



1-Winylo-2-pirolidon

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

1-Vinyl-2-pyrrolidinone

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

JAN GROMIEC

<https://orcid.org/0000-0002-0550-6655>

e-mail: grompj@interia.pl

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. J. Nofera w Łodzi

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS 0,1 mg/m³ (0,021 ppm), dotyczy aerozolu i par

NDSch 0,2 mg/m³ (0,042 ppm), dotyczy aerozolu i par

NDSP nie ustalono

DSB nie ustalono

Skóra wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
I substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18-20.10.2023 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.03.2024 r.

Streszczenie

1-Winylo-2-pirolidon (NVP) jest winylową pochodną 2-pirolidonu. Jest prekursorem poliwinylpirolidonu (PVP). Związek ten wykorzystuje się w przemyśle tworzyw sztucznych (produkcja poliwinylpirolidonu i kopolimerów m.in. z kwasem akrylowym, akrylanami, octanem winylu, akrylonitrylem, synteza żywic fenolowych) oraz farmaceutycznym. NVP występuje również jako składnik klejów, lakierów, środków kosmetycznych i środków czystości. NVP wykazuje ostrą toksyczność po podaniu drogą pokarmową, inhalacyjną i dermalną. Nie działa drażniąco na skórę, ale ciekły NVP działa silnie drażniąco na oczy. Nie działa uczulająco na skórę i nie jest również alergenem dla dróg oddechowych. Brak jest danych dotyczących obserwacji klinicznych po narażeniu ludzi na 1-winylo-2-pirolidon. Wielokrotne powtarzane narażenie inhalacyjne szczurów i myszy powodowało dysproteinemię, zmiany hematologiczne wskazujące na anemię oraz zmiany patologiczne w wątrobie, nosie i krtani. W nosie pary NVP wywoływały zmiany zapalne w nabłonku węchowym i oddechowym, a także

¹ Wartości NDS i NDSch 1-winylo-2-pirolidonu zostały w dniu 26.03.2024 r. przyjęte na 107. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie zostały przedłożone ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 123) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

zmiany w krtani. Nie wykazano działania genotoksycznego NVP w badaniach in vivo ani in vitro. Brak jest dostępnych danych dotyczących działania rakotwórczego NVP u ludzi. Pary NVP działają rakotwórczo na szczury, wywołując nowotwory wątroby, nosa i krtani. IARC uznała, że są ograniczone dowody działania rakotwórczego NVP i jego polimeru na zwierzęta doświadczalne i zaliczyła związek do grupy 3 (związek nieklasyfikowalny pod względem działania rakotwórczego u ludzi). NVP wchłania się w drogach oddechowych, przez skórę i drogą pokarmową i szybko ulega dystrybucji w organizmie. Metabolizowany jest do związków polarnych, wydalanych głównie z moczem. Proponuje się przyjąć za NDS dla 1-winylo-2-pirolidonu stężenie 0,1 mg/m³, a za NDSC 0,2 mg/m³. Ze względu na działanie drażniące i wchłanianie przez skórę zaproponowano oznakowanie: „skóra” oraz „I”.

Słowa kluczowe: 1-winylo-2-pirolidon, toksyczność, rakotwórczość, narażenie zawodowe, NDS.

Abstract

1-Vinyl-2-pyrrolidinone (NVP) is a vinyl derivative of 2-pyrrolidone. It is a precursor to polyvinylpyrrolidone (PVP). This compound is used in the plastics industry (production of polyvinylpyrrolidone and copolymers with acrylic acid, acrylates, vinyl acetate, acrylonitrile etc., synthesis of phenolic resins) and pharmaceutical industries. NVP exhibits acute toxicity after oral, inhalation and dermal administration. It is not irritating to the skin, but liquid NVP is severely irritating to the eyes. It does not cause skin sensitization and is not a respiratory allergen. There are no data on clinical observations following human exposure to 1-vinyl-2-pyrrolidinone. Repeated inhalation exposure in rats and mice caused dysproteinemia, hematological changes indicative of anemia, and pathological changes in the liver, nose and larynx. In the nasal cavity, NVP vapors caused inflammatory changes in the olfactory and respiratory epithelium as well as in the larynx. No genotoxic effect of NVP was demonstrated in both in vivo and in vitro studies. No data are available regarding the carcinogenicity of NVP in humans. NVP vapors are carcinogenic to rats, causing cancer of the liver, nose and larynx. IARC concluded that there is limited evidence of carcinogenic effects of NVP and its polymer in laboratory animals and assigned it to Group 3 (not classifiable as to its carcinogenicity to humans). NVP is absorbed in the respiratory tract, through the skin and through the digestive tract and is rapidly distributed throughout the body. It is metabolized into polar compounds, excreted mainly in urine. It is proposed to adopt for 1-vinyl-2-pyrrolidinone a concentration of 0.1 mg/m³ as MAC value and 0.2 mg/m³ as MAC-STEL. Due to its irritating effect and absorption through the skin, it was proposed to label the compound as “I” and “skin”.

Keywords: 1-vinyl-2-pyrrolidinone, toxicity, carcinogenicity, occupational exposure, MAC.

Adres do korespondencji/Contact details: Jan Gromiec, e-mail: grompj@interia.pl

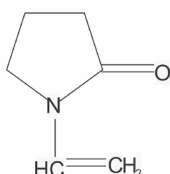
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

1-Winylo-2-pirolidon (NVP) jest organicznym związkiem chemicznym z grupy laktamów, winylową pochodną 2-pirolidonu. Jest prekursorem poliwinylpirolidonu (PVP), ważnego materiału syntetycznego.

Ogólna charakterystyka 1-winylo-2-pirolidonu (DFG 1991/1993; PubChem 2023):

- wzór sumaryczny C₅H₇NO
- wzór strukturalny



- nazwa IUPAC 1-vinyl-2-pyrrolidinone
- nazwa CAS 1-vinyl-2-pyrrolidinone
- numer CAS 88-12-0
- numer indeksowy 613-168-00-0
- numer WE 201-800-4
- synonimy: N-vinyl-2-pyrrolidinone, N-winylo-2-pirolidon, NVP, 1-ethenyl-2-pyrrolidinone, 1-ethenylpyrrolidin-2-one, vinylbutyrolactam
- nazwy handlowe: V-Pyrol, V-Pyrol RC, Aronix M 150, NSC 10222, NSC 683040, NV 2RC, N-VP, NVP 300.

1-Winylo-2-pirolidon ma zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej, która jest określona

w tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 ze zm. Klasyfikację przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

Tabela 1. Klasyfikacja i oznakowanie 1-winylo-2-pirolidonu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP)

Table 1. Harmonized classification and labeling of 1-vinyl-2-pyrrolidinone according to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (CLP Regulation)

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
1-Winylo-2-pirolidon	Acute Tox. 4 Acute Tox. 4 Eye Dam. 1 Acute Tox. 4 STOT SE 3 Carc. 2 STOT RE 2	H302 H312 H318 H332 H335 H351 H373	GHS05 GHS09 GHS06 Dgr	

Objaśnienia:

- Acute Tox. – Toksyczność ostra, kategoria 4.
- H302 – Działa szkodliwie po połknięciu.
- H312 – Działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.
- H332 – Działa szkodliwie w następstwie wdychania.
- Eye Dam. – Poważne uszkodzenie oczu, kategoria 1.
- H318 – Powoduje poważne uszkodzenie oczu.
- STOT SE 3 – Działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria 3.
- H335 – Może powodować podrażnienie dróg oddechowych.
- Carc. 2 – Działanie rakotwórcze, kategoria 2.
- H351 – Podejrzewa się, że powoduje raka.
- STOT RE 2 – Działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie powtarzane, kategoria 2.
- H373 – Może powodować uszkodzenie narządów.
- Dgr – kod hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”.



GHS05



GHS09



GHS06

Rycina 1. Piktogramy wskazujące na zagrożenie dla zdrowia, określone w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP)

Figure 1. The hazard pictograms set out in the Annex to Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (CLP Regulation)

Właściwości fizykochemiczne

1-Winylo-2-pirolidon jest w temperaturze pokojowej cieczą bezbarwną do żółtej, bez dodatku stabilizatorów ciemniejącą w miarę przechowywania.

Właściwości fizykochemiczne 1-winylo-2-pirolidonu (ECHA 2023a; GESTIS 2023; Hartwig, MAK Commission 2018):

- masa molowa 111,6 g/mol
- temperatura topnienia 14°C
- temperatura wrzenia 218°C
- temperatura zapłonu 95°C (101,325 kPa)
- temperatura samozapłonu 240°C (101,325 kPa)
- gęstość 1,04 g/cm³ (20°C)
- gęstość par nasyconych względem powietrza (gęstość powietrza = 1) 3,83
- pH 3 ÷ 7 (5 ÷ 20-proc. roztwór wodny), (20°C)
- współczynnik podziału oktanol-woda (log Kow) 0,37 ÷ 0,40
- prężność par 12 Pa (20°C), 123 Pa (50°C)
- stężenie pary nasyconej 180 ml/m³ (840 mg/m³) w temp. pokojowej
- rozpuszczalność w wodzie 52,1 g/l (25°C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: rozpuszczalny w acetonie, eterze dietylowym, etanolu, toluenie i benzenie
- lepkość 2,1 mPa · s (20°C)
- współczynnik załamania światła brak danych
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ml/m³ (ppm) = 4,6 mg/m³, 1 mg/m³ = 0,217 ml/m³ (ppm).

Otrzymywanie i zastosowanie

1-Winylo-2-pirolidon (NVP) jest otrzymywany w wyniku reakcji pirolidonu z acetylenem. Opracowano również dwuetapowy proces wytwarzania NVP, którego pierwszym etapem jest synteza *N*-(2-hydroksyetylo)-2-pirolidonu (HEP) z γ -butyrolaktonu i monoetanoloaminy, a drugim katalityczne odwodornienie HEP do NVP (Yuuji i in. 2008). Związek wykorzystuje się w przemyśle

tworzyw sztucznych (produkcja poliwinylpirolidonu i kopolimerów m.in. z kwasem akrylowym, akrylanami, octanem winylu, akrylonitrylem oraz synteza żywic fenolowych) i farmaceutycznym. Około 10 ÷ 15% monomeru używa się do produkcji kompleksowego związku z jodem, stosowanego jako środek dezynfekcyjny (Harreus 1993). Stosowany jest również jako odczynnik laboratoryjny, występuje jako składnik klejów, lakierów, środków uszczelniających oraz tonerów i farb drukarskich, odświeżaczy powietrza, środków kosmetycznych i środków czystości.

Według informacji dostępnych w 1995 r. NVP produkowany był w Chinach, USA, Niemczech i Wielkiej Brytanii (CIS 1995). W 1999 r. wolumen produkcji szacowano na 10 000 ÷ 50 000 ton (dwóch producentów – jeden w Niemczech, drugi w USA). Aktualnie produkcja i/lub import NVP w Europejskim Obszarze Gospodarczym wynosi ponad 10 000 ton rocznie. Na stronie ECHA substancję zarejestrowało kilkadziesiąt podmiotów rejestrujących z różnych państw, w tym jeden z Polski (Colgate Palmolive Services (Poland) Sp. z o.o.), (ECHA 2023a). Większość sprzedawanego w Unii Europejskiej NVP wykorzystywana jest do produkcji poliwinylpirolidonu (PVP), stosowanego następnie w produkcji kosmetyków, farb, lakierów lub farmaceutyków. Sam NVP znajduje się na liście substancji, których stosowanie jest zakazane we wszelkich produktach kosmetycznych wprowadzonych do obrotu lub stosowania w UE (ECHA 2023b).

Narażenie zawodowe

Narażenie zawodowe na NVP na drodze kontaktu ze skórą lub inhalacyjne może występować przy jego syntezie, podczas produkcji i stosowania jego polimerów, podczas wytwarzania utwardzanych promieniowaniem UV farb i lakierów oraz przy produkcji soczewek kontaktowych. NVP jest cieczą i jest wytwarzany w układzie zamkniętym, podobnie jak większość prowadzonych w tym samym miejscu, co produkcja NVP, procesów polimeryzacji. Do największego narażenia zatrudnionych dochodzi podczas okresowego otwierania instalacji i z ulotnych emisji.

Przy produkcji zarówno monomeru, jak i polimeru w większości przypadków średnie stężenie ważne czasem (8-hour TWA) nie przekracza 0,1 ppm (0,47 mg/m³) i ta wartość w ocenach narażenia jest traktowana jako najgorszy przypadek. Największe

narażenie drogą dermalną występuje podczas wymiany filtrów z oszacowaniem wartości $1 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{dzień}^{-1}$ jako najgorszy przypadek.

Narażenie podczas wytwarzania utwardzanych promieniowaniem UV farb i lakierów mierzone jako średnie ważone dla 8 h (8-hour TWA) nie przekracza 5 ppm ($23,5 \text{ mg/m}^3$), a przewidywane narażenie dermalne zawiera się w zakresie $0,1 \div 1 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{dzień}^{-1}$, chociaż w większości przypadków prawdopodobnie będzie bliższe dolnej wartości tego przedziału. Dla drukujących ręcznie drukarkami sitowymi i niestosujących środków ochrony indywidualnej szacowane średnie stężenie ważone czasem (8-hour TWA) wynosi do 14 ppm ($65,8 \text{ mg/m}^3$), a narażenie dermalne do $0,7 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{dzień}^{-1}$.

Szacowane narażenie inhalacyjne użytkowników utwardzanych promieniowaniem UV farb i lakierów i wytwarzających soczewki kontaktowe wyrażone jako stężenie średnie ważone czasem wynosi odpowiednio 0,045 ppm ($0,211 \text{ mg/m}^3$) i 0,25 ppm ($1,175 \text{ mg/m}^3$), a narażenie dermalne nie powinno przekraczać $0,09 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{dzień}^{-1}$ dla stosujących utwardzane UV farby i lakiery oraz $0,05 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{dzień}^{-1}$ dla produkujących soczewki kontaktowe (European Commission 2003).

Narażenie na pozostałości monomeru NVP podczas stosowania polimerów jest nieistotne i można je pominąć. Szacunkowa liczba pracowników narażonych w państwach Unii Europejskiej na NVP podczas produkcji tego związku i jego polimerów wynosi $450 \div 700$, a przy produkcji farb i lakierów $400 \div 800$. Ze względu na zmniejszające się zapotrzebowanie na te produkty liczby te należy traktować jako przejściowe. Brak jest danych odnośnie do liczby narażonych podczas stosowania utwardzanych promieniowaniem UV farb i lakierów, przypuszcza się jednak, że jedynie znikomy procent drukarzy używa tego typu farb.

