6.

Gatunek, liczba zwierząt	Czas narażenia	Dawka/droga narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Wistar ( $n = 13 \div 34$ mioty/grupa; ( $n = 53$ mioty/grupa kontrolna)	9 ÷ 12 dzień ciąży; zwierzęta zabijano 21. dnia	0; 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 mg/kg mc./dzień; <i>i.p.</i>	– liczba miotów: 53; 18; 17; 21; 34; 17; 15; 13 – liczba płodów: 559; 154; 188; 213; 315; 125; 101; 70 – %, resorpcji: 4,1; 12,7; 6,0; 3,6; 13,0; 26,4; 35,2; 51,0 – średnia masa ciała płodów (g): $4,40 \pm 0,37$ ; $4,02 \pm 0,37^*$ ; $4,15 \pm 0,30^*$ ; $4,00 \pm 0,40^*$ ; $3,76 \pm 0,53^*$ ; $3,71 \pm 0,54^*$ ; $3,39 \pm 0,61^*$ ; $3,07 \pm 0,39^*$ – wady (% płody): – połączone kości jarzmowe: 8,8; 10,3; 18,6*; 20,1*; 38,4*; 43,2*; 45,5*; 84,2* – zniekształcenie mostka: 4,3; 2,6; 4,2; 8*; 9,5*; 24*; 17,8*; 27,1*; – pofalowane żebra: 8,8; 1,3*; 0,5*; 0,5*; 2,5*; 2,4*; 3*; 0* – zaburzenia kostnienia kręgów lędźwiowych: 0; 1,3*; 0,5; 6,1*; 15,2*; 25,6*; 10,8*; 12,8* – kręgów piersiowych: 0,9; 13,6*; 38,8*; 46,4*; 64,7*; 69,6*; 63,3*; 61,4* – rozszczep podniebienia: 0; 0; 0; 0; 3,8*; 4,8*; 12,8*; 34,2* – brak kości bębenkowej: 0; 0; 4,2*; 5,2*; 35,8*; 52,8*; 64,3*; 91,4* – brak kości pierszelowej: 0; 0; 0; 3,5*; 17,6*; 27,7*; 44,2* – wygięte żebra: 0; 0; 0; 0; 0,8*; 1,9*; 1,4* - wygięty obojczyk: 0; 0; 0; 0; 5,6*; 4,0*; 20,0* NOAEL – 300 mg/kg mc./dzień; LOAEL – 500 mg/kg mc./dzień; nie opisano toksyczności matczynej	<i>Chahoud, Paumgarten</i> 2009
Myszy CD-1	9 dzień ciąży	400; 500; 600 mg/kg mc./dzień; <i>i.p.</i>	– dawka 500 mg/kg mc./dzień: śmiertelność płodów – ↑ istotny (43 vs. 5% w grupie kontrolnej); częstość wad zewnętrznych – ↑ istotny (22,2 vs. 2% w grupie kontrolnej); częstość wad szkieletowych – ↑ istotny (35 vs. 5% w grupie kontrolnej) – dawka 600 mg/kg mc./dzień: śmiertelność płodów – ↑ istotny (53 vs. 5% w grupie kontrolnej); częstość wad zewnętrznych – ↑ istotny (87,7 vs. 2% w grupie kontrolnej); częstość wad szkieletowych – ↑ istotny (90,2 vs. 5% w grupie kontrolnej) NOAEL – 400 mg/kg m.c/dzień; LOAEL – 500 mg/kg mc./dzień; nie opisano toksyczności matczynej	<i>Yan i Hales</i> 2005

Objaśnienia: mc. – masa ciała; *i.p.* – dootrzewnowomysz, szczury; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; ↑ – wzrost; ↓ – obniżenie; ♂ – samce; ♀ – samice.



## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

*N*-Hydroksymocznik jest całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego u ludzi. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 1 ÷ 4 h po spożyciu z wodą (Bristol-Myers-Squibb 2002). Czas połowicznego zaniku z osocza po zaprzestaniu dożylniej iniekcji *N*-hydroksymocznika wynosił 220 ÷ 267 min (3,67 ÷ 4,45 h), (Belt i in. 1980).

Według Morton i in. (2014) średnie maksymalne stężenie *N*-hydroksymocznika w osoczu szczurów (samice i samce) w 1. dniu po podaniu dożołądkowym związku w dawkach: 50; 500 lub 1500 mg/kg mc. wynosiło odpowiednio: 13,1; 182 i 439 µg/ml, natomiast w osoczu psów narażonych na *N*-hydroksymocznik w dawce 50 mg/kg mc. wynosiło – 40,7 µg/ml.

