



1-Etylo-2-pirolidon

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

1-Ethylpyrrolidin-2-one

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. AGNIESZKA KLIMECKA

<https://orcid.org/0000-0001-8469-9557>

e-mail: agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl

prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK

<https://orcid.org/0000-0002-5934-6861>

Institut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

NDS	30 mg/m ³
NDSch	60 mg/m ³
NDSP	nie ustalono
DSB	45 mg 2-hydroksy- <i>N</i> -etylosukcynoimidu (2-HESI)/g kreatyniny (dla próbek moczu pobranych od pracowników rano po zakończeniu 8-godzinnej zmiany roboczej, tj. 16 h po zakończeniu narażenia)
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość
I	substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28-29.10.2020 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 18.03.2022 r.

Streszczenie

1-Etylo-2-pirolidon (NEP) jest cieczą bezbarwną do lekko żółtawej o zapachu zbliżonym do amoniaku. Związek jest stosowany jako zamiennik 1-metylo-2-pirolidonu (NMP), głównie jako rozpuszczalnik przemysłowy. Dla 1-etylo-2-pirolidonu dotychczas nie opracowano w Polsce dokumentacji i nie ustalono wartości normatywnych w powietrzu środowiska pracy. Zaproponowano przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1-etylo-2-pirolidonu na poziomie 30 mg/m³. Za wartość NOAEC przyjęto stężenie 62,6 mg/m³ na podstawie wyników badań na szczurach, u których narażenie na związek nie spowodowało działania toksycznego na nabłonek węchowy. Ze względu na działanie drażniące związku zaproponowano przyjąć wartość chwilową na poziomie 60 mg/m³. Obliczone na podstawie wartości NOAEL dla toksyczności prenatalnej u zwierząt równoważniki stężeń w powietrzu środowiska pracy wynoszą 87,5 i 175 mg/m³, zatem zaproponowana wartość NDS na poziomie 30 mg/m³ powinna zabezpieczyć pracowników

¹ Wartości NDS i NDSch 1-metylo-2-pirolidonu zostały w dniu 18.03.2022 r. przyjęte na 101. 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 117) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa 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

również przed szkodliwym działaniem na potomstwo. Biorąc pod uwagę działanie drażniące 1-etylo-2-pirolidonu, jego wchłanianie przez skórę oraz możliwe działanie toksyczne na płód, zaproponowano następujące oznakowanie związku: „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową, „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na płód oraz „I” – substancja o działaniu drażniącym. Zaproponowano ustalenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) związku na poziomie 45 mg 2-hydroksy-*N*-etylo-sukcynoimidu (2-HESI)/g kreatyniny. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: 1-etylo-2-pirolidon, NEP, narażenie zawodowe, NDS, środowisko pracy, toksyczność, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

1-Ethylpyrrolidin-2-one (NEP) is a colorless or yellowish liquid with ammonia-like odor. It is used as 1-methylpyrrolidin-2-one (NMP) substitute, mostly as industrial solvent. So far, no normative values in the air of the working environment have been defined in Poland for 1-ethyl-2-pyrrolidone. The MAC value of 30 mg/m³ and STEL value of 60 mg/m³ have been proposed. The basis for calculating the MAC value was the NOAEC value of 62.6 mg/m³ for the olfactory epithelium degeneration in rats. The equivalent concentrations in the air of the working environment, calculated on the basis of the NOAEL value for prenatal toxicity in rats and rabbits, are 87.5 mg/m³ and 175 mg/m³, respectively, therefore the MAC value of 30 mg/m³ should protect workers from harmful effects on the offspring. Taking into account the irritating effect of 1-ethyl-2-pyrrolidone, its absorption through the skin and possible toxic effects on the fetus, the following notations have been proposed: “skin” – skin absorption of the substance may be just as important as for inhalation exposure, “Ft” – substance toxic to the fetus and “I” – irritating substance. It is proposed to set Biological Exposure Index (BEI) value of 45 mg 2-hydroxy-*N*-ethylsuccinimide (2-HESI)/g creatinine. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: 1-ethylpyrrolidin-2-one, NEP, occupational exposure, MAC, OEL, working environment, toxicity, health sciences, environmental engineering.

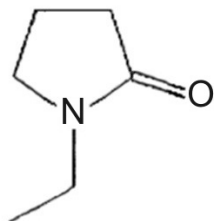
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

1-Etylo-2-pirolidon (NEP) to organiczny związek chemiczny z grupy laktamów, etylowa pochodna 2-pirolidonu.