Główny Inspektor Sanitarny nie posiada danych dotyczących narażenia zawodowego na NVP oraz przekroczeń wartości dopuszczalnych w Polsce, ponieważ nie ma możliwości zbierania danych dla substancji niemających ustalonej wartości NDS.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Działanie ostre i krótkoterminowe

W piśmiennictwie i komputerowych bazach danych brak dostępnych informacji na temat

toksyczności ostrej 1-winylo-2-pirolidonu (NVP) u ludzi.

Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

W piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono wiarygodnych danych na temat przewlekłych zatruc 1-winylo-2-pirolidonem u ludzi. Jedynie w starym, niepublikowanym raporcie BASF podana jest informacja, że u pracowników narażonych na nieznane stężenie NVP występowało oszołomienie i zmęczenie (BASF 1941).

W jedynym dostępnym przekrojowym badaniu zachorowalności pracowników zatrudnionych przy produkcji NVP (Zober i in. 1992) obszerne badania lekarskie nie wykazały żadnych objawów złego stanu zdrowia związanych z narażeniem na NVP. Dane dotyczące wielkości narażenia w tym badaniu są niepewne, ponieważ pracownicy podczas wykonywania czynności związanych z narażeniem stosowali indywidualne respiratory z dopływem powietrza. Ponadto nie jest jasne, które z przedstawionych w tym raporcie danych pomiarowych uzyskano w pomiarach indywidualnych, a które w stacjonarnych.

Ze względu na niepewność co do rzeczywistych poziomów NVP, na które ci pracownicy mogli być narażeni, przyjęto, że wyniki tego badania nie są użyteczne do celów oceny ryzyka (European Commission 2003).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat badań epidemiologicznych dotyczących skutków przewlekłego narażenia ludzi na NVP.

Obserwacje kliniczne. Działanie drażniące

W niepublikowanym raporcie z lat 40. (BASF 1941) opisano badania, w których 6 ochotnikom nałożono na skórę zwitek bawełny nasączony NVP. Po upływie 8 h u 3 z nich zaobserwowano nieznaczny, zlokalizowany rumień, a u pozostałych 3 nie stwierdzono objawów zapalenia. Należy zaznaczyć, że wyników takich nie udało się powtórzyć przy zastosowaniu nowocześniejszych metod badań.

W piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono danych na temat działania drażniącego 1-winylo-2-pirolidonu na oko lub błony śluzowe dróg oddechowych. Brak również

danych odnośnie do działania uczulającego NVP na skórę lub układ oddechowy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Toksyczność ostra 1-winylo-2-pirolidonu (NVP) była badana na różnych gatunkach zwierząt i z wykorzystaniem różnych dróg podania. Uzyskane w tych badaniach wartości LD₅₀ i LC₅₀ zebrano w tabeli 2.

Jednorazowe badania inhalacyjne prowadzono przez 4 h z użyciem zarówno aerozolu, jak i par NVP. Grupy szczurów szczepu Sprague-Dawley po 10 samicy samców eksponowano (tylko głowy) na stężenia aerozolu NVP: 800 mg/m³, 2000 mg/m³, 2800 mg/m³, 5200 mg/m³ i 5600 mg/m³ (BASF 1979a). Po inhalacji szczury obserwowano przez 14 dni, a pod koniec badania poddano je nekropsji. Wartość LC₅₀ uzyskana w tym badaniu wynosi 3700 mg/m³. Przy wszystkich dawkach oprócz najniższej zwierzęta padały po 2 ÷ 4 dniach od rozpoczęcia ekspozycji, a kliniczne objawy zatrucia obejmowały przyspieszone oddychanie, niezdolność do ruchów, narkozę, przekrwienie oczu i wyciek z nosa i występowały przy wszystkich badanych stężeniach. Sekcja wykazała zmiany w płucach, sercu, wątrobie i układzie pokarmowym, ale jedynie u padłych osobników; nie podano informacji o ciężkości objawów. Ekspozycja na pary NVP o stężeniu 0,6 mg/m³ powodowała miejscowe podrażnienia, ale nie śmierć. Wartość LD₅₀ po dożołądkowym podaniu NVP szczurom i myszom wynosiła około 1000 mg/m³, a po podaniu królikom na skórę 560 mg/kg mc. Za NOAEL przyjęto 200 mg/kg mc., a za LOAEL 375 mg/kg mc.,

jednakże w innym badaniu z tym samym gatunkiem zwierząt nie obserwowano zachorowań ani miejscowego podrażnienia przy dawkach 400 mg/kg mc. (BASF 1979b). Autopsja padłych zwierząt wykazała, że przy wszystkich drogach podania narządami docelowymi są wątroba, płuca i nerki. Objawy uszkodzenia wątroby obejmowały nekrobiozę w centralnej części zrazika, występowanie pojedynczych komórek martwiczych i zmiany w jądrach komórkowych (mitoza, polimorfizm). U szczurów stwierdzano odbarwienie nerek i przekrwienie płuc, a przy narażeniu drogą pokarmową podrażnienie błon śluzowych w układzie pokarmowym. W obrazie krwi stwierdzano zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej i zmniejszenie całkowitego poziomu białek (European Commission 2003).

Działanie drażniące na skórę

W teście Draize’a 520 mg NVP nakładano pod opatrunkiem okluzyjnym na nienaruszoną lub ogoloną skórę królików szczepu New Zealand White (grupy po 6 zwierząt) na 24 h (BASF 1978). Miejsca aplikacji były oceniane po 24 h i 72 h od narażenia. Rumień stwierdzono u wszystkich zwierząt po 24 h i u 5/6 po 72 h. Nie stwierdzono obrzęku. Ciężkość reakcji skóry była poniżej progu klasyfikacji stosowanej w UE. Na ogolonej skórze stwierdzono rumień 4. stopnia u wszystkich zwierząt i obrzęk 1. stopnia u wszystkich zwierząt w obu punktach czasowych. Dane te są zgodne z wynikami wcześniejszych badań (BASF 1963), w których stwierdzono jedynie nieznaczny rumień – najwyższy stopień 1,67 w skali czterostopniowej u 1 zwierzęcia po nałożeniu 2,5 ml nierozcieńczonego NVP 8 królikom szczepu Vienna White pod okluzyjnym opatrunkiem na okres 20 h, po którym następowała trwająca 8 dni obserwacja.

Tabela 2. Wartości LD₅₀ i CL₅₀ 1-winylo-2-pirolidonu (NVP) wyznaczone dla zwierząt doświadczalnych (ECHA 2023a)

Table 2. LD₅₀ and CL₅₀ values for 1-vinyl-2-pyrrolidinone (NVP) for different animal species (ECHA 2023a)

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ /CL ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	inhalacyjna	3070 mg/m ³ (4 h)	BASF 1979a
Szczur	dożołądkowa	834 ÷ 1314 mg/kg mc.	European Commission 2003
Szczur	dożołądkowa	1022 mg/kg mc.	BASF 1963
Mysz	dożołądkowa	940 mg/kg mc.	Schwach, Hofer 1978
Królik	dermalna	>400 mg/kg mc.	BASF 1979b
Szczur	dermalna	>1000 mg/kg mc.	HRC 1978
Kawia domowa	dermalna	3000 ÷ 5000 mg/kg	BASF 1996

Działanie drażniące na oko

Działanie drażniące NVP na oko badano w dwóch dobrze udokumentowanych i wiarygodnych doświadczeniach przeprowadzonych w laboratoriach BASF (aczkolwiek niespełniających wymagań GLP).

Nierozcieńczony NVP (0,05 ml) wkroplono do oka 2 królikom szczepu Vienna White i skutki oceniano po upływie 1 h, 3 h, 24 h, 48 h i 72 h oraz 4 dni, 7 dni i 9 dni od aplikacji (BASF 1963). Po upływie 24 ÷ 72 h zmętnienie rogówki oceniono jako 2,0 i 2,33 w czterostopniowej skali, zapalenie tęczówki u obu zwierząt jako 1 w dwustopniowej skali, zaczerwienienie spojówek u obu zwierząt jako 1 w trzystopniowej skali oraz uszkodzenie spojówek jako 0 i 0,33 w czterostopniowej skali. Skutki działania na rogówkę i tęczówkę miały charakter nieodwracalny.

W teście Draize'a 6 królikom szczepu New Zealand White wkroplono po 0,1 ml ciekłego NVP (czystość i stabilizatory nieznane). Skutki narażenia oceniano po upływie 1 h, 24 h, 48 h i 72 h (BASF 1978). Po upływie 24 ÷ 72 h stwierdzono uszkodzenie spojówek w stopniu 2,2, zaczerwienienie spojówek w stopniu 1,9, uszkodzenie tęczówki w stopniu 1 i zmętnienie rogówki w stopniu 1,8. Stopień uszkodzenia wzrastał z upływem czasu, a zmiany te były nieodwracalne. W ciągu 7 dni od aplikacji zmętnienie w stopniu 3 pokrywające połowę rogówki wystąpiło u 5 spośród 6 królików.

Na podstawie przeprowadzonych badań należy uznać, że ciekły NVP może w poważnym stopniu uszkadzać oko.

Brak jest badań ukierunkowanych na działanie na oko par NVP. W powtarzanym, 12-miesięcznym narażeniu inhalacyjnym szczurów na pary NVP nie stwierdzono działania drażniącego na oko, lecz najwyższe stężenie par NVP w tym badaniu wynosiło jedynie 94 mg/m³ (20 ppm), (BASF 1992b).

Działanie uczulające

Zdolność NVP do wywołania uczulenia na skórze badano w laboratoriach BASF za pomocą testu Buehlera (BASF 1996). Na etapie indukcji 0,25 ml NVP o czystości 97% nakładano na skórę pod opatrunek okluzyjny na bok u 10 kawii domowych na okres 6 h. Aplikację powtarzano raz na tydzień przez 3 tygodnie. Grupa kontrolna również liczyła 10 kawii domowych. W fazie indukcji nie obserwowano żadnych objawów podrażnienia ani toksyczności układowej. Po 14 dniach od

ostatniej aplikacji wszystkim kawiom z grupy badanej i grupy kontrolnej nakładano po 0,25 ml NVP pod opatrunek okluzyjny na przeciwnym boku i oceniano 24 h i 48 h po usunięciu płatków. Ponownie nie stwierdzono żadnej reakcji ze strony skóry badanych zwierząt, co świadczy o tym, że NVP nie działa uczulająco na skórę.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Skutki działania toksycznego 1-winylo-2-pirolidonu w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego drogą inhalacyjną i pokarmową prowadzono w badaniach na gryzoniach (szczurach, myszach, chomikach), stosując różne dawki lub stężenia i okresy narażenia. Większość z tych badań prowadzono w latach 80. ubiegłego wieku w laboratoriach BASF, ale raporty z tych badań nie były publikowane i są dostępne w opracowaniach instytucji zajmujących się oceną ryzyka (ECHA 2023a; European Commission 2003; NICNAS 2000). Badania te były prowadzone zgodnie z zasadami GLP (*Good Laboratory Practice*) i współczesnymi wytycznymi. Szczegółowe wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w tabeli 3.

Droga inhalacyjna

Toksyczność NVP była badana drogą inhalacyjną w szeregu dobrze udokumentowanych badań o czasie trwania do 2 lat, w szerokim zakresie stężeń aż do 920 mg/m³ (200 ppm). Większość z tych badań wykonano zgodnie z procedurami GLP. Najbardziej wszechstronne badania to 7-tygodniowe badania na szczurach (BASF 1988e; Klimisch i in. 1997b) i myszach (BASF 1988f; Klimisch i in. 1997b) oraz 2-letnie doświadczenie na szczurach (BASF 1992b; Klimisch i in. 1997a). Badania te pozwalają zidentyfikować podstawy i charakter działania toksycznego NVP. We wszystkich badaniach drogą inhalacyjną zwierzęta były eksponowane (całe ciało) na pary NVP przez 6 h dziennie 5 dni w tygodniu. Wyniki badań wraz ze szczegółami dotyczącymi liczby zwierząt i stężenia związku oraz wyprowadzone na podstawie wyników badań wartości NOAEL i LOAEL zebrano w tabeli 3.

Głównymi narządami docelowymi działania toksycznego NVP w narażeniu inhalacyjnym były wątroba i nos. Inne stwierdzone skutki szkodliwego działania związku to zmiany hematologiczne wskazujące na anemię, dysproteinemia, zwiększone poziomy γ -GT i enzymalnych markerów hepatotoksyczności.

Tabela 3. Podsumowanie wyników badań toksyczności powtarzanej u zwierząt doświadczalnych narażanych na 1-winylo-2-pirolidon (NVP), (NICNAS 2000)

Table 3. Summary of results of repeated toxicity studies in laboratory animals exposed to 1-vinyl-2-pyrrolidinone (NVP) (NICNAS 2000)