Adamson i in. (1965) zbadali rozmieszczenie znakowanego izotopem <sup>14</sup>C-*N*-hydroksymocznika u samców myszy CDBA i u szczurów Fischer po podaniu dootrzewnowym związku w dawce 100 ÷ 500 mg/kg mc. Po podaniu myszom *N*-hydroksymocznika w dawce 500 mg/kg mc. największy poziom znacznika po 0,5 h mierzono w: klatce piersiowej i jamie brzusznej (51,6 ÷ 56,6%), pęcherzu moczowym (3,9 ÷ 10,9%), wątrobie (4,9 ÷ 5,4%), nerkach (2,8 ÷ 3,0%), jelicie (3,6%), a następnie w: żołądku, śledzionie, sercu i płucach (< 1%). Odzysk radioaktywności wynosił 74 ÷ 77%. W przypadku podania szczurom *N*-hydroksymocznika w dawce 100 mg/kg mc. największy poziom znacznika po 1 h zmierzono w: wątrobie (0,95 ÷ 2,11%), nerkach (1,35 ÷ 1,75%), jelicie (1,42 ÷ 2,64%), płucach i śledzionie (0,55%).

U myszy otrzymujących *N*-hydroksymocznik w dawce 200 mg/kg mc. największą radioaktywność znacznika zmierzono w: nerkach, płucach i mózgu (Van den Berg i in. 1994).

### Metabolizm i wydalanie

Metabolizm *N*-hydroksymocznika u ludzi nie był badany. Gwilt i Tracewell (1998) zakładał, że *N*-hydroksymocznik metabolizuje do kwasu aceto-

hydroksymowego (*N*-hydroksyacetamidu), inhibitora ureazy przez hydroksyloaminę, lecz nie zwerfikowano tego założenia. Dalton i in. (2005) stwierdzili, że połowa podanej dawki *N*-hydroksymocznika była wydalana w postaci niezmienionej z moczem, natomiast druga połowa była metabolizowana w wątrobie do CO<sub>2</sub> i mocznika.

Według innych danych 50 ÷ 80% *N*-hydroksymocznika było wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 12 h, a w niewielkim odsetku – w postaci mocznika (Baza leków 1998-2017). Udział drogi wydalania związku przez nerki nie jest jasny, ponieważ frakcje podanej dawki *N*-hydroksymocznika odzyskiwane w moczu znacznie się różniły.

*N*-hydroksymocznik przechodzi przez barierę krew-mózg, osiągając maksimum 3 h po podaniu dożołądkowym. Stevens (1999) opisał eliminację *N*-hydroksymocznika jako dwufazową z  $t_{1/2}$  dla I fazy – 1,78 h i dla II fazy – 3,32 h.

Głównym metabolitem *N*-hydroksymocznika u zwierząt był mocznik. Wydalanie *N*-hydroksymocznika było szybkie, z  $t_{1/2}$  – 0,5 h u szczurów i u myszy oraz 2 h u małp (Liebelt i in. 2007).

Adamson i in. (1965) badali metabolizm znakowanego izotopem <sup>14</sup>C-*N*-hydroksymocznika u myszy CDBA po podaniu dootrzewnowym w dawce 500 mg/kgmc. W moczu pobranym z pęcherza moczowego między 3 ÷ 24 h po narażeniu, zawartość <sup>14</sup>C-*N*-hydroksymocznika wynosiła 27 ÷ 44%, natomiast zawartość mocznika znaczonego izotopem <sup>14</sup>C wynosiła 31 ÷ 42%. Mniejsze ilości znacznika (7%) zmierzono w powietrzu wydychanym jako <sup>14</sup>C-ditlenek węgla.

U pacjentki z przewlekłą białaczką szpikową, leczoną doustnie w czasie laktacji *N*-hydroksymocznikiem w dawce 500 mg 3 razy dziennie pobierano próbki mleka w ciągu 7 dni laktacji, 2 h po podaniu ostatniej dawki. Stężenia *N*-hydroksymocznika w mleku wynosiły: 1 dzień – 6,1 mg/l; 3 dzień – 3,8 mg/l i 4 dzień – 8,4 mg/l (średnio 6,1 ± 2,3 mg/l), (Sylvester i in. 1987).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Dokładny mechanizm działania *N*-hydroksymocznika nie jest znany. *N*-Hydroksymocznik działa cytotoksycznie i antymitotycznie. Najważniejszym skutkiem działania związku wydaje się blokowanie kompleksu reduktazy rybonukleotydowej, przekształcającej rybonukleotydy do deoksyrybonukleotydów w kluczowym etapie syntezy DNA, co prowadzi do jej zahamowania lub uszkodzenia DNA

przez złamania i fragmentację chromosomów oraz translokacje. *N*-hydroksymocznik, działając na szpik, powoduje przede wszystkim zahamowanie tworzenia granulocytów, a w mniejszym stopniu – płytek krwi i erytrocytów (FDA 2010; 2012).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat łącznego narażenia na *N*-hydroksymocznik i inne leki przeciwnowotworowe. U cho-

rych napromienianych, leczonych *N*-hydroksymocznikiem, nasilały się objawy rumienia skór- nego.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Główne skutki działania *N*-hydroksymocznika:

### 1. Toksyczność układowa:

- u ludzi – manifestująca się supresją szpiku kostnego już w dawkach terapeutycznych (najmniejsza dawka terapeutyczna wynosi 15 mg/kg mc.), w wyniku czego dochodzi do: neutropenii, granulocytopenii i małopłytkowości, leukopenii oraz zwiększenia liczby megaloblastów w szpiku kostnym (Baza leków 1998; FDA 2010; 2012; MEDAC 2011; TEVA 2011)
- u zwierząt laboratoryjnych, którym podawano *N*-hydroksymocznik w dawkach większych niż dawki kliniczne ustalone dla ludzi, występowały zaburzenia sercowo-naczyniowe (np.: zmiany rytmu serca, ciśnienia krwi i EKG), z hemolizą i methemoglobinem. W podprzewlekłych i przewlekłych badaniach na szczurach obserwowano zależną od dawki słabą lub umiarkowaną hipoplazję szpiku kostnego oraz przekrwienie płuc i tzw. plamiste płuca. Dawkę 50 mg/kg mc. przyjęto za wartość NOAEL dla skutków działania *N*-hydroksymocznika na parametry krwi u szczurów, którym podawano związek dożołądkowo w roztworze wodnym przez 10 dni (Morton i in. 2014).

2. Bezprogowe działanie genotoksyczne u ludzi i zwierząt: w komórkach ludzkiego szpiku kostnego po leczeniu *N*-hydroksymocznikiem obserwowano aberracje chromosomowe różnego rodzaju. Genotoksyczność wywołwaną przez *N*-hydroksymocznik potwierdzono w badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* i w warunkach *in vivo* na modelach zwierzęcych.
3. Działanie szkodliwe na rozrodczość u ludzi i zwierząt (Liebelt i in.2007):
  - u mężczyzn terapia *N*-hydroksymocznikiem zmniejsza liczbę plemników i osłabiała ich ruchliwość oraz wpływa na ich cechy morfologiczne w dawkach terapeutycznych
  - u samców myszy i szczurów *N*-hydroksymocznik hamował spermatogenezę i ruchliwość plemników. *N*-Hydroksymocznik po podaniu dootrzewnowym samcom myszy w dawce 50 mg/kg mc./dzień przez 5 dni, powodował szkodliwy wpływ na reprodukcję, który manifestował się zmniejszoną masą jąder i ilością spermy, natomiast gdy był podawany w wodzie do picia samcom szczurów w dawce 400 ÷ 460 mg/kg mc./dzień przez 70 ÷ 90 dni, powodował zmniejszenie masy jąder i zmiany histologiczne w kanalikach nasiennych.

4. Działanie teratogenne i embriotoksyczne u zwierząt: istnieją wystarczające dowody, aby stwierdzić, że *N*-hydroksymocznik powoduje całkowite resorpcje embrionów lub poronienie oraz toksyczność rozwojową u płodów szczura (narażonych dożołądkowo), objawiającą się: zwiększoną częstością wad wrodzonych, zmniejszeniem masy ciała i zmniejszeniem liczby żywych urodzeń. Najmniejsze wyznaczone doświadczalnie wartości NOAEL i LOAEL dla działania *N*-hydroksymocznika na rozrodczość wynoszą: NOAEL – 150 mg/kg mc./dzień oraz LOAEL – 300 mg/kg mc./dzień. Mysz są gatunkiem zwierząt mniej wrażliwym na działanie związku. Wartość NOAEL dla myszy wyznaczono na poziomie 400 mg/kg mc./dzień oraz wartość LOAEL na poziomie 500 mg/kg mc./dzień (*Yan i Hales 2005*).
5. Pyły *N*-hydroksymocznika mogą powodować podrażnienia: skóry, oczu i błon śluzowych dróg oddechowych. U pracowników zatrudnionych przy produkcji *N*-hydroksymocznika, wykonujących homogenizację/granulację masy tabletkowej oraz kapsułkowanie leku, okresowe badania lekarskie nie wykazały: podrażnień i uczuleń, wypadania włosów, rogowacenia naskórka, zmian w nerkach i wątrobie oraz zmian psychoneurologicznych. Zmierzone średnie stężenie *N*-hydroksymocznika w strefie oddychania wynosiły 0,34 mg/m<sup>3</sup> (*Pośniak, Bartoszek 2009*).
- Dostępne dane nie pozwalają na ustalenie zależności dawka-skutek dla ludzi. Reasumując, małe dawki terapeutyczne *N*-hydroksymocznika powodowały wystąpienie niekorzystnych skutków działania. W badaniach na zwierzętach wyznaczono wartości NOAEL dla działania szkodliwego na rozrodczość, jednak są one większe od najmniejszej dawki terapeutycznej *N*-hydroksymocznika.

## 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 zostały ustalone wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla *N*-hydroksymocznika w środowisku pracy. Dopuszczalne

poziomy narażenia zawodowego *N*-hydroksymocznika ustalili niektórzy producenci na poziomie 0,01 ÷ 0,1 mg/m<sup>3</sup> (tab. 7.).