Ogólna charakterystyka 1-etylo-2-pirolidonu (Hartwig, MAK Commission 2016; PubChem 2020):

- wzór sumaryczny C₆H₁₁NO
- wzór strukturalny



- nazwa IUPAC 1-etylopirolid-2-on/
1-ethylpyrrolidin-2-one
- nazwa CAS 1-ethyl-2-pyrrolidinone

- numer CAS 2687-91-4
- numer indeksowy 616-208-00-5
- numer WE 220-250-6
- synonimy: *N*-etylo-2-pirolidon;
N-etylopirolidon;
1-etylopirolidyn-2-on;
N-etylobutyrolaktam;
1-etyloazacyklopentan-2-on, NEP.

1-Etylo-2-pirolidon znajduje się w wykazie zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania substancji stwarzających zagrożenie zamieszczonę w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm. Klasyfikację przedstawiono w tabeli 1 i w rycinie 1.

Tabela 1. Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (Rozporządzenie... 2008)

Table 1. Harmonized classification and labeling of 1-ethylpyrrolidin-2-one (NEP) in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (Regulation ... 2008)

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
N-Etylo-2-pirolidon 1-Etylopirolidyn-2-on	Repr. 1B	H360D	GHS08 Dgr	H360D

Objaśnienia:

Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożenia 1B.

H360D – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki.

Dgr – kod hasła ostrzegawczego „niebezpieczeństwo”.



GHS08

Rycina 1. Piktogram określony w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) ma czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

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

Właściwości fizykochemiczne

1-Etylo-2-pirolidon (NEP) jest cieczą bezbarwną do lekko żółtawej o zapachu zbliżonym do amoniaku.

Właściwości fizykochemiczne 1-etylo-2-pirolidonu (ECHA 2020; GESTIS 2020a; Hartwig, MAK Commission 2016; PubChem 2020):

- masa molowa 113,16 g/mol
- temperatura topnienia <-75 °C
- temperatura wrzenia 212,5 °C
- temperatura zapłonu 91 °C (101,325 kPa)
- temperatura samozapłonu 245 °C (101,325 kPa)
- gęstość: 0,998 g/cm³ (w temp. 20 °C); 0,991 g/cm³ (w temp. 30 °C)
- gęstość par nasyconych względem powietrza (gęstość powietrza = 1) 3,91
- wartość pH 8 ÷ 9 (100 g/l) w temp. 20 °C
- współczynnik podziału oktanol-woda (log Kow) -0,2 w temp. 20 °C
- prężność par: 18 Pa w temp. 20 °C; 50 Pa w temp. 30 °C; 165 Pa w temp. 50 °C

- stężenie pary nasyconej 180 ml/m³ (840 mg/m³) w temperaturze pokojowej
- rozpuszczalność w wodzie 115 g/l w temp. 25 °C
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach brak danych
- lepkość 2,1 mPa·s w temp. 20 °C
- współczynnik załamania światła brak danych
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm = 4,695 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,213 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymywanie

1-Etylo-2-pirolidon (NEP) otrzymuje się w reakcji γ -butyrolaktonu z etyloaminą. Reakcje są przeprowadzane w fazie ciekłej (w obecności wody) w zakresie temperatur 200 ÷ 300 °C. Innym sposobem syntezy jest reakcja kwasu 4-hydroksymaślowego z etyloaminą. Jednym z procesów, w którym

otrzymuje się dużej czystości 1-etylo-2-pirolidon z wysoką wydajnością, jest reakcja γ -butyrolaktonu z etyloaminą w stosunku molowym od 1: 1,04 do 1: 15 w fazie ciekłej w zakresie temperatur 345 ÷ 370 °C i pod ciśnieniem 80 ÷ 105 atmosfer. Jest to proces ciągły, prowadzony w reaktorze wieżowym przepływowym (Schmidtke i in. 2011). 1-Etylo-2-pirolidon można również otrzymać na drodze redukcji gazowym wodorem *N*-winylo-2-pirolidonu (Molbase 2020).

Zastosowanie

1-Etylo-2-pirolidon (NEP) to polarny, aprotonowy rozpuszczalnik. Jako strukturalny analog 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) ma podobne do niego właściwości fizykochemiczne i jest równie funkcjonalny co NMP. Stosowany jest zatem w podobnych sektorach co NMP, czyli jako rozpuszczalnik przemysłowy w środkach czyszczących i produktach do usuwania lakierów i farb drukarskich, tworzyw sztucznych, klejów, oleju czy smarów. Ponadto znalazł zastosowanie w przemyśle elektronicznym w produkcji materiałów półprzewodnikowych i baterii, w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym (w niewielkim stopniu) jako rozpuszczalnik procesowy lub wzmacniacz do transdermalnego dostarczania leków, natomiast w rolnictwie jako składnik niektórych preparatów pestycydowych (Kommission... 2015; Ulrich i in. 2018). 1-Etylo-2-pirolidon jest stosowany również jako katalizator i kationowy środek powierzchniowo czynny (Hartwig, MAK Commission 2016; 2017).