Gatunek i płeć zwierząt, warunki doświadczenia	Wartość NOEL/LOAEL	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
DROGA INHALACYJNA			
(jeśli nie zaznaczono inaczej, zwierzęta narażano na pary NVP przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, narażenie całego ciała)			
Badania podostre (do 14 dni)			
Szczury F344, samce w grupie; 0, 23, 69 i 207 mg/m ³ (0, 5, 15, 45 ppm), NVP stabilizowany Kerobitem (3 ppm); 2 i 5 kolejnych dni	LOAEC: 23 mg/m ³ (5 ppm)	zewewnętrzne objawy toksyczności przy 69 mg/m ³ i 207 mg/m ³ , podobne jak w 7-tygodniowych badaniach na szczurach (BASF 1988c), obserwowane po 2 dniach; brak objawów przy 23 mg/m ³ , jednak histopatologicznie badano jedynie wątrobę	BASF 1988a
Myszy C57, 5 samic w grupie; 0, 23, 69 i 207 mg/m ³ (0, 5, 15, 45 ppm), NVP stabilizowany Kerobitem (3 ppm); 2 i 5 kolejnych dni	LOAEC: 23 mg/m ³ (5 ppm)	podobne wyniki jak u szczurów powyżej (BASF 1988a)	BASF 1988b
Badania podprzewlekłe (14 ± 30 dni)			
Szczury Wistar, grupy po 15 zwierząt każdej płci; aerosol (atomizacja) 0,75 mg/m ³ w wodzie, 300 mg/m ³ nierozcieńczonego NVP; 4 h/dzień, 5 dni/tydz. przez 4 tyg.		nie wystąpiła śmiertelność związana z narażeniem; brak nieprawidłowych wyników w hematologii, oftalmoskopii i analizie moczu; obserwowano mikroskopowo okołoskrzelową hiperplazję limfoidalną u samców przy 0,75 mg/m ³ i 300 mg/m ³ ; zapalenie śródmiąższowe u samic otrzymujących najwyższą dawkę; związany z dawką stan zapalny, na który wskazuje zwiększona liczba leukocytów i wysięk leukocytny na powierzchni błony śluzowej; brak objawów uszkodzenia wątroby	FDRL 1976
Myszy C57, grupy po 15 zwierząt każdej płci; 0, 23, 69 i 207 mg/m ³ (0, 5, 15, 45 ppm) przez 7 tyg.; 5 zwierząt/płeć/grupę zabijano po 1 i 3 tyg., a 10 zwierząt/płeć/grupę po 7 tyg.	LOAEC: 23 mg/m ³ (5 ppm)	wszystkie zwierzęta padły przy stężeniu 207 mg/m ³ , zmiany biochemiczne i histopatologiczne były słabiej zaznaczone niż w przypadku szczurów; hepatotoksyczność obserwowano jedynie przy 207 mg/m ³ ; zmiany zapalne w nabłonku oskrzeli występowały u samic przy dwóch najwyższych stężeniach po 1 tyg.; zależne od dawki zaburzenia w nabłonku oskrzeli u wszystkich zwierząt przy najwyższym stężeniu i u 1 samicy przy stężeniu 69 mg/m ³ ; ropne, nieżytowe zapalenie śluzówki nosa i zanik nabłonka węchowego stwierdzono przy wszystkich stężeniach i we wszystkich punktach czasowych; przerost podśluzówkowych komórek gruczołowych po 7 tyg. i niewielki przerost nabłonka nosa przy wszystkich stężeniach i we wszystkich punktach czasowych; nie stwierdzono zmian histopatologicznych w płucach i w nerkach	BASF 1988d
Szczury F334, grupy po 20 zwierząt każdej płci; 0, 23, 69 i 207 mg/m ³ (0, 5, 15, 45 ppm) przez 7 tyg.; 5 zwierząt/płeć/grupę zabijano po 1 i 3 tyg., a 10 zwierząt/płeć/grupę po 7 tyg.	LOAEC: 23 mg/m ³ (5 ppm)	apatia, zły stan ogólny, utrudnione oddychanie przy 207 mg/m ³ , ale niewystępujące po 2 tyg.; - zmiany biochemiczne: dysproteinemia głównie ze względu na zmniejszony poziom globulin przy dwóch najwyższych stężeniach po 1 i 3 tyg., początkowe zwiększenie poziomu enzymatycznych markerów toksyczności wątroby, statystycznie znaczne zwiększenie poziomu cholesterolu w osoczu przy 69 mg/m ³ i 207 mg/m ³ po zakończeniu doświadczenia; - zmiany hematologiczne: objawy anemii, zwiększenie poziomów γ-GT i glutationu oraz zwiększenie liczby płytek krwi przy dwóch najwyższych dawkach u obu płci we wszystkich punktach czasowych; - wątroba: zwiększona bezwzględna masa wątroby u samic przy 207 mg/m ³ we wszystkich punktach czasowych; makroskopowe zmiany obserwowane w wątrobie przy 207 mg/m ³ ; martwica wątroby w środkowej części zrazika i naciek tłuszczowy u wszystkich szczurów otrzymujących najwyższą dawkę po 1 tyg. i nasilające się z wydłużaniem czasu narażenia; brak uszkodzenia wątroby przy 69 mg/m ³ po 7 tyg., ale martwica w środkowej części zrazika u 1 samca przy 23 mg/m ³ ;	BASF 1988c; Klimisch i in. 1997b

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek i płeć zwierząt, warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
		- nos: przy 207 mg/m ³ zanik nabłonka węchowego w błonie śluzowej nosa we wszystkich punktach czasowych u wszystkich zwierząt, przy 69 mg/m ³ po 3 tyg. i przy 23 mg/m ³ u 1 samca po 7 tyg.; nie stwierdzono żadnych zmian w innych badanych mikroskopowo tkankach (płuca, serce, śledziona, nerki, nadnercza i jądra)	
Szczury Sprague-Dawley, grupy po 10 zwierząt każdej płci; 0, 23, 69, 207, 552 mg/m ³ (0, 5, 15, 45, 120 ppm) przez 3 miesiące	LOAEC: 23 mg/m ³ (5 ppm)	przy stężeniu 552 mg/m ³ wszystkie zwierzęta padły w ciągu kilku dni, apatia, atonia, duszność, zwiórczenie, krwimocz, zmiany owrzodzeniowe błony śluzowej żołądka, przerost hepatocytów w centralnej części zrazika, stan zapalny i nekroza nabłonka układu oddechowego obserwowane przed śmiercią; przy stężeniach 23 mg/m ³ , 69 mg/m ³ i 207 mg/m ³ względne zmiany biochemiczne i hematologiczne oraz skutki działania toksycznego na wątrobę i nos; widoczne gromadzenie glikogenu w ogniskach wątrobowych	BASF 1986a
Szczury Sprague-Dawley, grupy po 10 zwierząt każdej płci; 0; 4,6 mg/m ³ (0, 1 ppm) przez 3 miesiące	NOAEC: 4,6 mg/m ³ (1 ppm)	brak wpływu NVP na wątrobę i nos	BASF 1986b
Szczury Wistar, grupy po 8 samców; 0; 2,3; 4,6; 23 i 46 mg/m ³ (0; 0,5; 1; 5; 10 ppm) przez 28 dni		po 7 dniach: 4,6 mg/m ³ i powyżej: zależne od stężenia zwiększenie rozrostu komórek w wątrobie (patrz: tab. 4), 4,6 mg/m ³ i 23 mg/m ³ : wzrost apoptozy w wątrobie; po 28 dniach: 2,3 mg/m ³ i powyżej: zależne od stężenia zwiększenie rozrostu komórek w wątrobie (patrz: tab. 4), (zależny od stężenia wzrost ciężkości): zmiany zwyrodnieniowe, rozrost, metaplasja płasko-nabłonkowa nosa (patrz: tab. 5); 4,6 mg/m ³ i powyżej: wzrost apoptozy w wątrobie; 23 mg/m ³ : zmniejszenie masy ciała o 22% ($p < 0,05$)	BASF 2011a
Szczury Wistar, grupy po 8 samców; 0; 0,92 i 2,3 mg/m ³ (0; 0,2; 0,5 ppm) przez 28 dni	NOAEC: 0,92 mg/m ³ (0,2 ppm)	po 7 dniach: zwierzęta nie były badane; po 28 dniach: 0,92 mg/m ³ : brak skutków narażenia, wątroba i nos – NOAEC 2,3 mg/m ³ : zwiększenie rozrostu komórek w wątrobie; zmiany zwyrodnieniowe, rozrost, metaplasja płaskonabłonkowa nosa (tab. 5)	BASF 2011a
Chomiki (Syrian Golden); 0, 209 mg/m ³ (0, 45 ppm) przez 3 miesiące		atakksja, apatia, ślinienie i wyciek z nosa wystąpiły 1. dnia i zanikły 2. dnia, zmniejszenie masy ciała w okresie doświadczenia; brak zmian patologicznych w wątrobie (tylko wątroba była badana)	BASF 1987b
Badania przewlekłe (3 miesiące)			
Szczury F344, grupy po 10 zwierząt każdej płci; 0, 46 mg/m ³ (0, 10 ppm) przez 6 miesięcy		zmiany biochemiczne i hematologiczne oraz skutki działania toksycznego na wątrobę były takie same jak opisano w innych badaniach BASF	Klimisch i in. 1997a
Myszy, 10 zwierząt każdej płci; 0, 46 mg/m ³ (0, 10 ppm) przez 6 miesięcy		zmiany biochemiczne i hematologiczne oraz skutki działania toksycznego na wątrobę były takie same jak opisano w innych badaniach BASF	Klimisch i in. 1997b

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek i płeć zwierząt, warunki doświadczenia	Wartość NOAEL/LOAEL	Objawy działania toksycznego	Piśmiennictwo
DROGA POKARMOWA			
Badania podprzewlekle			
Szczury Wistar, grupy po 5 zwierząt każdej płci; 0, 5, 10, 20, 25, 30, 25, 40 mg/kg (czystość >96,5%) w wodzie pitnej, 5 dni/tydz. przez 3 ÷ 4 tyg.	LOAEL: 5 mg/kg	znaczaco obniżone spożycie wody i paszy, padnięcia wystąpiły przy dawkach ≥30 mg/kg; niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała u samic przy dawkach ≥5 mg/kg, nieprawidłowy skład białek osocza u samic przy dawkach ≥10 mg/kg i u samców przy dawkach ≥20 mg/kg; wrzodziejące zapalenie błony śluzowej żołądka stwierdzono u 3 samców przy najwyższej dawce; naciek tłuszczowy u 2 samic przy 30 mg/kg	BASF 1986c
Szczury, Wistar, grupy po 5 zwierząt każdej płci; 0, 40, 60, 100 mg/kg (czystość >96,5%) sonda 5 dni/tydz. przez 3 miesiące	LOAEL: 40 mg/kg	zależne od dawki zwiększenie spożycia wody u wszystkich narażanych zwierząt; niewielkie zwiększenie masy wątroby u samic przy wszystkich dawkach i u samców przy dwóch najwyższych dawkach; istotne zwiększenie aktywności γ-GT u samic przy wszystkich dawkach; zwiększona liczba płytek krwi u obu płci przy dwóch najwyższych dawkach; drobne zmiany mikroskopowe (niewielkie ogniska zmian komórek wątrobowych) przy 100 mg/kg u obu płci, lecz silniej zaznaczone u samic	BASF 1986c
Szczury Wistar, grupy po 10 zwierząt każdej płci; 0; 0,5; 1,3; 3,6; 8,3 mg/kg/dzień (czystość >99,48%) w wodzie pitnej przez 3 miesiące	NOAEL: 3,6 mg/kg	brak klinicznych objawów toksyczności; nieprawidłowy skład białek osocza u obu płci jedynie przy najwyższej dawce, niewielkie zwiększenie masy nerek u samców przy dwóch najwyższych dawkach bez zmian patologicznych	BASF 1986d

Objaśnienie:
γ-GT – gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP).

Stwierdzono również zmiany histopatologiczne w układzie oddechowym i płucach. Wywołane narażeniem padnięcia myszy miały miejsce po 10 dniach narażenia na stężenie 207 mg/m³ (45 ppm), (BASF 1988d). Stężenie 552 mg/m³ (120 ppm) okazało się śmiertelne dla szczurów w ciągu pierwszego tygodnia narażenia (BASF 1986a).

Szkodliwe działanie na wątrobę wystąpiło już po tygodniu narażenia szczurów i myszy na pary NVP o stężeniu 69 mg/m³ (15 ppm), (BASF 1988c; 1988d). Skutki działania toksycznego po 3 miesiącach ekspozycji na 46 mg/m³ NVP (10 ppm) obejmowały powiększone hepatocyty z obszarami komórek o jasnej cytoplazmie i zmiany zwyrodnieniowe w jądrach komórkowych (BASF 1992b). Inne skutki, takie jak martwica centralnozrazikowa, naciek tłuszczowy i gromadzenie glikogenu w hepatocytach w centralnej części zrazika, występowały przy wyższych stężeniach. Nasilenie zmian patologicznych wiązało się zarówno z dawką, jak i czasem narażenia. Zmiany te były nieodwracalne (BASF 1987a).

Objawy podrażnienia układu oddechowego takie jak nieżytkowo-ropne zapalenie śluzówki obserwowano u myszy po powtarzanym narażeniu inhalacyjnym na pary NVP o stężeniu 23 mg/m³ (5 ppm), którą to wartość uznano za LOAEC dla

tygodniowego narażenia (BASF 1988d). Innymi szkodliwymi skutkami narażenia były rozrost komórek i zmiany zapalne w nabłonku oddechowym i węchowym u szczurów i myszy. U szczurów zmiany te były obserwowane po narażeniu na pary NVP o stężeniu 23 mg/m³ w doświadczeniu 3-miesięcznym (BASF 1986a; 1992b).

W 3-miesięcznym doświadczeniu inhalacyjnym na szczurach za NOAEC przyjęto 4,6 mg/m³ (1 ppm), przy którym to stężeniu nie obserwowano związanych z narażeniem skutków w wątrobie i nosie (BASF 1986b). Narażenie na stężenie 23 mg/m³ (5 ppm) powodowało zmiany w nosie i minimalne skutki, takie jak niewielka dysproteine mia w wątrobie, jednakże u szczurów narażonych na stężenie 23 mg/m³ przez 12 miesięcy lub dłużej obserwowano wyraźny niekorzystny wpływ na wątrobę (BASF 1992b). Wskazuje to, że przy stężeniu 23 mg/m³ rozwój hepatotoksyczności trwa dłużej niż 3 miesiące. Możliwe jest, że hepatotoksyczność może się rozwinąć u szczurów również przy stężeniu 4,6 mg/m³, jeżeli narażenie trwa odpowiednio dłużej. A zatem przyjęta na poziomie 4,6 mg/m³ wartość NOAEC może być nieodpowiednia do oceny długotrwałego narażenia.

Celem kolejnych badań inhalacyjnych, przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi OECD Test

Guideline 412, była ocena wpływu NVP na rozrost (prolifrację) i apoptozę komórek w wątrobie i zmiany histologiczne w nosie szczurów (BASF 2011a). Grupy po 8 samców szczurów szczepu Wistar eksponowano (całe ciało) 6 h dziennie 5 dni w tygodniu przez 28 dni na pary NVP o stężeniach 2,3 mg/m³, 4,6 mg/m³, 23 mg/m³ i 46 mg/m³ (0,5 ppm, 1 ppm, 5 ppm i 10 ppm). W celu zbadania przebiegu rozrostu komórek w czasie niektóre zwierzęta uśmiercano po 7 dniach eksperymentu, a pozostałe po 28 dniach. Siedem dni przed uśmierceniem zwierząt zaimplementowano im minipompy do ciągłego dozowania bromodeoksyurydyny (BrdU). Po zabiciu zwierząt ich wątroby badano pod kątem rozrostu i śmierci (apoptozy) komórek za pomocą barwienia BrdU i testu TUNEL (*terminal deoxynucleotidyl transferase end labeling*). Nabłonek nosa był badany histologicznie za pomocą barwienia

hematoksyliną i eozyną (*HE staining*). Ponieważ z opisanych badań nie udało się wyprowadzić wartości NOAEC, dwie dodatkowe grupy zwierząt narażano na pary NVP o stężeniu 0,92 mg/m³ i 2,3 mg/m³ (0,2 ppm i 0,5 ppm). Zmiany w nabłonku nosa u samców szczura w tych badaniach przedstawiono łącznie w tabeli 4. Przy stężeniach 2,3 mg/m³ i wyższych stwierdzono zmiany degeneracyjne, rozrost komórek i metaplastję płaskonabłonkową nosa (tab. 4) oraz zależny od stężenia rozrost komórek w wątrobie (tab. 5). Po 7 dniach narażenia wystąpiło zwiększenie częstości apoptotycznej śmierci komórek przy stężeniach 4,6 mg/m³ i 23 mg/m³ (1 ppm i 5 ppm). Ten wzrost apoptozy interpretowany jest jako wtórna indukcja równoważąca pierwotną indukcję rozrostu komórek. Stężenie bez obserwowanego działania szkodliwego (NOAEC) wynosiło 0,92 mg/m³ (0,2 ppm).