**Tabela 7.**

**Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego na *N*-hydroksymocznik ustalone przez producentów**

Producent	Dopuszczalny poziom narażenia zawodowego, mg/m <sup>3</sup>	Piśmiennictwo
Producent konfekcjonujący lek w Polsce	0,01	CIOP 2008 [dane niepublikowane]
Bristol-Myers Squibb	0,1	Bristol-Myers-Squibb Company 2015; <i>Murf</i> 2012
US Pharmacopeia	0,1	US Pharmacopeia 2014
Medisca Inc.	0,1	Medisca Inc. 2015
NIOSH	≤0,01	NIOSH 2004; 2012
Grupa działająca w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” – <i>International Program on Chemical Safety</i>	0,001÷0,01	<i>Eherts</i> 2004

Uzasadnienie wartości OEL zaproponowanej przez Bristol-Myers Squibb (2015) jest następujące: pracownik nie jest narażony na stężenie większe niż stężenie ekwiwalentne do 0,1% najmniejszej rekomendowanej doustnej dawki terapeutycznej *N*-hydroksymocznika.

Według NIOSH i międzynarodowych stowarzyszeń farmaceutów *N*-hydroksymocznik jest zaklasyfikowany do kategorii leków niebezpiecznych, gdyż w małych dawkach działał genotoksycznie i teratogennie, powodował toksyczność rozwojową, działał szkodliwie na rozrodczość i toksycznie na narządy, stąd przemysł farmaceutyczny powinien stosować normatyw higieniczny w miejscu pracy mniejszy niż  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Kupczewska-Dobecka 2015; NIOSH 2004; 2012).

Według klasyfikacji proponowanej przez grupę działającą w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” (*International Program on Chemical Safety*), która dzieli czynne substancje farmaceutyczne na pięć kategorii, uwzględniając ich właściwości: uczulające, mutagenne, rakotwórcze oraz wpływ na rozrodczość, a także poziom aktywności farmakologicznej (Eherts 2004), *N*-hydroksymocznik powinien posiadać wartość dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego na poziomie  $0,001 \div 0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$  ( $1 \div 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

## Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Skutkiem krytycznym działania *N*-hydroksymocznika, jako leku, jest zahamowanie czynności szpiku kostnego. Za najmniejszą dawkę terapeutyczną przyjmuje się  $15 \text{ mg}/\text{kg mc.}/\text{dzień}$ .

Dostępne dane nie pozwalają na ustalenie zależności dawka-skutek dla *N*-hydroksymocznika.

Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych zaproponował przyjęcie wartości NDS *N*-hy-

droksymocznika na poziomie  $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ , tj. na poziomie stężenia ekwiwalentnego do 0,1% najmniejszej rekomendowanej doustnej dawki terapeutycznej.

Na 86. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy w dniu 05.07.2017 r. przyjęto wartość NDS dla frakcji wdychalnej *N*-hydroksymocznika na poziomie  $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Wartość ta została przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 102), ponieważ *N*-hydroksymocznik w małych dawkach działał: genotoksycznie, teratogennie, szkodliwie na rozrodczość oraz powodował toksyczność rozwojową. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia dla *N*-hydroksymocznika wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Nie znaleziono danych ilościowych odnośnie wchłaniania *N*-hydroksymocznika przez skórę, lecz ze względu na jego małą masę cząsteczkową (76,06) i nieograniczoną rozpuszczalność w wodzie, istnieje potencjalna możliwość przenikania substancji przez skórę (Grabowski 2015).

Ponieważ w przypadku personelu medycznego narażonego na cytostatyki, kontakt ze skórą uznaje się za najważniejszy czynnik ryzyka, zalecono oznakowanie substancji notacją „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową. Zastosowano również oznakowanie literami: „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz „Ft” – substancja działająca szkodliwie na płód.

## PIŚMIENNICTWO

Acros Organics BVBA SDS (2009). Hydroxyurea 98% Safety Data Sheet (Karta charakterystyki) [<http://wercs.acros.com/wercsdata/document.aspx?prd=ACR15168~PDF~MTR~CLP1~EN~2012-04-17%2001:56:40~Hydroxyurea>].

Adamson R. H., Ague S.L., Hess S.M., Davidson J.D. (1965). The distribution, excretion, and metabolism of hydroxyurea-C14. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150, 322–327.

Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company SDS (2009). Hydroxyurea Safety Data Sheet (Karta charakterystyki) [[https://us.vwr.com/store/asset?assetURI=https://us.vwr.com/stibo/hi\\_res/eng\\_us/06/03/8140603.pdf](https://us.vwr.com/store/asset?assetURI=https://us.vwr.com/stibo/hi_res/eng_us/06/03/8140603.pdf)].