1-Etylo-2-pirolidon został zarejestrowany na stronie ECHA, a wielkość jego produkcji i importu w Europejskim Obszarze Gospodarczym wynosi 100 ÷ 1000 ton/rok. Według informacji zawartych na stronie ECHA substancję zarejestrowało w ramach rozporządzenia REACH 6 rejestrujących (ECHA 2020). Dla 1-etylo-2-pirolidonu nie znaleziono danych dotyczących dystrybucji w produktach i stężeń w produktach konsumencyjnych lub elementach środowiska (Kommission... 2015; Ulrich i in. 2018).

Narażenie zawodowe

W przeciwieństwie do 1-metylo-2-pirolidonu (NMP), dane na temat narażenia zawodowego na 1-etylo-2-pirolidon (NEP) są bardzo ograniczone.

Główny Inspektor Sanitarny nie posiada danych dotyczących narażenia zawodowego na 1-etylo-2-pirolidon oraz przekroczeń wartości dopuszczalnych w Polsce, ponieważ nie ma możliwości

zbierania danych dla substancji niemających ustalonej wartości NDS.

Koslitz i in. (2014) opisywali wyniki badania próbek moczu pobranych od pracowników lakierni samochodowej. Głównymi zadaniami pracowników lakierni było przenoszenie i pakowanie lakierowanych części samochodowych oraz napełnianie lakierami systemu natryskowego. Dwóch pracowników wykonywało szczególne zadania robocze polegające na ręcznym demontażu i czyszczeniu dysz rozpylających, śrub i nakrętek różnymi mieszankami rozpuszczalników, zawierających do 100% *N*-alkilopirolidonów. Używane przez pracowników lakiery i rozpuszczalniki zawierały NMP, był on obowiązkowo wymieniony na etykietach, jednak na etykietach nie było informacji o zawartości NEP. Jednakże w próbkach moczu pracowników wykryto metabolity zarówno 1-metylo-2-pirolidonu, jak i 1-etylo-2-pirolidonu, w znacznie wyższych stężeniach niż u grupy kontrolnej (tab. 2, tab. 3). Otrzymane wyniki badań świadczą o tym, że pracownicy lakierni w fabrykach samochodów mogą być narażeni jednocześnie na 1-metylo-2-pirolidon i 1-etylo-2-pirolidon, zamiast tylko na 1-metylo-2-pirolidon. Ustalając, że średnia masa pracownika wynosi 80 kg, całkowitą ilość 1-etylo-2-pirolidonu pobraną w miejscu pracy podczas 8-godzinnej zmiany roboczej można oszacować na 40 ÷ 80 mg (0,5 ÷ 1,0 mg/kg mc.). Autorzy twierdzą również, że 1-etylo-2-pirolidon jest stosowany także jako zamiennik chlorowanych węglowodorów i eterów, dlatego narażenie na ten związek powinno być oszacowane w szerszym zakresie zastosowań przemysłowych oraz w obszarze produkcji. Nie podano jednak żadnych danych dotyczących ewentualnie występujących skutków ubocznych, stężeń występujących na stanowiskach pracy ani czasu trwania narażenia.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że narażenie zawodowe na 1-etylo-2-pirolidon może występować w tych samych obszarach co narażenie na 1-metylo-2-pirolidon, gdyż są one używane w tych samych zastosowaniach jednocześnie lub 1-etylo-2-pirolidon jest zamiennikiem 1-metylo-2-pirolidonu.

Schindler i in. (2012) podkreślają, że użycie 1-etylo-2-pirolidonu jako zamiennika 1-metylo-2-pirolidonu wzrasta i jest on obecny w środowisku naturalnym, choć nadal w mniejszej ilości niż 1-metylo-2-pirolidon.

Tabela 2. Stężenia metabolitów 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) w próbkach moczu pracowników i w grupie kontrolnej
Table 2. Concentrations of 1-ethylpyrrolidon-2-one (NEP) metabolites in urine samples of workers and control group

Grupa pracowników	Metabolit	Próbka	Średnie stężenie, mg/l	Mediana stężenia, mg/l	Piśmiennictwo
Pracownicy wykonujący regularne zadania (12 osób)	5-HNEP	przed zmianą roboczą	0,51	0,13	<i>Koslitz</i> i in. 2014
		po zmianie roboczej	0,41	0,15	
		po zmianie roboczej 2	0,60	0,14	
	2-HESI	przed zmianą roboczą	0,73	0,18	
		po zmianie roboczej	0,62	0,19	
		po zmianie roboczej 2	0,74	0,20	
Grupa kontrolna (9 osób)	5-HNEP	po zmianie roboczej	0,04	0,03	
	2-HESI	po zmianie roboczej	0,06	0,03	

Objaśnienia:

2-HESI – 2-hydroksy-*N*-etylosukcynoimid.