Tabela 4. Zmiany w nosie u samców szczura (*n* = 8) w 28-dniowym badaniu inhalacyjnym (BASF 2011a; Hartwig, MAK Commission 2018)
Table 4. Changes in nasal cavity in male rats (*n* = 8) after 28-day inhalation study (BASF 2011a; Hartwig, MAK Commission 2018)

Obserwowane zmiany	Stężenie, mg/m ³ (ppm)							
	0 mg/m ³ (0 ppm)	0,92 mg/m ³ (0,2 ppm)	2,3 mg/m ³ (0,5 ppm)	0 mg/m ³ (0 ppm)	2,3 mg/m ³ (0,5 ppm)	4,6 mg/m ³ (1 ppm)	23 mg/m ³ (5 ppm)	46 mg/m ³ (10 ppm)
Zmiany degeneracyjne nabłonka dróg oddechowych	nd.	nd.	stopień 1 (5/8)	nd.	stopień 1 (5/8)	stopień 1 (7/8) stopień 2 (1/8)	stopień 1 (1/8) stopień 2 (7/8)	stopień 1 (5/8) stopień 2 (3/8)
Zmiany degeneracyjne nabłonka węchowego	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	stopień 1 (1/8)	stopień 2 (2/8)	stopień 1 (1/8)
Hiperplazja nabłonka dróg oddechowych, komórki podstawowe	nd.	nd.	stopień 1 (4/8)	nd.	stopień 1 (4/8) stopień 2 (2/8)	stopień 2 (6/8) stopień 3 (2/8)	stopień 2 (1/8) stopień 3 (6/8) stopień 4 (1/8)	stopień 2 (3/8) stopień 3 (5/8)
Hiperplazja nabłonka przejściowego	nd.	nd.	nd.	nd.	stopień 1 (5/8) stopień 2 (2/8)	stopień 1 (1/8) stopień 2 (6/8) stopień 3 (1/8)	stopień 3 (8/8)	stopień 2 (6/8) stopień 3 (2/8)
Płaskonabłonkowa metaplastja nabłonka dróg oddechowych	nd.	nd.	stopień 1 (5/8)	nd.	stopień 1 (5/8)	stopień 1 (8/8)	stopień 2 (8/8)	stopień 1 (6/8) stopień 2 (1/8)
Płaskonabłonkowa metaplastja nabłonka przejściowego	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	stopień 1 (2/8)

Objaśnienia:
Stopień 1 – zmiany minimalne.
Stopień 2 – zmiany nieznaczne.
Stopień 3 – zmiany wyraźne.
Stopień 4 – zmiany ciężkie.
nd. – nie stwierdzono.
(W nawiasach podano liczbę zwierząt ze stwierdzonymi zmianami).

W badaniach tych nie zaobserwowano żadnych klinicznych objawów toksyczności. Przy najwyższym stężeniu 46 mg/m³ od 7. dnia stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała, niemniej po 21 dniach nie było istotnych różnic w masie ciała w porównaniu z grupą kontrolną, co świadczy o tym, że jest to zmiana odwracalna. Nie stwierdzono również związanych z narażeniem na pary NVP zmian względnej masy narządów ani poważnych zmian patologicznych czy histopatologicznych w narządach innych niż wątroba i nos.

W przeciwieństwie do efektów związanych z narażeniem inhalacyjnym na pary NVP, u szczurów narażanych na NVP w postaci aerozolu nie zaobserwowano uszkodzenia wątroby. Ponadto objawy podrażnienia nosa i tchawicy występowały przy znacznie wyższym stężeniu aerozolu niż par NVP (FDRL 1976). Różnice te mogą wynikać z wewnętrznej różnicy w mechanizmie, jakiemu aerozol i pary podlegają w górnych drogach oddechowych i płucach.

Stwierdzono różnice w hepatotoksyczności NVP u różnych gatunków zwierząt. W przeciwieństwie do wyników dla szczurów i myszy, tylko nieznaczne skutki działania toksycznego obserwowano u chomików narażanych inhalacyjnie na pary NVP o stężeniu 207 mg/m³ (45 ppm) przez 3 miesiące (BASF 1987b). Przyczyna tych różnic nie jest znana. Ponadto w 2-letnich badaniach inhalacyjnych na szczurach obu płci, których celem nie była ocena toksyczności przewlekłej NVP, ale działania rakotwórczego (BASF 1992b; Klimisch i in. 1997a), obserwowano nienowotworowe i nowotworowe skutki narażenia. Częstość zmian makroskopowych w wątrobie w tym badaniu zebrano w tabeli 6, a skutki nienowotworowe i nowotworowe narażenia przedstawiono i omówiono w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego NVP.

Droga pokarmowa

W przypadku narażenia drogą pokarmową narządem docelowym narażenia na NVP jest wątroba. Inne stwierdzone skutki szkodliwego działania związku to zmiany hematologiczne wskazujące na anemię, dysproteinemia, zwiększone poziomy γ -glutamylotranspeptydazy (γ -GT) i enzymalnych markerów hepatotoksyczności oraz histopatologiczne uszkodzenia żołądka.

Przy narażeniu drogą pokarmową dawka niezbędna do wywołania zmian histopatologicznych w wątrobie jest znacznie wyższa niż przy narażeniu drogą inhalacyjną (tab. 3). Jest to zapewne spowodowane tym, że w kwasowym środowisku żołądka NVP przed wchłonięciem ulega hydrolizie i polimeryzacji. W 3-miesięcznym doświadczeniu, w którym NVP podawano szczurom w wodzie pitnej (BASF 1986d), stwierdzono dysproteinemię, nie stwierdzono jej jednak przy podawaniu tego związku również przez 3 miesiące w dużo większej dawce zgłębnikiem (BASF 1986c). Sugeruje to, że przyczyną może być różnica w tym, jak organizm reaguje na dawkę podaną jednorazowo zgłębnikiem w porównaniu z ciągłym przyjmowaniem z wodą pitną. Padnięcia zwierząt w pilotażowym doświadczeniu z podawaniem w wodzie pitnej (BASF 1986c) były prawdopodobnie skutkiem złego i nieakceptowanego przez zwierzęta smaku wody z NVP, co doprowadziło do poważnego ograniczenia spożycia żywności i wody, natomiast przy podawaniu szczurom dawek nawet 100 mg/kg/dzień za pomocą sondy obserwowano jedynie łagodne skutki narażenia. Za najniższy obserwowany poziom działania szkodliwego (LOAEL) przy podawaniu NVP dożołądkowo zgłębnikiem przyjęto 40 mg/kg/dzień. Przy tej dawce obserwowano zwiększone spożycie wody oraz u samic podwyższony poziom γ -GT i zwiększoną względną masę wątroby. Morfologicznie widoczne zmiany podobne do zmian obserwowanych w narażeniu inhalacyjnym występowały tylko przy dawce 100 mg/kg/dzień (BASF 1986c; Klimisch i in. 1997b).

Za poziom bez obserwowanego działania szkodliwego (NOAEL) w badaniu, w którym NVP podawano przez 3 miesiące w wodzie pitnej, przyjęto 3,6 mg/kg/dzień, a za LOAEL 4,1 ÷ 8,3 mg/kg/dzień (zakres odzwierciedla zmniejszenie dawki z czasem) na podstawie zmniejszenia spożycia wody, dysproteinemii, zmniejszonej całkowitej liczby białek, globulin, a u samic także albumin (BASF 1986d; Klimisch i in. 1997b).

Brak jest powtarzanych badań toksyczności NVP drogą dermalną.

Tabela 5. Badania proliferacji w różnych strefach wątroby w 28-dniowym inhalacyjnym narażeniu samców szczura (BASF 2011a; Hartwig, MAK Commission 2018)

Table 5. Results of proliferation studies in different liver zones after 28 days of inhalation exposure in male rats (BASF 2011a; Hartwig, MAK Commission 2018)

Badana strefa	Stężenie, mg/m ³ (ppm)					
	0 mg/m ³ (0 ppm)	0,92 mg/m ³ (0,2 ppm)	2,3 mg/m ³ (0,5 ppm)	4,6 mg/m ³ (1 ppm)	23 mg/m ³ (5 ppm)	46 mg/m ³ (10 ppm)
Wskaźniki oznakowania po 7 dniach, grupa 1						
Strefa 1	3,20 (100%)	nd.	3,70 (116%)	3,57 (112%)	5,06 (158%)	5,39 (168%)
Strefa 2	3,51(100%)	nd.	4,46 (127%)	6,29*(179%)	6,67** (190%)	7,49** (213%)
Strefa 3	3,46 (100%)	nd.	4,33 (125%)	4,61 (133%)	10,29** (297%)	14,63** (243%)
Łącznie	3,39 (100%)	nd.	4,16(123%)	4,83 (142%)	7,34** (217%)	9,17** (271%)
Po 28 dniach, grupa 1						
Strefa 1	1,39 (100%)	nd.	1,97 (142%)	1,39 (100%)	1,39 (100%)	1,45 (104%)
Strefa 2	0,90 (100%)	nd.	1,78** (198%)	1,41 (157%)	1,95* (217%)	1,66* (184%)
Strefa 3	1,04 (100%)	nd.	1,52* (146%)	2,47** (238%)	2,48** (238%)	7,25** (697%)
Łącznie	1,11 (100%)	nd.	1,76* (159%)	1,76* (159%)	1,94* (175%)	3,45* (311%)
Po 28 dniach, grupa 2						
Strefa 1	1,94 (100%)	0,83 (43%)	1,17 (60%)	nd.	nd.	nd.
Strefa 2	1,21 (100%)	1,72 (142%)	2,45 (202%)	nd.	nd.	nd.
Strefa 3	1,47 (100%)	1,02 (69%)	2,87 (195%)	nd.	nd.	nd.
Łącznie	1,54 (100%)	1,19 (77%)	2,16 (140%)	nd.	nd.	nd.

Objaśnienia:
nd. – nie wykryto: zwierzęta z grupy 1 lub grupy 2 nie były narażane na te stężenia.
Istotność obliczono odpowiednio: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ (jednostronny test Wilcoxona).

Podsumowanie

Wielokrotne powtarzane narażenie inhalacyjne szczurów i myszy powodowało dysproteinemię, zmiany hematologiczne wskazujące na anemię oraz zmiany patologiczne w wątrobie, nosie i krtani. W wątrobie występowały martwica w centralnej części zrazika i naciek tłuszczowy, którym towarzyszyły zmiany degeneracyjne w jądrach komórkowych oraz gromadzenie się glikogenu w hepatocytach w centralnej części zrazika. W nosie pary NVP powodowały zmiany zapalne w nabłonku węchowym i oddechowym. Zmiany zapalne po przedłużonym narażeniu obserwowano również w krtani. W 3-miesięcznym badaniu inhalacyjnym na szczurach za wartość NOAEC przyjęto 4,6 mg/m³ (1 ppm). Wśród objawów działania toksycznego u szczurów narażanych przez 3 miesiące na pary NVP o stężeniu 23 mg/m³ (5 ppm) wymienić można wyraźne objawy podrażnienia nosa i lekkiej dysproteinemii. Chociaż nie stwierdzono żadnych zmian histopatologicznych w wątrobie szczurów narażonych na 23 mg/m³ NVP przez 3 miesiące, toksyczność dla wątroby zaznaczyła się silniej, gdy

szczury wdychały to stężenie w dłuższych okresach. Sugeruje to, że wyznaczona w 3-miesięcznych badaniach wartość NOAEC może nie mieć zastosowania w badaniach o dłuższym czasie trwania, a NOAEC dla całego okresu życia może wynosić dla szczurów i myszy poniżej 4,6 mg/m³.

W 28-dniowym badaniu inhalacyjnym, którego celem była ocena wpływu NVP na rozrost i apoptozę komórek w wątrobie, przy stężeniach 2,3 mg/m³ (0,5 ppm) i wyższych stwierdzono zależne od stężenia zwiększenie rozrostu komórek w wątrobie oraz zmiany degeneracyjne i metaplastję płaskonabłonkową nosa. Za NOAEC dla obu narażeń przyjęto 0,92 mg/m³ (0,2 ppm).

Przy podawaniu NVP szczurom dożołądkowo za pomocą sondy do wywołania zmian histopatologicznych w wątrobie dawki musiały być znacznie wyższe niż w badaniach inhalacyjnych. Możliwym wytłumaczeniem jest to, że w kwasowym środowisku żołądka NVP przed wchłonięciem ulega hydrolizie i polimeryzacji. W badaniach z podawaniem NVP w wodzie pitnej NOAEL wynosił 3,6 mg/kg/dzień, jednakże podawanie tej substancji sondą w dawkach do 60 mg/kg/dzień nie wywoływało

wyraźnych zmian patologicznych w wątrobie, a tylko nieznaczne zmiany niektórych parametrów biochemicznych i hematologicznych. Przy narażeniu drogą pokarmową układ oddechowy nie jest narządem docelowym.

Stosowany w większości omawianych badań toksyczności NVP był stabilizowany dodatkiem 3 ppm Kerobitu (*N,N'*-di-*sec*-butylo-*p*-fenylenodiamina), podobnie jak NVP dostępnego w handlu. Związek ten również wykazuje działanie hepatotoksyczne, ale wartość jego najniższego stężenia niewywołującego działania toksycznego (LCL_0) w doświadczeniu 6-godzinnym wynosi 600 mg/m³ (PubChem 2023). Wydaje się zatem, że wpływ dodatku Kerobitu w ilości 3 ppm można pominąć, gdyż przy najwyższych stosowanych w badaniach toksyczności stężeniach par NVP rzędu 200 ÷ 250 mg/m³ stężenie Kerobitu wynosiło 0,00075 mg/m³, czyli było o kilka rzędów wielkości niższe od poziomu LCL_0 .

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Nie przeprowadzono żadnych badań, których celem była bezpośrednia ocena działania mutagennego 1-winylo-2-pirolidonu (NVP) u ludzi.