Aliverti V., Bonanomi L., Giavini E. (1980). Hydroxyurea as a reference standard in teratological screening. Comparison of the embryotoxic and teratogenic effects following single intraperitoneal or repeated

- oral administrations to pregnant rats. Arch. Toxicol. Suppl. 4, 239–47.
- American Hospital Formulary Service – Drug Information (2003). [Red.] G.K. McEvoy. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2003 (plus supplements), 1015 [cyt. za: Toxnet 2004].
- Amresco SDS (2011). Hydroxyurea Safety Data Sheet (Karta charakterystyki) [<https://www.amresco-inc.com/media.acux?path=/media/products/sds/MSDS-1B1368.pdf>].
- Asano Y., Ariyuki F., Higaki K. (1983). Behavioral effects of hydroxyurea exposure during organogenetic period of rats. Congenit Anom. 23, 279–89.
- Asano Y, Okaniwa A. (1987). In utero morphological effects of hydroxyurea on the fetal development in Sprague-Dawley rats. Jikken Dobutsu 36, 143–9 (abstrakt).
- Ballas S.K., McCarthy W.F., Guo N., DeCastro L., Bellevue R., Barton B.A. (2009). Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. J. Natl. Med. Assoc. 101, 1046–51.
- Bates N. (2008) Hydroxycarbamide (hydroxyurea) toxicity in dogs. J. Small Animal Practice 49(4):216.
- Baza leków (1998). Medycyna praktyczna dla pacjentów. Hydroksymocznik (opis profesjonalny) [[http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=377](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=377)].
- Belt R.J., Haas C.D., Kennedy J., Taylor S. (1980). Studies of hydroxyurea administered by continuous infusion: toxicity, pharmacokinetics, and cell synchronization. Cancer 46, 455–462.
- van den Berg C.L., McGill J.R., Kuhn J.G., Walsh J.T., De La Cruz P.S., Davidson K.K., Wahl G.M., Von Hoff D.D. (1994). Pharmacokinetics of hydroxyurea in nude mice. Anticancer Drugs 5, 573–578.
- Berthaut I., Guignedoux G., Kirsch-Noir F., de Larouziere V., Ravel C., Bachir D. (2008). Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. Haematologica 93, 988–93.
- Bes P.J.M., Pettitt R.M. (1998). Multiple skin cancers associated with hydroxyurea therapy. Mayo Clin. Proc. 73, 961–963.
- Blumenreich M.S., Kelliham M.J., Joseph U.G., Lalley K.A., Sherrill E.J., Sullivan D.M., Hamm J.T., Gentile P.S., Sheth S.P., Seeger J. (1993). Long-term intravenous hydroxyurea infusions in patients with advanced cancer. A phase I trial. 1; 71(9), 2828–32.
- Brincker H., Christensen B.E. (1993). Acute mucocutaneous toxicity following high-dose hydroxyurea. Cancer Chemother Pharmacol. 32(6), 496–7.
- Boyd A.S., Neldner K.H. (1991). Hydroxyurea therapy. J. Am. Acad. Dermatol. 25, 518–524.
- Bristol-Myers-Squibb (1999). HYDREA [cyt. za: Liebelt i in. 2007].
- Bristol-Myers-Squibb (2002). DROXIA [cyt. za: Murf 2012].
- Bristol-Myers-Squibb (2004). HYDREA [cyt. za: Liebelt i in. 2007].
- Bristol-Myers-Squibb (2005a). Droxia (hydroxyurea capsules, USP) [cyt. za: Liebelt i in. 2007].
- Bristol-Myers-Squibb (2005b). Hydrea (hydroxyurea capsules, USP) [cyt. za: Liebelt i in. 2007].
- Bristol-Myers-Squibb Company SDS (2015). Hydroxyurea Capsules, For Oral Use Safety Data Sheet file [<https://www.bmsmsds.com/msdsweb/searchSDS>].
- Calbiochem EMD Biosciences, Inc. SDS (2006). Hydroxyurea Safety Data Sheet (Karta charakterystyki) [<http://ehsrms.uaa.alaska.edu/CMS/Laboratory/MSDS/MSDS%20by%20Vendor/CalBioChem/Hydroxyurea.pdf>].
- Callot-Mellot, C., Bodemer, C., Chosidow, O., Frances, C., Azgui, Z., Varet, B. & de Prost, Y. (1996). Cutaneous carcinoma during long-term hydroxyurea therapy: A report of 5 cases. Arch. Dermatol. 132, 1395–1397.
- Cave T. A., Norman P. Mellor D. (2007). Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003 to 2004). Journal of Small Animal Practice 48, 371–377. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2007.00343.x.
- Chahoud I., Paumgartten F.J. (2009) Dose-response relationships of rat fetal skeleton variations: Relevance for risk assessment. Environ. Res. 109, 922–9.
- Chaube S., Murphy M.L. (1966). The effects of hydroxyurea and related compounds on the rat fetus. Cancer Res. 26(I), 1448–1457.
- CIOP (2008) [dane niepublikowane; [https://www.ciop.pl/CIOPPortalWAR/appmanager/ciop/pl?\\_nfpb=true&\\_pageLabel=P30400483271434098755629&uidp=223](https://www.ciop.pl/CIOPPortalWAR/appmanager/ciop/pl?_nfpb=true&_pageLabel=P30400483271434098755629&uidp=223)].
- Deptala A. (2006). Onkologia w praktyce. Warszawa [<http://www.zwrotnikraka.pl/nudnosci-wymioty-po-chemioterapii/>].
- Diez-Martin J.L., Graham, D.L. Pettitt R.M. & Dewald, G.W. (1991). Chromosome studies in 104 patients with polycythemia vera. Mayo Clin. Proc. 66, 287–299.
- Disdier P. Harle J.R., Grob J.J., Weiller-Merli C., Magalon G. Weiller P.J. (1991). Rapid development of multiple squamous-cell carcinomas during chronic granulocytic leukemia. Dermatologica 183, 47–48.
- ECHA, European Chemical Agency (2015) [<http://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/118826>].
- EDQM SDS (2009). Hydroxycarbamide Safety Data Sheet, Francja (Karta charakterystyki).
- Eherts D. (2004). Control banding from the pharma perspective. Staying ahead of the regulation, society of chemical hazard communication. SCHC FALL 2004. Meeting, October 26–27, Arlington, VA.