5-HNEP – 5-hydroksy-*N*-etylo-2-pirolidon.

Tabela 3. Stężenia metabolitów 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) w próbkach moczu dwóch pracowników wykonujących czyszczenie urządzeń natryskowych

Table 3. Concentrations of 1-ethylpyrrolidon-2-one (NEP) metabolites in urine samples of two workers cleaning the sprayer system

Rodzaj metabolitu	Próbka	Stężenie, mg/l		Piśmiennictwo
		pracownik wykonujący czyszczenie 1	pracownik wykonujący czyszczenie 2	
5-HNEP	przed zmianą roboczą	0,81	0,32	<i>Koslitz</i> i in. 2014
	po zmianie roboczej	1,77	1,30	
	po zmianie roboczej 2	5,21	31,01	
2-HESI	przed zmianą roboczą	1,64	1,26	
	po zmianie roboczej	1,58	1,32	
	po zmianie roboczej 2	4,04	8,45	

Objaśnienia:

2-HESI – 2-hydroksy-*N*-etylosukcynoimid.

5-HNEP – 5-hydroksy-*N*-etylo-2-pirolidon.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre i krótkoterminowe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności ostrej 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) u ludzi.

Działanie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności przewlekłej 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) u ludzi.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa**Droga pokarmowa**

U zwierząt 1-etylo-2-pirolidon (NEP) po spożyciu wykazywał małą toksyczność ostrą. Wartość LD_{50} dla szczurów wynosi 1350 mg/kg mc. (Ansell, Fowler 1988). Inne badania wykazały wartość LD_{50} 1-etylo-2-pirolidonu dla szczurów równą 3200 mg/kg mc. Po podaniu zwierzętom 1-etylo-2-pirolidonu obserwowano: duszność, apatię, paraliż, rumień i zaburzenia równowagi (Kommission... 2015). Sekcja zwierząt ujawniła: rozstrzeń serca, obrzęk płuc i atonię jelit (BASF AG 1978a). 1-Etylo-2-pirolidon okazał się w tych badaniach wyraźnie bardziej toksyczny niż jego analog 1-metylo-2-pirolidon (NMP), którego wartość LD_{50} wynosi 4150 mg/kg mc. Wynika to z większej lipofilowości 1-etylo-2-pirolidonu. Jednak profil działania obu substancji jest podobny: dawki subletalne wywołują głównie działanie na ośrodkowy układ nerwowy (atakja). U zwierząt, które padły, stwierdzono również podrażnienie błon śluzowych przewodu pokarmowego oraz niespecyficzne działanie na: wątrobę, nerki i płuca (GESTIS 2020a).

W badaniu toksyczności krótkoterminowej (drogą pokarmową) szczurom rasy Sprague-Dawley podano dożołądkowo przez zgłębnik wodny roztwór 1-etylo-2-pirolidonu w dawkach: 0 (kontrola); 5; 50 lub 250 mg/kg mc./dzień, przez 28 kolejnych dni (Saillenfait i in. 2016), (tab. 4). Każda z grup zwierząt doświadczalnych składała się z 5 samic i 5 samców. Zwierzęta z grupy kontrolnej otrzymywały wodę destylowaną w tych samych warunkach. Nie stwierdzono padnięć zwierząt po żadnej z podanych dawek. U samców 3. dnia po narażeniu na dawki 50 oraz 250 mg/kg mc./dzień masy ciała znacznie się zmniejszyły, następnie pozostały nieznacznie mniejsze (o 8 ÷ 9%) w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Przyrost masy ciała u samców otrzymujących 1-etylo-2-pirolidon w dawce 50 lub 250 mg/kg mc./dzień był znacznie zmniejszony w pierwszym tygodniu narażenia. U samic masa ciała i przyrost masy ciała były porównywalne we wszystkich grupach. W pierwszych dwóch dniach narażenia nastąpiło trzykrotne zwiększenie objętości moczu u samic i samców z grup narażonych na 1-etylo-2-pirolidon w dawce 50 lub 250 mg/kg mc./dzień.