Badania w warunkach in vitro

NVP nie wykazał działania mutagennego ani klastogennego w następujących testach *in vitro*:

- test Ames z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA1535, TA98 i TA100 (BASF 1978),
- test Ames z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA1535, TA1537, TA98 i TA100 (HRC 1978),
- test fluktuacji na *Klebsiella pneumoniae* (Knaap i in. 1985),
- test mutacji genowej na komórkach chłonia-ka L5178Y (TK+/-) myszy z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej (BASF 1985),
- test transformacji na komórkach myszy BALB/3T3 (bez aktywacji metabolicznej), (BASF 1985),
- test nieplanowanej syntezy DNA na komórkach wątroby szczura (BASF 1985).

NVP nie indukował wymiany chromatyd siostrzanych w ludzkich limfocytach w stężeniach do

50 µg/ml z aktywacją metaboliczną i do 900 µg/ml bez aktywacji metabolicznej (BASF 1987c).

Badania w warunkach in vivo

Test mikrojądrowy był jedynym przeprowadzonym zgodnie ze współczesnymi wytycznymi testem *in vivo* do oceny potencjalnej genotoksyczności NVP (BASF 1993). Grupy po 5 samic i samców myszy szczepu NMRI otrzymywały sondą jednorazowe dawki NVP (czystość 99,8%) w wodzie destylowanej: 0 mg/kg mc., 150 mg/kg mc., 300 mg/kg mc. lub 600 mg/kg mc. Myszy, które otrzymywały dawkę 600 mg/kg mc., zabijano po 16 h, 24 h lub 48 h. Myszy otrzymujące niższe dawki i z grupy kontrolnej zabijano tylko po 24 h. Objawy działania toksycznego były wyraźne – nieregularny oddech, stroszenie sierści, kucająca postawa. Ponadto zwierzęta otrzymujące najwyższą dawkę były ogólnie w bardzo złym stanie zdrowia. Stosunek polichromatycznych i normochromatycznych erytrocytów pozostał niezmienny. U żadnego z narażanych zwierząt nie zaobserwowano zwiększenia liczby mikrojąder. A zatem nie stwierdzono ani efektu klastogenicznego, ani jakiegokolwiek upośledzenia dystrybucji chromosomów.

W przeprowadzonym na szczurach badaniu wiązania z DNA (IRI 1985) nie znaleziono dowodów na to, by NVP lub jego metabolity wiązały się z białkami wątroby, DNA czy RNA. W badaniu tym grupy po 3 samców otrzymywały doprzeponowoznaczony NVP. Wątroba jest docelowym narządem indukowanej kancerogenności.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonych w szerokim zakresie w układzie *in vitro* oraz *in vivo* testów działania mutagennego i genotoksycznego NVP były negatywne (Oesch i in. 2021). Na tej podstawie można przyjąć, że NVP nie jest genotoksyczny.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono żadnych danych dotyczących rakotwórczego działania 1-winylo-2-pirolidonu u ludzi.

Nie przeprowadzono żadnych badań umieralności pracowników narażonych na NVP; ponadto żadnych użytecznych danych na temat potencjału rakotwórczego NVP dla ludzi nie da się uzyskać z jedyne przeprowadzonego przekrojowego badania zachorowalności (Zober i in. 1992).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie rakotwórcze NVP badano w dwóch badaniach, w których szczury narażano na ten związek drogą inhalacyjną (BASF 1992b; 1987a). Nie było żadnych innych badań prowadzonych w celu oceny rakotwórczości NVP z udziałem innych gatunków zwierząt lub drogą pokarmową lub dermalną.

W badaniu 2-letnim ((BASF 1992b; *Klimisch* i in. 1997a) grupy po 100 samców i samic szczurów szczepu Sprague-Dawley narażano całą powierzchnią ciała na pary NVP (czystość 99,9%, stabilizowany 3 ppm Kerobitu) o stężeniach: 23 mg/m³, 46 mg/m³ i 92 mg/m³ (5 ppm, 10 ppm i 20 ppm) przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lata. Po 3 miesiącach zabijano po 20 samców i samic z każdej grupy narażenia i 10 samców i 10 samic z grupy kontrolnej. Po 12 miesiącach zabijano kolejne 10 samców i 10 samic z każdej grupy, w tym grupy kontrolnej. Kolejne 10 samców i 10 samic z każdej grupy narażenia, z grupą kontrolną łącznie, narażano na NVP przez 18 miesięcy, a następne 6 miesięcy stanowiła rekonwalescencja bez narażenia, po czym zwierzęta zabijano. Pozostałe zwierzęta (po 60 z każdej grupy narażenia i 70 zwierząt kontrolnych obu płci) zabijano po zakończeniu 2-letniej ekspozycji.

Obserwowano kliniczne objawy narażenia, masę ciała, biochemię krwi i hematologię, oftalmoskopię, patologię makroskopową, masę narządów i histopatologię wątroby, jamy nosowej i trzustki. Zaobserwowane skutki narażenia zarejestrowano jako nowotworowe i nienowotworowe.

Zmiany nienowotworowe

Nie wystąpiła związana z narażeniem śmiertelność – żadne ze zwierząt nie padło przedwcześnie. Nie stwierdzono istotnych zmian masy ciała. Wyniki wykonanych po 3, 6 i 12 miesiącach analiz moczu nie wykazywały zmian związanych z narażeniem. Nie zaobserwowano żadnych innych zewnętrznych objawów toksyczności ani wykrywalnych za pomocą oftalmoskopii zmian związanych z narażeniem. Stwierdzone zmiany biochemiczne to:

- nieznaczna dysproteinemia u zwierząt obu płci przy wszystkich badanych stężeniach po 3 miesiącach, utrzymująca się u samic po 12 miesiącach przy dwóch najwyższych stężeniach;
- nieznacznie podwyższony poziom cholesterolu w osoczu u samic przy 92 mg/m³ po 12 miesiącach;

- wyraźnie obniżone poziomy aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy po 3 i 12 miesiącach u samic (nasilenie nie było zależne od dawki);
- zwiększenie obniżonych poziomów glutationu przy dwóch najwyższych dawkach u samców i przy najwyższej dawce u samic po 3 miesiącach, a po 12 miesiącach przy wszystkich dawkach u samców i najwyższej dawce u samic;
- istotnie podwyższony poziom γ -GT przy 92 mg/m³ u samic po 3 miesiącach, a u samców po 12 miesiącach, który utrzymywał się po okresie rekonwalescencji następującym po 18-miesięcznym narażeniu.

Zmiany hematologiczne obejmowały: zwiększenie liczby płytek krwi u obu płci i nieznaczne obniżenie wskaźnika średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH) u samców przy dwóch najwyższych dawkach po 3 miesiącach, niewielką anemię i symptomy przewlekłego stanu zapalnego u samic przy 92 mg/m³ po 12 miesiącach, zależną od dawki anemię u samic po 24 miesiącach. Nie obserwowano zmian hematologicznych u samców po 12 i 24 miesiącach.

W czasie sekcji stwierdzono zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby przy najwyższej dawce u obu płci i przy 46 mg/m³ u samców po 3 miesiącach, u wszystkich zwierząt przy dwóch najwyższych dawkach i u samców przy 23 mg/m³ po 12 miesiącach i przy najwyższej dawce u obu płci po 24 miesiącach. Ciemno zabarwione ogniska obserwowano makroskopowo u niektórych zwierząt we wszystkich punktach czasowych.

Zmiany mikroskopowe w wątrobie zebrano w tabeli 6. Zmiany te pojawiły się u narażanych zwierząt na wszystkich poziomach narażenia i po okresie rekonwalescencji następującej po 18-miesięcznej ekspozycji, lecz nie wystąpiły w grupie kontrolnej.

Stwierdzone we wszystkich punktach czasowych spowodowane narażeniem zmiany w nosie obejmowały zanik nabłonka węchowego, głównie w obszarze pomiędzy przegrodą nosową a małżowinami nosowymi, ogniskową hiperplazję komórek podstawnych, leżących u podstaw nabłonka węchowego w obrębie nosa i nabłonka oddechowego w obrębie przedniej części nosa oraz zapalenie śluzowo-ropne. Wszystkie obserwacje dotyczyły

niektórych zwierząt przy każdym poziomie narażenia. Częstość i ciężkość powyższych zmian zależały od dawki i czasu trwania narażenia. Ponadto u niektórych szczurów po 12 miesiącach obserwowano ogniskową metaplastję nabłonka oddechowego w nabłonek wielowarstwowy w przegrodzie nosowej i w tylnej ścianie nosa. Po 12 miesiącach wystąpił również minimalny do wyraźnego rozrost ogniskowy gruczołu podśluzówkowego. U kilku zwierząt z każdej grupy narażenia obserwowano minimalny do niewielkiego rozrost komórek kubkowych w nabłonku nosa z zależną od dawki częstością po 24 miesiącach. Wymienione zmiany utrzymywały się u szczurów z każdej grupy narażenia po 6-miesięcznym okresie rekonwalescencji, która miała miejsce po 18 miesiącach narażenia. Zmiany w krtani występowały tylko w grupie narażanej przez 24 miesiące. Przerost nabłonka i ogniskowe zapalenie śluzowo-ropne obserwowano przy najwyższych dawkach u obu płci, przy czym zmiany były zależne od dawki tylko u samic. Przerost nabłonka obserwowano również u samców narażanych na 46 mg/m³.

Zmiany nowotworowe

Częstość występowania nowotworów wątroby i nosa zebrano w tabeli 7. Rak płaskokomórkowy krtani wystąpił u 4 samców i 4 samic po 24 miesiącach narażenia na NVP o stężeniu 92 mg/m³.

W 3-miesięcznym badaniu inhalacyjnym (BASF 1987a) grupy po 40 samic i samców szczurów szczepu Sprague-Dawley narażano całą powierzchnią ciała na pary niestabilizowanego NVP (czystość 99,7 ÷ 99,9%) o stężeniu 207 mg/m³ (45 ppm) przez 6 h dziennie 5 dni w tygodniu. Po 10 zwierząt z każdej grupy zabijano po 7 tygodniach i 3 miesiącach narażenia i po poekspozycyjnych okresach rekonwalescencji: 9 i 21 miesiącach. Badania ograniczono tylko do wątroby. Skutki działania toksycznego u zwierząt po 7 tygodniach i 3 miesiącach były takie same jak w innych, wcześniej omówionych badaniach inhalacyjnych przeprowadzonych w laboratoriach BASF. Związane z narażeniem skutki obserwowano również u zwierząt z obu grup poddanych rekonwalescencji. Biochemicznymi skutkami narażenia były podwyższone poziomy γ-GT i glutationu w homogenatach wątroby. Mikroskopowo stwierdzono powiększone hepatocyty w całym obszarze wątroby. Zaobserwowano ogniska proliferacji komórkowej z akumulacją glikogenu w ogniskach. Ogniska przypominające marskość metaplastji i zmiany nowotworowe obserwowano w grupie poddanej 21-miesięcznej rekonwalescencji. Do momentu przerwania badania przeżyło 6/10 zwierząt narażanych i 4/10 z grupy kontrolnej. Żadne ze zwierząt nie padło przedwcześnie. Powstałe nowotwory wątroby (2 nowotworowe węzły i 2 raki

Tabela 6. Częstość występowania zmian mikroskopowych w wątrobie w 2-letnim badaniu inhalacyjnym na szczurach (BASF 1992b cyt. za: NICNAS 2000)

Table 6. Incidence of microscopic lesions in the liver in a two-year inhalation study on rats (BASF 1992b after: NICNAS 2000)

Czas narażenia	Skutki narażenia	Płeć zwierząt	Dawka, mg/m ³			
			0 mg/m ³	23 mg/m ³	46 mg/m ³	92 mg/m ³
3 miesiące	obszary powiększonych hepatocytów zawierające obszary komórek o jasnej cytoplazmie i wczesne zmiany zwyrodnieniowe w niektórych jądrach komórkowych	♂	6	3	10	20
		♀	0	0	3	17
12 miesięcy	obszary komórek o jasnej cytoplazmie, takie jak po 3 miesiącach	♂	9	9	10	10
		♀	1	7	9	10
	zmiany degeneracyjne z cystopodobnymi kompleksami wypełnionymi materiałem ziarnistym (<i>spongiosis hepatis</i>)	♂	2	6	4	10
		♀	0	0	1	2
24 miesiące	obszary ogniskowej hiperplazji hepatocytów	♂	3	8	14	21
		♀	5	15	20	28
	ogniska granulocytów kwasochłonnych	♂	3	5	10	17
		♀	1	6	13	22
	ogniska gąbczastego zapalenia wątroby (<i>spongiosis hepatis</i>)	♂	37	36	45	55
		♀	7	19	28	42

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

Tabela 7. Częstość występowania nowotworów w 2-letnim badaniu inhalacyjnym na szczurach (BASF 1992b cyt. za: NICNAS 2000)
Table 7. Incidence of tumors in a two-year inhalation study on rats (BASF 1992b after: NICNAS 2000)

Czas narażenia	Skutki narażenia	Płeć zwierząt	Dawka, mg/m ³			
			0 mg/m ³	23 mg/m ³	46 mg/m ³	92 mg/m ³
Nowotwory wątroby						
3 miesiące	–	♀ ♂	0 0	0 0	0 0	0 0
12 miesięcy	masy makroskopwe	♀ ♂	0 0	0 0	0 0	0 0
	gruczolaki wątrobowokomórkowe	♀ ♂	0 0	0 0	0 0	0 1
18 miesięcy + 6-miesięczna rekonwalescencja	zwierzęta, które przeżyły po zakończe- niu badań	♀ ♂	7 2	5 5	4 3	6 6
	zmienione makroskopowo tkanki wątroby	♀ ♂	0 0	2 0	0 0	1 2
	gruczolaki wątrobowokomórkowe	♀ ♂	1 0	2 0	0 0	1 2
	24 miesiące	zwierzęta, które przeżyły po zakończe- niu badań	♀ ♂	39 29	38 25	30 26
	zmienione makroskopowo tkanki wą- troby	♀ ♂	1 2	3 4	4 5	15 25
	gruczolaki wątrobowokomórkowe	♀ ♂	1 1	6 3	5 6	17 26
Nowotwory jamy nosowej						
3 miesiące	–	♀ ♂	0 0	0 0	0 0	0 0
12 miesięcy	masy makroskopwe	♀ ♂	0 0	0 0	0 0	0 0
	gruczolaki (z nabłonka oddechowego lub z gruczołów podśluzówkowych w przedniej części jamy nosowej)	♀ ♂	0 0	1 0	0 0	1 1
18 miesięcy + 6-miesięczna rekonwalescencja	zwierzęta, które przeżyły po zakończe- niu badań	♀ ♂	7 2	5 5	4 3	6 6
	zmienione makroskopowo tkanki wątroby	♀ ♂	0 0	0 0	0 0	0 0
	gruczolaki	♀ ♂	0 0	0 0	1 0	2 2
	24 miesiące	zwierzęta, które przeżyły po zakończe- niu badań	♀ ♂	39 29	38 25	30 26
	zmienione makroskopowo tkanki wątroby	♀ ♂	0 0	0 0	1 0	2 2
	gruczolaki (z nabłonka oddechowego lub z gruczołów podśluzówkowych w przedniej części nosa)	♀ ♂	0 0	8 2	9 8	10 12
	gruczolakoraki (z nabłonka węchowego lub z gruczołów podśluzówkowych)	♀ ♂	0 0	0 0	4 0	6 4

Objaśnienia:

♀ – samica.