- Evenson D.P., Jost L.K.* (1993). Hydroxyurea exposure alters mouse testicular kinetics and sperm chromatin structure. *Cell Prolif* 26, 147–159.
- FDA, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (2010). Hydrea packet insert 9 [[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/016295s0401bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/016295s0401bl.pdf)].
- FDA, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (2012). Droxia packet insert [[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/016295s041s0421bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/016295s041s0421bl.pdf)].
- Ficsor G., Ginsberg L.C.* (1980). The effect of hydroxyurea and mitomycin C on sperm motility in mice. *Mutat. Res.* 70, 383–387.
- Gentaur Biobasic Kanada SDS (2007). Hydroxyurea Safety Data Sheet (Karta charakterystyki) [<http://www.gentaurpdf.com/pdf/HYDROXYUREA.pdf>].
- Grabowski T.* (2015) Farmakokinetyka i biofarmacja [Internet: <http://www.biokinetica.pl/farmakokinetyka.pdf> dostęp 2016-06-08].
- Grigg A.* (2007) Effect of hydroxyurea on sperm count, motility and morphology in adult men with sickle cell or myeloproliferative disease. *Intern. Med. J.* 37, 190–2.
- Gwilt P.R., Tracewell W.G.* (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. *Clin. Pharmacokinet.* 34, 347–358.
- Hanft V.N., Fruchtmann S.R., Pickens C.V., Rosse W.F., Howard T.A., Ware R.E.* (2000). Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. *Blood* 95, 3589–3593.
- Hansch C., Leo A., Hoekman D.* (1995). Exploring QSAR – hydrophobic, electronic, and steric constants. Washington, DC. American Chemical Society p. 3.
- Health Council of the Netherlands (2014). Hydroxyurea. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification [[https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/hydroxyurea201410\\_0.pdf](https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/hydroxyurea201410_0.pdf)].
- IARC (2000). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT (Multivolume work) [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> p. V76 374].
- Jones KM., Niaz MS., Brooks C.M., Roberson S.I., Aguinaga M.P., Hills E.R.* i in. (2009). Adverse effects of a clinically relevant dose of hydroxyurea used for the treatment of sickle cell disease on male fertility endpoints. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 6, 1124–44.
- Khera K.S.* (1979). A teratogenicity study on hydroxyurea and diphenylhydantoin in cats. *Teratology* 20, 447–52.
- Krzemieniecki K.* (2008). Leczenie wspomagające w onkologii. Poznań.
- Kupczewska-Dobecka M.* (2015). Metotreksat – frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 1(83), 73–118.
- Lerner L.J., Bianchi A., Yiakas E., Borman A.* (1966). Effects of hydroxyurea and related compounds on the blood and marrow of experimental animals. *Cancer Res.* 26(1), 2292–2296.
- Liebelt E.L., Balk S.J., Faber W., Fisher J.W., Hughes C.L., Lanzkron S.M., Lewis K.M., Marchetti F., Mehendale H.M., Rogers J.M., Shad A.T., Skalko R.G., Stanek E.J.* (2007). Expert Panel Report NTP-CERHR. Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Hydroxyurea. *Birth Defects Res. (Part B)* 80, 259–366. Published 2007, Wiley-Liss, Inc.
- Löfvenberg, E., Nordenson, I., Wahlin, A.* (1990). Cytogenetic abnormalities and leukemic transformation in hydroxyurea-treated patients with Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disease. *Cancer Genet. Cytogenet.* 49, 57–67.
- Lukusa A.K., Vermylen C., Vanabelle B., Curaba M., Brichard B., Chantrain C.* i in. (2009). Bone marrow transplantation or hydroxyurea for sickle cell anemia: long-term effects on semen variables and hormone profiles. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 26, 186–94.
- Marconato L., Bonfanti U., Fileccia I.* (2007). Unusual dermatological toxicity of hydroxyurea in two dogs with spontaneously occurring tumours. *Journal of Small Animal Practice* 48, 514–517.
- Markowska J., Mądry R.* (2011). Terapie wspomagające w nowotworach złośliwych. Wrocław.
- Martindale W.* (1993). The extra pharmacopeia. [Red.] J.E.F. Reynolds. Pharmaceutical Press, 483.
- Masood J., Hafeez A., Hughes A., Barua J.M.* (2007). Hydroxyurea therapy: a rare cause of reversible azoospermia. *Int. Urol. Nephrol.* 39, 905–7.
- Mecklenburg R.S., Hetzel W.D., Gulyas B.J., Lipsett M.B.* (1975). Regulation of FSH secretion: use of hydroxyurea to deplete germinal epithelium. *Endocrinology* 96, 564–570.
- MEDAC (2011) Charakterystyka produktu leczniczego [[http://leki.urpl.gov.pl/files/Hydroxyurea\\_medac\\_kapstwarde\\_500mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Hydroxyurea_medac_kapstwarde_500mg.pdf)].
- Medisca Inc. SDS (2015). Hydroxyurea Safety Data Sheet [[https://www.medisca.com/NDC\\_SPECS/MUS/1354/MSDS/1354.pdf](https://www.medisca.com/NDC_SPECS/MUS/1354/MSDS/1354.pdf)].
- Miśkiewicz A., Cywińska A., Winnicka A.* (2014). Problem zawodowego narażenia na cytostatyki stosowane w weterynarii. *Życie Weterynaryjne* 89(11), 934–939.
- Morton D., Reed L., Huang W., Marcek J.M., Austin-Lafrance R., Northcott C.A., Schelling S.H., Enerson B.E., Tomlinson L.* (2014). Toxicity of Hydroxyurea in Rats and Dogs. *Toxicol. Pathology* XX, 1–15.