U samców otrzymujących 1-etylo-2-pirolidon w dawce 50 mg/kg mc./dzień poziom *N*-acetyloglukozaminidazy (NAG) w moczu był minimalnie podwyższony w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej (1. dnia narażenia). U samic poziom NAG był lekko podwyższony, ale znacząco w grupach narażonych na dawki 50 oraz 250 mg/kg mc./dzień w 1. dniu narażenia, u samic sporadycznie występowały również podwyższone poziomy glukozy w moczu. Poza tym nie obserwowano innych istotnych statystycznie zmian w badaniach moczu. Mocz zwierząt narażonych na największe dawki miał kolor ciemnożółty – przypisuje się to obecności metabolitów w moczu. W badaniach hematologicznych nie wykryto żadnych istotnych statystycznie zmian badanych parametrów. Podczas sekcji zwierząt nie obserwowano żadnych poważnych zmian związanych z narażeniem na 1-etylo-2-pirolidon. Podwyższony stosunek masy nerek do masy ciała obserwowano u samic narażonych na 1-etylo-2-pirolidon w dawce 50 mg/kg mc./dzień (lewa nerka) lub 250 mg/kg mc./dzień (obie nerki). Badanie histologiczne ujawniło zwyrodnienie kropelkowo-szkliste w kanalikach nerkowych i przerost zrazików wątroby u samców narażonych na 1-etylo-2-pirolidon w dawce 250 mg/kg mc./dzień. Minimalne zwyrodnienie kanalików wykazano w jądrach jednego samca przy dawce 1-etylo-2-pirolidonu 250 mg/kg mc./dzień. W śledzeniu nie stwierdzono żadnych zmian mikroskopowych, a minimalne zmiany odnotowane w grasicy wystąpiły jednorazowo i były równomiernie rozmieszczone w grupach samców. Badanie histopatologiczne grasicy, śledziony, wątroby i nerek samic nie wykazało żadnych zmian związanych z narażeniem na 1-etylo-2-pirolidon w żadnej dawce.

Całkowite stężenie cytochromu P450 w wątrobie i aktywność CYP 2E1 różniły się u samców otrzymujących 1-etylo-2-pirolidon w dawce 250 mg/kg mc./dzień w porównaniu do tych wartości u samców kontrolnych – stężenie cytochromu P450 było 1,7 raza większe, a aktywność CYP 2E1 2,3 raza większa u samców narażonych niż u kontrolnych. Aktywność CYP 2E1 była nieco większa również u samic narażonych na 1-etylo-2-pirolidon w dawce 250 mg/kg mc./dzień (1,6 razy większa wartość w porównaniu do wartości u odpowiedniej grupy kontrolnej).

1-Etylo-2-pirolidon nie powodował padnięć zwierząt, nie indukował również żadnych klinicznych oznak toksyczności. Zmniejszenie masy ciała oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała obserwowano tylko u samców z grup narażonych na dawki 50 oraz 250 mg/kg mc./dzień i tylko w początkowym okresie narażenia, a skutek ten był przemijający. Narażenie miało wpływ na zmiany występujące w wątrobie i nerkach. W wątrobie miały one charakter zależny od płci zwierząt, gdyż u samic nie wykryto żadnych znaczących zmian morfologicznych wątroby, u samców natomiast wystąpił lekki przerost zrazików wątroby (dawka 250 mg/kg mc./dzień). Wyniki te były zgodne z umiarkowanym wzrostem stężenia mikrosomalnego cytochromu P450 obserwowanym przy największej dawce w wątrobie u samców. W żadnej grupie zwierząt nie wystąpił znaczący wzrost poziomów biomarkerów hepatotoksyczności (aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny), co było zgodne z brakiem zmian w wątrobie w badaniu histopatologicznym. Dlatego zmiany w wątrobach samców szczurów nie zostały uznane za niekorzystne skutki toksykologiczne, ale raczej za wskazujące na odpowiedź adaptacyjną, prawdopodobnie związaną z indukcją enzymów wątrobowych.

Drugim możliwym narządem docelowym działania 1-etylo-2-pirolidonu były nerki. Zwiększona objętość moczu obserwowana u samców i samic na początku narażenia na dawki 50 oraz 250 mg/kg mc./dzień (bez istotności statystycznej u samic przy dawce 50 mg/kg mc./dzień) sugeruje wczesne i przejściowe zaburzenie funkcji