♂ – samiec.

komórkowowątrobowe) przeżyły 4 z 6 narażanych zwierząt. Komórki pobrane od 3/4 szczurów z nowotworami zawierały podwyższone poziomy glikogenu. Nie zaobserwowano zmian nowotworowych w grupie kontrolnej.

Nie udało się wyprowadzić NOAEC z obu omówionych badań działania rakotwórczego, ponieważ

nowotwory pojawiły się już przy najniższym zastosowanym stężeniu 23 mg/m³.

Van De Zande i in. (1986) badali zdolność NVP do indukowania wątrobowej dekarboksylazy ornityny. Enzym ten uważa się za wczesny marker działania rakotwórczego. NVP w dimetylosulfotlenku (DMSO) w dawkach: 0 mg/kg, 5 mg/kg, 23 mg/kg

i 65 mg/kg podawano dootrzewnowo samcom szczura. Aktywność enzymu malała ze wzrostem dawki, jednakże wyniki wskazywały na to, że NVP był zdolny do indukcji tego enzymu.

Jakościowa ocena działania rakotwórczego

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) rozpatrywała 1-winylo-2-pirolidon stosunkowo dawno (w 1979 r.); związek ten sklasyfikowano w Monographs Supplement 7 (1987). IARC uznała, że są ograniczone dowody działania rakotwórczego NVP i jego polimeru na zwierzęta doświadczalne i zaliczyła go do grupy 3 (związek nieklasyfikowalny pod względem działania rakotwórczego u ludzi), (IARC 1999).

W Unii Europejskiej zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającym i uchylającym dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008), 1-winylo-2-pirolidon jest zaklasyfikowany jako substancja rakotwórcza kategorii Carc. 2 – działanie rakotwórcze, kategoria 2. Niemiecka MAK Commission zaklasyfikowała NVP pod względem działania rakotwórczego do kategorii 4.

Podsumowanie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono dostępnych danych na temat działania rakotwórczego NVP u ludzi. Pary NVP, zarówno stabilizowane, jak i niestabilizowane Kerobitem, działają rakotwórczo na szczury, wywołując nowotwory wątroby, nosa i krtani. Rakotwórczości NVP nie badano na innych zwierzętach doświadczalnych. Co ciekawe, nieodwracalne zmiany mogą powstawać w wątrobie szczurów już po 3-miesiącach narażenia na NVP, co skutkuje rozwojem nowotworu wątroby po 2 latach nawet przy braku dalszej ekspozycji na NVP. NVP nie wykazuje działania genotoksycznego. Jednak obserwacja guzów wątroby powstałych przy zaledwie 3miesięcznym okresie narażenia sugeruje, że nowotwory wątroby, a być może także nowotwory nosa i krtani, powstają w wyniku procesu obejmującego coś więcej niż zwykle uszkodzenie/zapalenie tkanki. Nie wiadomo, jakie procesy toksykologiczne leżą u podstaw powstawania indukowanych przez pary NVP nowotworów. Nie jest również jasne, jaki jest poziom niewywołujący efektu dla działania

rakotwórczego NVP drogą inhalacyjną u szczurów. Biorąc pod uwagę niepewność co do mechanizmu leżącego u podstaw rozwoju nowotworów wywołanych parami NVP, przy braku dowodów przeciwnych należy założyć, że nowotwory te mogą mieć znaczenie dla zdrowia ludzkiego. Nie badano działania rakotwórczego NVP drogą pokarmową ani dermalną.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość u ludzi

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących toksyczności rozwojowej i wpływu 1-winylo-2-pirolidonu na rozrodczość u ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość u zwierząt

Płodność

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych bezpośrednio na ocenę płodności i zdolności rozrodczych. Jednakże z powtarzanych badań toksyczności drogą inhalacyjną nie wynika, by NVP miał szkodliwe działanie na organy rozrodcze zwierząt doświadczalnych. Kompleksowe badania mikroskopowe jąder, prostaty, pęcherzyków nasiennych i najądrza lub macicy i jajników wykonano u szczurów z grupy kontrolnej i grupy narażanej na najwyższe stężenie – 92 mg/m³ (20 ppm) w 2-letnim badaniu inhalacyjnym (BASF 1992b). Tkanki te były również badane mikroskopowo u szczurów z grupy kontrolnej i otrzymującej najwyższą dawkę (8,3 mg/kg/dzień) w 3-miesięcznym doświadczeniu, w którym NVP podawano szczurom w wodzie pitnej (BASF 1986d). Badano również jądra, najądrza, jajniki i macicę szczurów wdychających aerozol NVP o stężeniach do 300 mg/m³ przez 4 tygodnie (FDRL 1976); jądra, jajniki i macicę szczurów wdychających 207 mg/m³ (45 ppm) lub 552 mg/m³ (120 ppm) NVP przez okres do 3 miesięcy (BASF 1986a) oraz jądra szczurów i myszy wdychających 207 mg/m³ (45 ppm) NVP przez 7 tygodni (BASF 1988e; 1988f). W żadnym z tych badań nie wykryto szkodliwych skutków narażenia w żadnej z badanych tkanek. Na płodność może mieć również wpływ upośledzenie funkcji motorycznych, gdyż wpływa to na fizyczną zdolność zwierząt do kopulacji. Brak jest jednak dowodów wskazujących na

to, że NVP ma niekorzystne działanie na funkcje motoryczne. Można zatem przyjąć, że nie ma dowodów wskazujących na to, by NVP mógł mieć niekorzystny wpływ na płodność.

Toksyczność rozwojowa

Potencjał NVP do wywoływania toksyczności rozwojowej badano w doświadczeniu inhalacyjnym, w którym grupy 25 samic szczurów szczepu Wistar narażano (całe ciało) na ten związek o stężeniach: 0 mg/m³, 4,6 mg/m³, 23 mg/m³ i 92 mg/m³ (0 ppm, 1 ppm, 5 ppm i 20 ppm, czystość 99,8%) przez 6 h dziennie od 6. do 19. dnia ciąży (BASF 2011b). Objawy kliniczne oceniano co najmniej raz dziennie w trakcie badania, a masę ciała mierzono co 2 lub 3 dni. Badania histopatologiczne matek ograniczały się do istotnej patologii i szczegółowych badań macicy i jajników. Zewnętrzne badania płodu obejmowały masę i żywotność płodu. Ponadto oceniano masę i ogólny stan łożyska oraz badano pępowinę, błony płodowe i płyny. Połowę płodów zbadano pod kątem nieprawidłowości szkieletowych, a drugą połowę pod kątem nieprawidłowości w tkankach miękkich. Żadne zwierzę nie padło. Zewnętrzne objawy toksyczności u matek były widoczne tylko przy stężeniu 92 mg/m³ (20 ppm) i obejmowały wydzielanie śliny u 3 zwierząt w ciągu pierwszych 2 dni ekspozycji oraz zanieczyszczone moczem okolice genitaliów u maksymalnie 4 zwierząt w 19. i 20. dniu badania. Przy dwóch najwyższych stężeniach wystąpiło zauważalne, zależne od narażenia obniżenie przyrostu masy ciała netto (końcowa masa ciała w dniu 20. minus masa nieotwartej macicy minus masa ciała w dniu 6.), przy czym masa ta przy stężeniu 92 mg/m³ była o 68%, a przy stężeniu 23 mg/m³ o 31% niższa niż w grupie kontrolnej. Narażenie na stężenie 4,6 mg/m³ (1 ppm) nie miało wpływu na przyrost masy ciała. W żadnej z grup nie zaobserwowano istotnych zmian histopatologicznych ani różnic pomiędzy grupami w masie ciężarnej macicy, średniej liczbie ciałek żółtych i miejsc implantacji ani w liczbie utraconych płodów przed implantacją i po niej oraz liczbie resorpcji i żywych płodów. Pogląd, że toksyczność dla matek pojawiła się w tym badaniu przy stężeniu 92 mg/m³, jest potwierdzony wynikami badań zmian biochemicznych, hematologicznych i histopatologicznych w wątrobie u szczurów w doświadczeniu, w którym były narażane przez 1 ÷ 3 tygodnie na stężenie 69 mg/m³ (BASF 1988e; Klimisch i in. 1997b). Należy zauważyć, że stopień obniżenia tempa

przyrostu masy ciała zaobserwowany przy stężeniach 23 mg/m³ i 92 mg/m³ był większy niż stwierdzony przy porównywalnych stężeniach w powtarzanych badaniach inhalacyjnych u szczurów niebędących w ciąży. Sugeruje to, że ciężarne zwierzęta są bardziej wrażliwe na toksyczne działanie NVP.

Jedynym skutkiem narażenia na NVP u płodów było zmniejszenie masy ciała (9% w stosunku do grupy kontrolnej) przy stężeniu 92 mg/m³. Towarzystwo temu częstsze występowanie niecałkowitego kostnienia kości nadpotylicznej lub gnykowej (co wskazuje na opóźnienie dojrzewania) i falistych żeber (co wskazuje na toksyczność matczyną). Średni procent uszkodzonych płodów na miot odpowiednio w grupie kontrolnej, niskiego, pośredniego i wysokiego narażenia wynosił:

- niepełne kostnienie kości nadpotylicznych – 6,3; 11,5; 11,8; 22,4 (historyczny zakres kontrolny 4,0 ÷ 9,7),
- niepełne kostnienie kości gnykowej – 0,7; 1,4; 0,6; 5,8 (historyczny zakres kontrolny 0 ÷ 0,8),
- faliste żebra – 0,8; 4,2; 4,2; 15,4 (historyczny zakres kontrolny 1,4 ÷ 5,5).

Te obserwacje świadczą o opóźnieniu rozwoju płodów. Żadnych objawów toksyczności dla płodu nie obserwowano przy stężeniach 4,6 mg/m³ i 23 mg/m³, nie było również dowodów na to, że NVP indukuje specyficzne wady rozwojowe w którejkolwiek z grup narażenia.

Na podstawie przeprowadzonych badań przyjęto, że NOAEC dla toksyczności rozwojowej wynosi 23 mg/m³ (5 ppm), a NOAEC dla toksyczności matczynej wynosi 4,6 mg/m³ (1 ppm).

Podsumowanie

Brak jest danych dotyczących toksyczności rozwojowej i wpływu na rozrodczość 1-winylo-2-pirolidonu u ludzi. Potencjalny negatywny wpływ NVP na płodność nie był szczegółowo badany na zwierzętach doświadczalnych. Z powtarzanych badań toksyczności drogą inhalacyjną nie wynika, by NVP miał szkodliwe działanie na organy rozrodcze zwierząt doświadczalnych. Badano organy rozrodcze szczurów i myszy narażonych inhalacyjnie na NVP o stężeniu do 207 mg/m³ (45 ppm) przez 3 miesiące i szczurów narażonych na 92 mg/m³ NVP przez 2 lata. Badano również organy rozrodcze szczurów otrzymujących do 8,3 mg/kg mc. NVP w wodzie pitnej przez 3 miesiące. Na tej podstawie

uznaje się, że brak jest dowodów sugerujących, że NVP może mieć szkodliwy wpływ na płodność.

Przeprowadzono badania toksyczności rozwojowej dla szczurów drogą inhalacyjną. Brak było dowodów na to, że NVP wywoływał określone wady rozwojowe lub był fetotoksyczny w stężeniach, które nie były również toksyczne dla matek. Przyjęto $4,6 \text{ mg/m}^3$ (1 ppm) za NOAEC dla toksyczności matczynej i 23 mg/m^3 (5 ppm) za NOAEC dla toksyczności dla płodów. Ponadto istnieją dowody na to, że ciężarne szczury mogą być bardziej podatne na działanie toksyczne NVP niż szczury niebędące w ciąży.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

1-Winylo-2-pirolidon (NVP) może wchłaniać się przez skórę, drogą inhalacyjną oraz po połknięciu. Brak jest dostępnych danych ilościowych na temat wchłaniania NVP tymi trzema drogami u ludzi. U psów narażanych (całe ciało) na pary NVP o stężeniach: $0,69 \text{ mg/m}^3$, $5,5 \text{ mg/m}^3$, 24 mg/m^3 i 62 mg/m^3 przez 6 h (BASF 1992a) stężenie NVP w osoczu zwiększało się wraz ze wzrostem stężenia, co wskazuje na to, że związek ten wchłania się w układzie oddechowym.

NVP łatwo ulega hydrolizie w kwaśnym środowisku, jakie występuje w żołądku. Hawi i in. (1987), badając hydrolizę NVP w temp. 37°C i pH w zakresie $1,2 \div 7,2$, stwierdzili, że półokres trwania NVP w roztworach wodnych o pH 1,2 wynosi tylko około 1,5 min, przy pH 3,5 do ponad 6 h, a przy pH 7,2 NVP był stabilny w roztworach wodnych ponad 24 h. NVP podawany szczurom w wodzie pitnej był stabilny przez co najmniej 4 dni.

Hawi i in. (1987) próbowali zidentyfikować produkty hydrolizy NVP znaczonego ^{14}C w grupie winylowej. Głównymi, stanowiącym 95% produktami hydrolizy były 2-pirolidon i aldehyd octowy w uwodnionej formie; pozostałe 5% stanowił półwodzian aldehydu octowego. NVP ulega również spontanicznej polimeryzacji, jednakże brak jest informacji o przebiegu tego procesu w warunkach fizjologicznych.

Po podaniu dożołądkowo (sondą) ciekłego NVP w dawkach $0,5 \text{ mg/kg}$ mc. i 5 mg/kg mc. głodzonemu szczurom biodostępność NVP z przewodu

pokarmowego wynosiła około 80%. W przypadku obu dawek eliminacja związku z osocza miała charakter liniowy o półokresie $2 \div 4 \text{ h}$. U szczurów niegłodzonych, otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc., stężenie NVP w osoczu było o połowę niższe, a biodostępność wynosiła 26% (Digenis 1990). Zmniejszenie biodostępności autorzy tłumaczą wydłużonym czasem opróżniania żołądka u karmionych szczurów, co skutkuje hydrolizą i polimeryzacją NVP.