- Moschella, S.L., Greenwald, M.A.* (1973). Psoriasis with hydroxyurea. An 18-month study of 60 patients. *Arch. Dermatol.* 107, 363–368.
- Muranyi-Kovacs I., Rudali G.* (1972). Comparative study of carcinogenic activity of hydroxyurea and urethane in XVII-G-mice. *Rev. Eur. Etud. Clin. Boil.* 17, 93–95.
- Murff S.J.* (2012). Safety and Health Handbook for Cytotoxic Drugs. Government Institutes., 114–115
- NIOSH Alert (2004). Preventing occupational exposures to antineoplastics and other hazardous drugs in health care settings. Department of health and human services. Center for disease control and prevention NIOSH. Cincinnati, OH 45226–1998. Publication number 2004–165. September 2004 [www.cdc.gov/niosh].
- NIOSH, List of Antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings (2012). Department of health and human services. Center for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health.
- Opis patentowy 51704 (1966). Sposób wytwarzania hydroksymocznika. Gniłka J. (Właściciel) Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”. Łódź, Polska Rzeczpospolita Ludowa. Urząd Patentowy PRL.
- Pfaltz Bauer Inc. SDS (2014). Hydroxyurea 98% Safety Data Sheet [https://www.pfaltzandbauer.com/MSDS/H18790%20%20SDS%20%20072214.PDF].
- Pośniak M., Bartoszek D.* (2009). Analiza i ocena zagrożeń chemicznych w procesie produkcji leków. Warszawa [https://www.ciop.pl/CIOPortalWAR/file/71289/farmacja\_leki.pdf].
- Quesnel B., Kantarjian H., Pedersen Bjergaard J., Brault P., Estey E., Lai J.L., Tilly H., Stoppa A.M., Archimbaud E., Harousseau J.L., Bauters F., Fenaux P.* (1993). Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;21), inv(16), and t(8;16). A report on 25 cases and review of the literature. *J. Clin. Oncol.* 11, 2370–2379.
- Randi M.L., Ruzzone E., Tezza F., Luzzatto G., Fabris F.* (2005). Toxicity and side effects of hydroxyurea used for primary thrombocythemia. *Platelets* 16(3/4), 181–184.
- Roll R., Bär F.* (1969). Untersuchungen über die teratogene Wirkung von Hydroxyharnstoff während der frühen und embryonalen Entwicklung der Maus. *Arch. Toxikol.* 25, 150–68.
- Rich K.A., De Kretser D.M.* (1977). Effect of differing degrees of destruction of the rat seminiferous epithelium on levels of serum follicle stimulating hormone and androgen binding protein. *Endocrinology* 101, 959–968.
- Sampson M., Archibong A.E., Strange B., Roberson S., Hills E.R., Bourne P.* (2010). Perturbation of the developmental potential of preimplantation mouse embryos of hydroxyurea. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 7, 2033–44.
- Santos J.L., Bosquesi P.L., Almeida A.E., Chin C.M., Varanda E.A.* (2011). Mutagenic and Genotoxic Effect of Hydroxyurea. *Int. J. Biomed. Sci.* 7(4), 263–267.
- Sciencelab.com. Inc. SDS (2012). Hydroxyurea Safety Data Sheet (Karta charakterystyki) [http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9924338].
- Shangrao Newfuture Environment Protection Technology SDS (2005). Hydroxyurea Safety Data Sheet (Karta charakterystyki). Jinshan Industrial Zone, Yushan Jiangxi [http://www.xwl-chem.com/images/pdf/xwl-308.pdf].
- Shin J.H., Mori C., Shiota K.* (1999). Involvement of germ cell apoptosis in the induction of testicular toxicity following hydroxyurea treatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 155, 139–149.
- de Simone C., Guerriero C., Guidi B., Rotoli M., Venier A. & Tartaglione R.* (1998). Multiple squamous cell carcinomas of the skin during long-term treatment with hydroxyurea. *Eur. J. Dermatol.* 8, 114–115.
- Singh H., Taylor C.* (1981). Effects of thio-tepa and hydroxyurea on sperm production in Lakeview hamsters. *J. Toxicol. Environ. Health* 8, 307–316.
- Stasi R., Cantonetti, M., Abruzzese E., Papi M., Didona B., Cavaliere R. & Papa G.* (1992). Multiple skin tumors in long-term treatment with hydroxyurea (Letter to the Editor). *Eur. J. Haematol.* 48, 121–122.
- Sterkers Y., Preudhomme C., Lai J. L., Demory J. L., Caulier M.T., Wattel E., Borderssoule D., Bauters F. & Fenaux P.* (1998). Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea. High proportion of cases with 17p deletion. *Blood* 91, 616–622.
- Stevens M.R.* (1999). Hydroxyurea: an overview. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 13, 172–175.
- Sylvester R.K., Lobell M., Teresi M.E., Brundage D., Dubowy R.* (1987). Excretion of hydroxyurea into milk. *Cancer* 60, 2177–8.
- TEVA (2011) Charakterystyka produktu leczniczego [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\_HydroxycarbamidTEVA.pdf].
- Thauvin-Robinet C., Maingueneau C., Robert E., Elefant E., Guy H., Caillot D.* i in. (2001). Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia* 15, 1309–11.
- Toxnet (2004). Toxicology Data Network (HSDB) [dostęp: baza danych – ostatnia aktualizacja 5/12/2016; https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+6887].
- USEPA (2003). Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver. 3.11. June 10 [http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.html].