nerek (tj. osłabienie zdolności zatężania moczu). Jednak poziomy biomarkerów wskazujących na uszkodzenie nerek nie były podwyższone w żadnej grupie narażonych zwierząt. Badane biomarkery uszkodzenia nerek to występujące w osoczu stężenia azotu mocznika (BUN) i kreatyniny oraz biomarkery w moczu – białka, *N*-acetyloglukozaminidaza, krwimocz. U samców narażonych na 1-etylo-2-pirolidon w dawce 50 lub 250 mg/kg mc./dzień występowało (w minimalnym stopniu) zwyrodnienie kropelkowo-szkliste w kanalikach nerkowych. Uważa się, że nasilenie tworzenia się kropelek szklitych jest głównie skutkiem działania substancji chemicznych powodujących gromadzenie się α_2 -mikroglobuliny w nerkach samców szczurów. Zjawisko to uznaje się za specyficzne dla płci oraz gatunku i jest mało prawdopodobne, aby wystąpiło u samic szczurów, naczelnych lub ludzi. Powtarzane narażenie na 1-etylo-2-pirolidon wywołało u samców szczurów lekkie zwiększenie stężenia cytochromu P450 w wątrobie, nie obserwowano tego jednak u samic. Aktywność P450 2E1 miała tendencję do wzrostu u obu płci. Nie określono jeszcze udziału tej izoformy P450 w metabolizmie 1-etylo-2-pirolidonu (*Saillenfait* i in. 2016).

Na podstawie innych wyników badań stwierdzono, że CYP 2E1 bierze udział w pierwszych etapach metabolizmu 1-etylo-2-pirolidonu u szczurów i u ludzi (w mniejszym stopniu), (*Ligocka* i in. 2003).

W opisanych badaniach nie obserwowano trwałych skutków ubocznych u szczurów narażonych na 1-etylo-2-pirolidon (drogą pokarmową) w dawkach do 250 mg/kg mc./dzień, przez 28 dni. Takie narażenie na 1-etylo-2-pirolidon wywierało łagodny wpływ na nerki i wątrobę szczurów,

Tabela 4. Skutki narażenia na 1-etylo-2-pirolidon (NEP) u szczurów Sprague-Dawley

Table 4. Effects of exposure to 1-ethylpyrrolidon-2-one (NEP) in Sprague-Dawley rats

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Czas narażenia, dawka, droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, 10 ♂, 5 ♀	28 dni, 5 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	♂ NOEL	<i>Saillenfait</i> i in. 2016
	28 dni, 50 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	♀ NOEL	
	28 dni, 250 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	♀: podwyższony stosunek masy nerek do masy ciała ♂: przerost zrazików wątroby, nasilenie objawów zwyrodnienia kropelkowo-szklistego w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia cytochromu P450, zwiększenie aktywności CYP 2E1	

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

NOEL (*no observed effect level*) – najwyższy poziom bez obserwowanego działania.

z wyraźnymi różnicami zależnymi od płci. Oznaki niepożądanego skutku narażenia stanowiły odwracalne zmniejszenie przyrostu masy ciała i zwiększenie objętości moczu u obu płci.

Na podstawie wyników badań ustalono, że dla samców szczurów narażanych na 1-etylo-2-pirolidon (przez zgłębnik) przez 4 tygodnie wartość NOEL (*no observed effect level* – najwyższy poziom bez obserwowanego działania) określono jako 5 mg/kg mc./dzień, natomiast dla samic narażonych w tych samych warunkach wartość NOEL ustalono na 50 mg/kg mc./dzień (*Saillenfait* i in. 2016).

Droga dermalna

1-Etylo-2-pirolidon (NEP) nie wykazuje toksyczności ostrej po narażeniu drogą dermalną. Po naniesieniu 1-etylo-2-pirolidonu na skórę szczurów pod opatrunkiem semiokluzyjnym nie obserwowano układowych objawów klinicznych ani żadnego miejscowego działania związku. Nie obserwowano również makroskopowych zmian patologicznych u zwierząt (5 samców i 5 samic) na zakończenie badania (BASF AG 2005a). Nierozcieńczony 1-etylo-2-pirolidon w teście na skórze królików również nie wywołał skutków toksycznych (GESTIS 2020a).

Droga inhalacyjna

Wartość LC_{50} 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) dla szczurów wynosiła powyżej 5100 mg/m³. Ze względu na prężność pary substancji występuje ona w powietrzu jako mieszanina par i aerozolu cieczy, dlatego do testów na zwierzętach wygenerowano aerozol. U szczurów, którym podawano drogą inhalacyjną (donosowo) 1-etylo-2-pirolidon o stężeniu 5100 mg/m³ przez 4 h, obserwowano: przyspieszony oddech, jeżenie się sierści, potargane futro i skuloną postawę. Nie stwierdzono poważnych zmian patologicznych u zwierząt poddanych sekcji zwłok po zakończeniu okresu obserwacji po narażeniu (BASF AG 2005).