Sześć godzin po jednorazowym dożylnym wstrzyknięciu znaczonego ^{14}C NVP najwyższa radioaktywność występowała w wątrobie i jelicie cienkim. Półokres trwania NVP w osoczu szczurów wynosił 1,9 h, a u psów $20 \div 40 \text{ min}$. W ciągu 12 h 75% radioaktywności zostało wydalone z moczem, a 19% w ciągu 6 h z żółcią (McClanahan i in. 1984).

Po nałożeniu na ogoloną skórę psów (25 cm^2) NVP w dawce 5 mg/kg na okres 6 h tylko mniej niż 2% uległo wchłonięciu (BASF 1992a), co wskazuje na stosunkowo niewielkie wchłanianie przez skórę w warunkach doświadczenia. Jednakże fizykochemiczne właściwości tego związku (dobra rozpuszczalność w wodzie i większości rozpuszczalników organicznych, wartość współczynnika $\log K_{ow}$ około 0,4) sugerują znaczące wchłanianie NVP, co potwierdzają wyniki badań ostrej toksyczności drogą dermalną.

Znając wartości rozpuszczalności NVP w wodzie (108 g/l) oraz współczynniki przenikania przez skórę: $0,075 \text{ mg/cm}^2$, $0,11 \text{ mg/cm}^2$ i $0,48 \text{ mg/cm}^2$, godzinę po narażeniu na nasycony roztwór wodny wielkość wchłoniętej dawki można obliczyć zgodnie z modelami Guya i Potts'a (1993), Wilschuta i in. (1995) czy Fiserovej-Bergerovej i in. (1990). Dla obszaru skóry o powierzchni 2000 cm^2 (obie dłonie i przedramiona) adsorpcji ulegnie co najmniej 150 mg związku.

Metabolizm i wydalanie

Szczegółowe badania rozmieszczenia i metabolizmu NVP przeprowadzili na szczurach Digenis i McClanahan (1982) oraz McClanahan i in. (1983; 1984). W każdym z doświadczeń znieczulonym szczurom (grupy po 2 lub 4 zwierzęta) podawano do żyły ogonowej NVP znaczonej w grupie winylowej ^{14}C w dawkach: około $0,3 \text{ mg/kg}$, $0,5 \text{ mg/kg}$, $0,8 \text{ mg/kg}$ i $1,2 \text{ mg/kg}$. Zwierzęta trzymane w klatkach metabolicznych do 6 dni, aby zebrać

wystarczającą do analizy ilość moczu i kału. W kale badano jedynie łączną radioaktywność; w niektórych grupach mierzono również zawartość $^{14}\text{CO}_2$ w wydychanym powietrzu. Większość radioaktywnych produktów była eliminowana z moczem (około $70 \div 90\%$ dawki) w ciągu pierwszych 18 h, z czego 60% w ciągu pierwszych 6 h. W ciągu pierwszych 12 h od podania NVP wydalone w niezmięnionej postaci stanowił nie więcej niż 0,6% dawki, co potwierdza intensywny metabolizm NVP i szybkie wydalanie metabolitów.

Analiza chemiczna wykazała, że metabolity NVP są silnie polarne. Kwaśne produkty stanowiły około 89% metabolitów wydalanych z moczem, w tym 12% przypisano kwasowi octowemu. Pozostałe metabolity to substancje obojętne, a małą frakcję, rzędu 1,7%, zidentyfikowano jako substancje zasadowe.

Wydalanie z kałem w ciągu pierwszego dnia stanowiło $1 \div 8\%$ dawki, a $1 \div 3\%$ dawki było wydychane jako $^{14}\text{CO}_2$. Ogólnie z każdej kolejnej próbki moczu, kału lub wydychanego powietrza odzyskiwano mniej niż 1% dawki. Z dwóch próbek tkanki tłuszczowej odzyskano bardzo małą ilość radioaktywności (0,02% i 0,09% dawki), co sugeruje, że jakiegokolwiek dwuwęglowe fragmenty utworzone z NVP generalnie nie ulegają włączeniu do endogennych kwasów tłuszczowych.

Analiza żółci wykazała, że 19% podanej radioaktywności wydalone jest tą drogą. To, że w ciągu 12 h od podania z kału odzyskano jedynie 0,4% podanej radioaktywności, wskazuje na to, że metabolity NVP w żółci są poddawane intensywnej recyrkulacji jelitowo-wątrobowej.

Bardziej szczegółowa analiza próbek moczu wykazała obecność dwóch głównych metabolitów zawierających ^{14}C i ^3H , stanowiących około 50% i 33% dawki. Identyfikacja tych metabolitów nie była możliwa. Trzy inne metabolity wstępnie zidentyfikowano jako *N*-winylosukcynoimid (około 5% dawki), 2-pirolidon (około 6% dawki) oraz kwas *N*-acetylo- γ -aminomasłowy (około 5,6% dawki). Nie udało się także zidentyfikować dwóch innych znaczących ^{14}C i ^3H metabolitów odpowiadających za 5% i 2,2% dawki. Badania wykazały również, że NVP i jego metabolity nie wiążą się z DNA, RNA ani z białkami osocza.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

1-Winylo-2-pirolidon (NVP) nie wykazuje działania mutagennego i dlatego za tworzenie nowotworów wątroby i nosa odpowiedzialne są inne mechanizmy. W przypadku wątroby możliwym mechanizmem jest przewlekła cytotoksyczność.

1-Winylo-2-pirolidon ma stosunkowo długi, wynoszący do 1,9 h okres półtrwania w surowicy szczurów, dzięki czemu po wchłonięciu substancja może dotrzeć do wątroby jako narządu docelowego. W 28-dniowym badaniu inhalacyjnym na szczurach stwierdzono proliferację komórek w wątrobie przy stężeniu $2,3 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm) we wdychanym powietrzu. Krzywa stężenie–efekt dla 1-winylo-2-pirolidonu jest rosnąca i stroma – w badaniu przewlekłym rozrost komórek ma miejsce przy stężeniu $2,3 \text{ mg/m}^3$ (0,5 ppm), a nowotwory wątroby pojawiają się przy stężeniach 23 mg/m^3 (5 ppm) i wyższych (BASF 1992b; Klimisch i in. 1997a); wydaje się zatem, że stężenie NVP we wdychanym powietrzu jest zdecydowanie ważniejszym czynnikiem niż czas trwania narażenia. Na podstawie porównania zależności dawka–odpowiedź dla rakotwórczości i proliferacji komórek można założyć, że toksyczne działanie 1-winylo-2-pirolidonu na wątrobę, a następnie proliferacja komórek to istotny mechanizm wywoływania nowotworów (Hartwig, MAK Commission 2018).

Jeżeli chodzi o nowotwory nosa i krtani, nie pewne jest, jakie mechanizmy leżą u podstaw ich tworzenia. Przewlekłe zapalenie nosa i krtani obserwowano w większości doświadczeń na zwierzętach i efekt ten może w pewnym stopniu prowadzić do tworzenia nowotworów. Znane są inne związki chemiczne, takie jak na przykład akrylan metylu czy akrylan etylu, które wywołują takie same jak NVP nienowotworowe skutki w obrębie nosa, ale nie działają rakotwórczo nawet przy długotrwałej inhalacyjnej ekspozycji na wysokie stężenie, możliwe jest zatem, że za działanie rakotwórcze NVP na nos i krtani odpowiadają inne, nieznanne czynniki.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych brak informacji o działaniu łącznym 1-winylo-2-pirolidonu (NVP).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO
OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

1-Winylo-2-pirolidon (NVP) wywołuje zależną od dawki w zakresie stężeń $2,3 \div 46 \text{ mg/m}^3$ proliferację komórek w wątrobie samców szczura w 28-dniowym badaniu inhalacyjnym (tab. 5) oraz zmiany zwyrodnieniowe w nabłonku nosa (tab. 4). Również nienowotworowe, obserwowane mikroskopowo zmiany w wątrobie szczura (tab. 6) oraz częstość występowania nowotworów (tab. 7) w 2-letnim badaniu inhalacyjnym były zależne od wielkości narażenia. Co ważne, w badaniu tym częstość występowania nowotworów była w większym stopniu zależna od wielkości narażenia niż od jego czasu (BASF 1992b).

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości NDS 1-winylo-2-pirolidonu (NVP) w powietrzu na

stanowiskach pracy ani DSB dla narażenia zawodowego.

Zestawienie wartości normatywów higienicznych 1-winylo-2-pirolidonu w innych państwach zamieszczono w tabeli 8.

W Stanach Zjednoczonych ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) w 2003 r. przyjęła dla NVP wartość TLV-TWA (stężenie średnie ważone czasem) w wysokości $0,23 \text{ mg/m}^3$ (0,05 ppm) ze względu na szkodliwe działanie na wątrobę, a pod względem działania rakotwórczego zaliczyła do kategorii A3 (potwierdzony czynnik rakotwórczy u zwierząt o nieznanym działaniu u ludzi), (ACGIH 2022). W Unii Europejskiej nie zostały ustalone wskaźnikowe wartości kryteriów oceny narażenia zawodowego dla NVP.

W DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) przy ustanawianiu wartości MAK (*Maximale Arbeitsplatz-Konzentration* – najwyższe dopuszczalne stężenie w miejscu pracy) za główny efekt krytyczny toksycznego działania NVP uznano działanie rakotwórcze na wątrobę, nabłonek nosa i krtani z proliferacją komórek wątrobowych i zmianami zwyrodnieniowymi w nabłonku nosa. Za punkt wyjścia do wyprowadzenia wartości MAK przyjęto NOAEC dla obu narządów z 28-dniowego doświadczenia inhalacyjnego – $0,92 \text{ mg/m}^3$ (0,2 ppm). Z wartości tej po zastosowaniu przyjętych

Tabela 8. Normatywy higieniczne 1-winylo-2-pirolidonu (NVP) w powietrzu środowiska pracy

Table 8. Hygienic standards for 1-vinyl-2-pyrrolidone (NVP) in the workplace air

Państwo (organizacja)	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m ³ (ppm)	Wartość NDSh, mg/m ³ (ppm)	Dodatkowe oznaczenia	Piśmiennictwo
Austria	2007	0,5 (0,1)	2 (0,4)	Skin	GESTIS 2023
Belgia	2004	0,23 (0,05)			GESTIS 2023
Finlandia	2011	0,5 (0,1)			GESTIS 2023
Francja	2006	0,5 (0,1)		C3	GESTIS 2023
Szwajcaria		0,09 (0,02)	0,18 (0,04)	Carc. 3, Skin	GESTIS 2023
Rosja	2003	0,1 (0,02)	0,1	Skin	GESTIS 2023
Niemcy (DFG)	2020	0,046 (0,01) ¹	0,092 (0,02) ^{1,2}	Carc. 4, Skin, C	DFG 2021
Niemcy (AGS)	2006	0,025 (0,005) ¹	0,05 (0,01) ^{1,2}	Skin	TRGS 900 (2024)
Łotwa		1			GESTIS 2023
Irlandia		0,05			GESTIS 2023
USA (ACGIH)	2003	0,23 (0,05)		A3	ACGIH 2022
USA (NIOSH)	nie ustalono				OSHA 2023
USA (OSHA)	nie ustalono				OSHA 2023

Objaśnienia:

¹ Frakcja wdychalna i pary.

² Średnia dla 15 minut.

C – uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, gdy przestrzegana jest wartość MAK.

współczynników niepewności ustanowiono MAK o wartości $0,047 \text{ mg/m}^3$ ($0,01 \text{ ppm}$). Ponieważ udało się uzyskać wartość NOAEC dla działania toksycznego na oba narządy, a NVP nie jest genotoksyczny, substancję tę pod względem rakotwórczości zaklasyfikowano jako kancerogen kategorii 4 (substancje, które nie przyczyniają się lub tylko nieznacznie przyczyniają się do ryzyka zachorowania na raka u ludzi, jeżeli narażenie pozostaje w granicach określonych przez MAK), (Hartwig, MAK Commission 2022). NVP w badaniu na szczurach wykazywał również toksyczność prenatalną (istotnie zmniejszona masa ciała u matek i płodów oraz zwiększenie częstości występowania deformacji u płodów), jednak ponieważ NOAEC dla toksyczności prenatalnej jest ponad 250-krotnie wyższy niż przyjęta wartość MAK, ograniczono się do przypisania NVP do grupy „C” ryzyka dla ciąży, która to grupa oznacza, że uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, gdy przestrzegana jest wartość MAK (Hartwig, MAK Commission 2022).

AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) jest w Niemczech organem doradczym Federalnego Ministerstwa Pracy i Spraw Socjalnych w kwestiach związanych z rozporządzeniem w sprawie substancji niebezpiecznych (*Technische Regeln für Gefahrstoffe* – TRGS). W odróżnieniu od opartych wyłącznie na skutkach zdrowotnych, rekomendowanych przez DFG wartościach MAK, ustalone przez AGS normatywy higieniczne, tzw. wartości graniczne w miejscu pracy (*Arbeitsplatzgrenzwerte*), uwzględniają również czynniki techniczne i socjalne i są prawnie wiążące.

1-Winylo-2-pirolidon jest umieszczony na liście substancji, na które nie mogą być narażone pracownice w ciąży, pracownice, które niedawno rodziły, lub pracownice karmiące piersią, oraz na liście substancji, na które młodociani do 18. roku życia nie mogą być narażeni w miejscu pracy (ECHA 2023a).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Efektom krytycznym do wyprowadzenia opartego na efektach zdrowotnych normatywu higienicznego jest działanie NVP na wątrobę, błonę śluzową nosa i krtani. Za punkt wyjścia do ustalenia wartości NDS przyjęto wartość NOAEC z 28-dniowego badania inhalacyjnego na samcach szczurów szczepu Wistar, u których narażenie na NVP o stężeniu $0,92 \text{ mg/m}^3$ nie powodowało zmian w nabłonku

jamy nosa ani proliferacji komórek wątrobowych (BASF 2011).

Przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej człowieka,
- $B = 1$, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania (wartość NOAEC uzyskano w badaniach przeprowadzonych drogą inhalacyjną),
- $C = 2$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (badanie 28-dniowe),
- $D = 1$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEC zamiast NOAEC (zastosowano NOAEC),
- $E = 2$, współczynnik modyfikacyjny dotyczący oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych. (Wartość NOAEC dla toksyczności prenatalnej wynosi 23 mg/m^3 i jest kilkadziesiąt razy wyższa niż wartość NOAEC będąca podstawą NDS. Nie udało się wyprowadzić wartości NOAEC z dwóch dostępnych badań działania rakotwórczego, ponieważ nowotwory pojawiły się już przy stężeniu 23 mg/m^3 , które było najniższym stosowanym stężeniem. Mimo że NVP nie jest substancją genotoksyczną, brak jest danych na temat jego działania rakotwórczego u ludzi, lecz nie ma również podstaw, by takie działanie wykluczyć).