- U.S. Pharmacopeia SDS (2014). Hydroxyurea Safety Data Sheet (Karta charakterystyki) [<http://www.cymitquimica.com/uploads/products/45/pdf/1332000-msds.pdf>].
- Weinfeld A., Swolin, B. & Westin J. (1994). Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythemia vera and allied disorders. Prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur. J. Haematol.* 52, 134–139.
- Wiger R., Hongslo J.K., Evenson D.P., De Angelis P., Schwarze P.E., Holme J.A. (1995). Effects of acetaminophen and hydroxyurea on spermatogenesis and sperm chromatin structure in laboratory mice. *Reprod. Toxicol.* 9, 21–33.
- Wray J.D. (2008). Methaemoglobinaemia caused by hydroxycarbamide (hydroxyurea) ingestion in a dog. *J. Small Animal Practice* 49, 211–215. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2007.00449x.
- Yan J., Hales B.F. (2005). Activator protein-1 (AP-1) DNA binding activity is induced by hydroxyurea in organogenesis stage mouse embryos. *Toxicol. Sci.* 85, 1013–1023.
- Zackheim H.S., Karasek M.A, Cox A.J. Jr. (1972). Topical Hydroxyurea And Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 58(1), 24–7.
- Zumberg M.S., Reddy S., Boyette R.L., Schwartz R.J., Konrad T.R., Lottenberg R. (2005). Hydroxyurea therapy for sickle cell disease in communitybased practices: a survey of Florida and North Carolina hematologists/oncologists. *Am. J. Hematol.* 79, 107–113.



**ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH,  
NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE,  
PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA  
W NARAŻENIU NA N-HYDROKSYMOCZNIK - FRAKCJĘ WDYCHALNĄ**

*dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

**Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, układ oddechowy, spojówki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, w zależności od wskazań spirometria.

**Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na szpik kostny, układ krążenia, układ oddechowy, spojówki i skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, w zależności od wskazań spirometria.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

**U w a g a**

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

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

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, układ krążenia, układ oddechowy, spojówki i skórę,

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem, w zależności od wskazań spirometria.

**Narządy (układy) krytyczne**

Narzędem krytycznymi w narażeniu na N-hydroksymocznik jest szpik kostny.

**Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na N-hydroksymocznik są:

- choroby przebiegające z zaburzeniami czynności szpiku kostnego
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry
- przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych nosa
- przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu.

**U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Ze względu na działanie szkodliwe na rozrodczość u ludzi w narażeniu na N-hydroksymocznik nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią oraz pracowników młodocianych.

Pracownicy powinni być informowani o wpływie N-hydroksymocznika na rozrodczość. Ze względu na powodowanie zaburzeń płodności w narażeniu na hydroksymocznik nie powinny być zatrudniane osoby, u których występują trudności z posiadaniem potomstwa.