Przeprowadzono również 28-dniowe badanie toksyczności podostrej, w którym grupa

szczurów Wistar (10 samców i 5 samic) była narażona inhalacyjnie na 1-etylo-2-pirolidon o stężeniach: 0 (kontrola); 82; 208 lub 396 mg/m³ (narażenie donosowe). Zwierzęta narażano głównie na pary, frakcja aerozolu miała masową medianę średnicy aerodynamicznej (MMAD) 0,89 ÷ 3,20 μm. Do wygenerowania aerozolu użyto nierozcieńczonej substancji. Narażenie trwało 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie. Próbkę krwi od zwierząt pobrano bezpośrednio po ostatnim narażeniu. U zwierząt, którym podano 1-etylo-2-pirolidon o stężeniach ≥ 208 mg/m³, obserwowano: ślinienie, łzawienie, wydzielinę z nosa oraz zakrzepłą krew wokół nosa. Degenerację nabłonka węchowego obserwowano od stężenia 82 mg/m³, a także u niektórych zwierząt kontrolnych. Nasilenie i częstość tych objawów wzrosły wraz ze wzrostem stężenia 1-etylo-2-pirolidonu (BASF AG 2011).

W tabeli 5 zestawiono dostępne dane dotyczące skutków narażenia inhalacyjnego zwierząt na 1-etylo-2-pirolidon.

Histopatologicznie badano drogi oddechowe (płuca, krtań, nabłonek węchowy i oddechowy), jądra i wątrobę. U samców szczurów narażonych na 1-etylo-2-pirolidon o stężeniu 396 mg/m³ obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała od 4. do 8. dnia. Ten skutek był przejściowy. Konsumpcja pokarmu nie zależała od narażenia w żadnej z grup zwierząt. Badanie hematologiczne wykazało pojedyncze różnice w porównaniu z wartościami dla zwierząt kontrolnych, ale nie zależały one od dawki. Także takie skutki, jak: zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, obniżenie stężenia triglicerydów u samic narażonych na 1-etylo-2-pirolidon o stężeniu 208 mg/m³, zwiększenie stężenia triglicerydów u samców narażonych na stężenie 369 mg/m³, zostały uznane za niezależne od wielkości narażenia i marginalne. Za wartość LOAEC (*lowest observed adverse effect concentration* – najniższe stężenie powodujące działanie szkodliwe) uznane zostało stężenie 82 mg/m³ (17 ppm) ze względu na zwiększoną degenerację nabłonka węchowego (BASF AG 2011).

Tabela 5. Skutki narażenia inhalacyjnego szczurów Wistar na 1-etylo-2-pirolidon (NEP)**Table 5.** Effects of inhalation exposure of Wistar rats to 1-ethylpyrrolidon-2-one (NEP)

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Czas narażenia, dawka, droga podania	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, 10 ♂, 5 ♀	28 dni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 0 mg/m ³ , pary i aerozol, donosowo	degeneracja nabłonka węchowego u 3 szczurów (3/15), minimalna	BASF AG 2011
	28 dni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 82 mg/m ³ , pary i aerozol, donosowo,	LOAEC; degeneracja nabłonka węchowego 5/15, minimalna - lekka	
	28 dni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 208 mg/m ³ , pary i aerozol, donosowo	degeneracja nabłonka węchowego 15/15, od 19. dnia: ślinienie, łzawienie, wydzielina z nosa, czerwony nalot wokół nosa	
	28 dni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 369 mg/m ³ , pary i aerozol, donosowo	degeneracja nabłonka węchowego 15/15	

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

LOAEC (*lowest observed adverse effect concentration*) – najniższe stężenie powodujące działanie szkodliwe.

Podanie dożylnie i dootrzewnowe

U szczurów po iniekcji dożylnej 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) wystąpiły następujące objawy: duszność, apatia, utrata równowagi i rumień. Wyznaczona dawka LD₅₀ wyniosła 2600 mg/kg mc. (BASF AG 1978b). Iniekcja dootrzewnowa u myszy skutkowałą wartością LD₅₀ 2200 ÷ 2600 mg/kg mc. U zwierząt obserwowano takie objawy, jak: duszność, apatia, utrata równowagi (zataczanie się, oszołomienie), drżenie i odwodnienie (BASF AG 1978c).

Miejscowe działanie na skórę i błony śluzowe – działanie drażniące/żrące/uczulające

Działanie na skórę

Działanie drażniące 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) na skórę badano na królikach wiedeńskich białych (1 samiec, 2 samice). Około 0,5 ml nierozcieńczonej substancji nałożono semiokluzyjnie na ogoloną, nienaruszoną skórę grzbietu zwierząt. Narażenie trwało 4 h, a obszar skóry, na który nałożono substancję, miał wymiary 2,5 × 2,5 cm. Po narażeniu skórę przemyto Lutrolem i Lutrolem z wodą (1: 1). Zwierzęta obserwowano 30 ÷ 60 min, 24, 48 i 72 h oraz 8. dnia po narażeniu. U wszystkich zwierząt wystąpił rumień o nasileniu od lekkiego do ciężkiego, ale po 8 dniach od narażenia nie był on już widoczny. Nie wystąpił obrzęk (BASF AG

1986a). Na podstawie wyników tego testu stwierdzono, że 1-etylo-2-pirolidon nie działa drażniąco na skórę.