Po podstawieniu przyjętych wartości współczynników niepewności do wzoru obliczono wartość NDS dla 1-winylo- 2-pirolidonu:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \frac{\text{NOAEL}}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{0,92 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2} = \\ &= \frac{0,92 \text{ mg/m}^3}{8} = 0,115 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

co po zaokrągleniu daje $0,1 \text{ mg/m}^3$ dla aerozolu i par.

Ze względu na działanie drażniące NVP proponuje się przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) w wysokości $0,2 \text{ mg/m}^3$ oraz oznakowanie związku „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Ze względu na to, że wg obliczeń modelowych po narażeniu skóry o powierzchni 2000 cm² przez 1 h na działanie nasyconego wodnego roztworu 1-winylo-2-pirolidonu należy spodziewać się absorpcji co najmniej 150 mg tego związku, proponuje się także oznakowanie „Skóra” – wchłanianie

substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Brak podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

♀	samica	mc.	masa ciała
♂	samiec	<i>n</i>	liczebność w grupie
γ-GT	gamma-glutamylotranspeptydaza	NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie w powietrzu środowiska pracy
CLP	rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania oraz pakowania substancji i mieszanin... (<i>Classification, Labelling and Packaging</i>)	NDSCh	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	NICNAS	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (Australia)
DSB	dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym	NIOSH	Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (National Institute for Occupational Safety and Health)
ECHA	Europejska Agencja Chemikaliów (European Chemicals Agency)	NOAEC	najwyższe stężenie, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (<i>no observed adverse effect concentration</i>)
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer)	NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych (<i>no observed adverse effect level</i>)
LCL ₀	najniższe stężenie substancji w powietrzu, które może spowodować śmierć zwierząt lub ludzi	NVP	1-winylo-2-pirolidon
LC ₅₀	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)	PVP	poliwinylopirolidon
LD ₅₀	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)		
LOAEC	najniższe obserwowane stężenie w powietrzu powodujące działanie szkodliwe (<i>lowest observed adverse effect concentration</i>)		
LOAEL	najniższy obserwowany poziom działania szkodliwego (<i>lowest observed adverse effect level</i>)		
MAK	najwyższe dopuszczalne stężenie w powietrzu środowiska pracy (niem. <i>Maximale Arbeitsplatz-Konzentration</i>)		

PIŚMIENICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2022). TLVs and BEI threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH, USA.

BASF (1941). Report on a physiological test on N-vinyl-pyrrolidone (29.3.41). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein, Germany [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1963). Study of acute toxicity and skin and eye irritation. Report No. XIII 37 (2.5.63). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein, Germany [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1978). Primary skin and eye irritation tests with N-vinylpyrrolidone in albino rabbits., TNO Report No. B77/907-30 (August 1978). BASF AG, Department of Toxicology Ludwigshafen/Rhein, Germany [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1979a). Report on the determination of the acute inhalation toxicity, LC50 of vinylpyrrolidone in a 4 hour exposure period on Sprague-Dawley rats. Report No. 77/753 (22.1.79). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein, Germany [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1979b). Bericht über die Prüfung der akuten dermalen Toxizität von Vinylpyrrolidon Dest. (mit 10 ppm Kerobit BDP stabilisiert) an der Rückenhaut weißer Kaninchen. (8.1.79). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1985). In vitro and in vivo toxicity studies of 1-ethenyl-2-pyrrolidone: final reports with cover letter. OTS 509748, DOC ID 88-8500789, 07/23/85. BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1986a). Study of the sub-chronic inhalation toxicity of N-vinyl-2-pyrrolidone in Sprague-Dawley rats (3-month study). Project No. 42J0165/8005. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1986b). Study of the sub-chronic inhalation toxicity of N-vinyl-2-pyrrolidone as a vapour in Sprague-Dawley rats after 3-month inhalation (supplementary study). Project No. 42I0186/8233. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1986c). Report on the pilot studies of the toxicity of N-vinyl-2-pyrrolidone in Wistar rats after administration in the drinking water for 3 and 4 weeks and after administration by gavage for 13 weeks. Project No. 12C0053/8404. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1986d). Report on the study of the toxicity of N-vinyl-2-pyrrolidone in rats after 3-months administration in the drinking water. Project No. 32C0250/8417. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1987a). Preliminary study on the reversibility of the sub-chronic inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 in female Sprague-Dawley rats (3-month exposure and subsequent recovery periods of 9 and 21 months). Project No. 51I0186/8234. Unpublished data. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein, FRG [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1987b). Preliminary study on the sub-chronic inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 in Syrian hamsters (3-month study). Project No. 52I0186/8235. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1987c). In-vitro cytogenetic investigations of N-vinylpyrrolidone-2 in human lymphocytes. Unpublished results. Project No. 30M0161/8616 (26.11.87). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1988a). The inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone (extra pure) as vapour on Fischer 344 rats after 2 or 5 exposures or combination exposure. Project No. 43I0459/8470S. Unpublished data. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein, FRG [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1988b). The inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone (extra pure) as vapour on female C57 Black mice after 2 or 5 exposures or combination exposure. Project No. 44I0459/8471S. Unpublished data. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein, FRG [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1988c). The inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone (extra pure) as vapour on Fischer 344 rats (7-week test). Project No. 43I0459/8470. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1988d). The inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone (extra pure) as vapour on C57 black mice (7-week test). Project No. 44I0459/8471. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, 6700 Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1988e). The inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone (extra pure) as vapour on Fischer 344 rats (7-week test). Project No. 43I0459/8470 (16.12.88). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

BASF (1988f). The inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone (extra pure) as vapour on C 57 black mice (7-week test). Project No. 44I0459/8471 (16.12.88). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

- BASF (1992a). Study of the quantitative correlation of the serum concentration after exposure to defined concentrations of N-vinylpyrrolidone-2 as vapour as well as single oral or dermal applications of 5 mg/kg body weight to dogs. Project No. 25I0242/91010 (29.10.92). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].
- BASF (1992b). Two year inhalation study on N-vinylpyrrolidone-2 (N-VP) as a vapour in Sprague-Dawley rats with interim kills of satellite subgroups after 3 month and 12 month exposure periods and a third satellite subgroup that was exposed for 18 months and killed at 2 years. Project No. 71I0459/8478 (14.8.92). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].
- BASF (1993). Cytogenetic study in vivo of N-vinylpyrrolidone-2 (N-VP) in mice, micronucleus test, single oral administration. Project No. 26M0133/924090 (26.1.93). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].
- BASF (1996). Buehler test in guinea pigs. Project No. 32H0084/962038 (20.9.96). BASF AG, Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].
- BASF (2011a). N-vinyl-2-pyrrolidone, subacute 28 day inhalation study in Wistar rats, vapor exposure. BASF AG 40I0572/07038. BASF AG, Ludwigshafen [niepublikowany raport, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2018].
- BASF (2011b). N-vinyl pyrrolidone: prenatal development inhalation toxicity study in Wistar rats vapour exposure. Project No. 31R0050/00003. BASF AG, Department of Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen [niepublikowany raport, cyt. za: ECHA 2023a].
- CIS, Chemical Information Services (1995). Directory of World Chemical Producers 1995/96 Edition, Dallas, TX.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1991/1993). MAK-Dokumentation N-Vinylpyrrolidon. 16.05.1991. Occupational Toxicants V, 249–261. [Red.] H. Greim. Wiley.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2021). MAK- und BAT-Werte–Liste 2021. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2021/Iss1/Doc001/mbwl_2021_deu.pdf [dostęp: lipiec 2023].
- Digenis G.A. (1990). Disposition and pharmacokinetics of NVP. Department of Toxicology, BASF Aktiengesellschaft, 6700 Ludwigshafen/Rhein [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].
- Digenis G.A., McClanahan J.S. (1982). N-vinyl-2-pyrrolidone: disposition and metabolism studies. *Toxicologist* 2(1), 165–166.
- ECHA, European Chemicals Agency (2023a). Registration dossier of 1-vinyl-2-pyrrolidone. <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/15035> [dostęp: lipiec 2023].
- ECHA, European Chemical Agency (2023b). Cosmetic Products Regulation, Annex II. Prohibited Substances. <https://echa.europa.eu/pl/cosmetics-prohibited> [dostęp: lipiec 2023].
- European Commission (2003). EUR 20846 EN European Union Risk Assessment Report: 1-vinyl-2-pyrrolidone, Vol. 39. [Red.] S.J. Munn, R. Allanou, F. Berthault i in. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- FDRL, Food and Drug Research Laboratories Inc. (1976). 30-Day inhalation study with vinylpyrrolidone in the rat (16.7.76). GAF Inc., New York [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].
- Fiserova-Bergerova V., Pierce J.T., Droz P.O. (1990). Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am. J. Ind. Med.* 17, 617–635.
- GESTIS (2023). 1-Vinyl-pyrrolidone. GESTIS International Limit Values. https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx [dostęp: lipiec 2023].
- Guy R.H., Potts R.O. (1993). Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am. J. Ind. Med.* 23, 711–719.
- Harreus A.L. (1993). 2-Pyrrolidone. [W:] Ullmann's Encyclopedia of Chemical Technology. [Red.] W. Gerhartz, Y.S. Yamamoto. 5th rev. ed., vol. A22. VCH Publishers, Deerfield Beach, FL. 457–463.
- Hartwig A., MAK Commission (2018). N-Vinyl-2-pyrrolidone/1-ethenylpyrrolidin-2-one. MAK Value Documentation. The MAK Collect. *Occup. Health Saf.* 3(4), 2006–2025. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb8812e5618>.
- Hartwig A., MAK Commission (2022). Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. MAK Value Documentation, supplement – Translation of the German version from 2021. MAK Collect. *Occup. Health Saf.* 7(1). https://doi.org/10.34865/mb0ckat3egt7_1ad.
- Hawi A., Wells D., Digenis A. (1987). Mechanistic studies of the acid hydrolysis of N-vinyl-2-pyrrolidone at pH <2.5. Proceedings of the 2nd International Symposium on Povidone, April 12–15 (1987), 310–318.
- HRC, Huntingdon Research Centre (1978). Acute percutaneous toxicity to rats of N-vinyl pyrrolidone. (25.4.78). Huntingdon, Cambridgeshire [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999). N-Vinyl-2-pyrrolidone and polyvinylpyrrolidone. [W:] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, 1181–1187.
- IRI, Inveresk Research International (1985). N-Vinyl-2-pyrrolidone: association of 14C-labelled chemical with rat liver DNA. IRI Project No. 732496 (March 1985). Musselburgh,

Scotland [niepublikowany raport, cyt. za: European Commission 2003].

Klimisch H.J., Deckardt K., Gembardt C. i in. (1997a). Long-term inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours. Studies in rats. Food Chem. Toxicol. 35, 1041–1060.

Klimisch H.J., Deckardt K., Gembardt C. i in. (1997b). Subchronic inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2: studies in rodents. Food Chem. Toxicol. 35, 1061–1074.

Knaap A.G.A., Voogd C.E., Kramers P.G.N. (1985). Mutagenicity of vinyl compounds. Mutat. Res. 147, 303.

McClanahan J., Chaney J., Blecher L. i in. (1983). Disposition of N-vinylpyrrolidone in the rat. Proceedings of the 1st International Symposium on Povidone April 17-20 (1983), 250–268 [cyt. za: European Commission 2003].

McClanahan J.S., Lin Y.C., Digenis G.A. (1984). Disposition of N-vinyl-2-pyrrolidone in the rat. Drug Chem. Toxicol. 7(2), 129–148.

NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2000). 1-Vinyl-2-pyrrolidone. Priority Existing Chemical (PEC) Report No. 11.

OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2023). OSHA Occupational Chemical Database. N-vinyl-2-pyrrolidone. <https://www.osha.gov/chemicaldata/727> [dostęp: lipiec 2023].

Oesch F., Honarvar N., Fabian E. i in. (2021). N-vinyl compounds: studies on metabolism, genotoxicity, carcinogenicity. Arch. Toxicol. 95, 3143–3159.

PubChem (2023). N,N'-Di-sec-butyl-p-phenylenediamine. Compound summary. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N_N_-Di-sec-butyl-p-phenylenediamine [dostęp: lipiec 2023].

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 ze zm. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008, s. 1–1355.

Schwach G.W., Hofer H. (1978). Determination of the acute oral toxicity of methacrylate esters and vinylpyrrolidone in mice. Österreichischen Studienesellschaft für Atomenergie Ges.m.b.H. Forschungszentrum Siebersdorf. SGAE Report No. 3004 [cyt. za: European Commission 2003].

TRGS 900 (2024). Technische Regel für Gefahrstoffe. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/TRGS-900?nn=e1d541a2-07fc-48eb-a882-1aee9c348775> [dostęp: sierpień 2024].

Van De Zande L., Kunnen R., Uijtewaal B. i in. (1986). Effect on hepatic ornithine decarboxylase of some food additives and synthetic elastomers. Food Addit. Contam. 3, 57–62.

Wilschut A., ten Berge W.F., Robinson P.J. i in. (1995). Estimating skin permeation: the validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere 30, 1275–1296.

Yuuji S., Hitoshi Y., Hideto S. i in. (2008). Development of a new production process for N-vinyl-2-pyrrolidone. Bull. Chem. Soc. Japan 81(4), 449–459.

Zober M.A., Hoffmann G., Pluto R.P. i in. (1992). Morbidity study of n-vinylpyrrolidone production workers. occupational health in the chemical industry. selected papers from the 23rd ICOH Congress on Occupational Health 22-28 September 1990, Montreal, Canada and the XIX Medichem Congress 17-20 September 1991, Basle, Switzerland. World Health Organisation [cyt. za: European Commission 2003].

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 1-WINYLO-2-PIROLIDON

dr n. med. Marcin Rybacki
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym zwróceniem uwagi na układ oddechowy i wątrobę.
Badania pomocnicze: morfologia, AST, ALT, GGTP.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze szczególnym zwróceniem uwagi na układ oddechowy i wątrobę.
Badania pomocnicze: morfologia, AST, ALT, GGTP.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 lata.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na 1-winylo-2-pirolidon.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Brak przeciwwskazań lekarskich do zatrudnienia w narażeniu na 1-winylo-2-pirolidon.

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.