Podstawowe działanie drażniące było badane na skórze królików albinosów. Na przetartą lub nienaruszoną skórę zwierząt nakładano 0,5 ml 1-etylo-2-pirolidonu na 24 h w warunkach okluzyjnych. Nie obserwowano objawów drażnienia 1-etylo-2-pirolidonu nawet po upływie 72 h (Ansell, Fowler 1988).

Nakładanie na uszy myszy 25 µl mieszaniny 1-etylo-2-pirolidonu i acetonu (3, 10 lub 50% mieszaniny) spowodowało wzrost masy uszu niezależny od stężenia, ale związany z podrażnieniem skóry (BASF AG 2005c).

1-Etylo-2-pirolidon nie wywierał działania na skórę szczurów Wistar w teście toksyczności rozwojowej. Skórę narażano semiokluzyjnie na 1-etylo-2-pirolidon w dawkach: 0 (kontrola); 200; 400 lub 800 mg/kg mc., przez 6 h/dzień przez 14 dni (BASF AG 2005d). W innym badaniu toksyczności rozwojowej przeprowadzonym na królikach himalajskich nie obserwowano zmian skórnych po semiokluzyjnym narażeniu zwierząt na 1-etylo-2-pirolidon w dawkach: 0 (kontrola); 100; 300 lub 1000 mg/kg mc. 6 h dziennie przez 22 dni (BASF AG 2010).

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że 1-etylo-2-pirolidon powoduje łagodne podrażnienie skóry.

Działanie na oczy

Zakropienie do worka spojówkowego jednego oka 2 samców i 1 samicy królików wiedeńskich białych 0,1 ml nierozcieńczonego 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) spowodowało zaczerwienienie i obrzęk spojówki utrzymujące się: 1, 24 i 48 h po narażeniu. Po 24 h stwierdzono zmiany w rogówce oraz zapalenie tęczęwki. Podczas gdy zapalenie spojówek i tęczęwki ustąpiło po 8 dniach, zmiany rogówki nadal występowały 15 dni po narażeniu (BASF AG 1986b).

W teście drażnienia oczu zakropiono do worka spojówkowego jednego oka 3 samic i 3 samców królików nowozelandzkich (albinotycznych) 0,1 ml 1-etylo-2-pirolidonu. Obserwacje prowadzono po upływie: 24, 48, 72 h i 7 dni od narażenia. Autorzy uznali pierwotne działanie drażniące 1-etylo-2-pirolidonu jako umiarkowane do silnie drażniącego (wg skali testu Draize'a). Podczas gdy zmiany rogówki (nie podano szczegółów zmian) utrzymywały się, zapalenie spojówek i zapalenie tęczęwki ustąpiły po 7 dniach (Ansell, Fowler 1988).

W innym teście przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi OECD (Test Guideline 405) do worka spojówkowego jednego oka 2 samic i 1 samca królików nowozelandzkich wkropiono 0,1 ml nierozcieńczonego 1-etylo-2-pirolidonu. Skutkowało to poważnym podrażnieniem oczu. Oczy opłukano wodą po upływie 24 h od wkropienia. U 2 zwierząt obserwowano umiarkowane zmętnienie rogówki, które utrzymało się u 1 zwierzęcia nawet po 28 dniach. Umiarkowane zapalenie tęczęwki wykryte u 2 zwierząt nie ustąpiło u 1 z nich po 72 h. Wszystkie zwierzęta miały zaczerwienienie spojówek (oceniane jako umiarkowane do ciężkiego) oraz obrzęk spojówki, które nie ustąpiły po 7 dniach. Dodatkowe skutki obejmowały: ropienie, zwężenie źrenic, wypływ krwi, marginalną neowaskularyzację rogówki i rozszerzone naczynia żyłne twardówki (BASF AG 2005e).

Po zaaplikowaniu 0,3 ml roztworu 1-etylo-2-pirolidonu w Pluronic PE 6200 (stężenia: 0; 10; 20 lub 30%) wykonano test HET-CAM (niszczenia błony kosmówkowo-omoczniowej jaja kurzego) – test porównawczy dla klasycznej metody oceny działania drażniącego (test wykonywany na oku królika). Test wykazał progowe stężenie 1-etylo-2-pirolidonu między 10 a 20% dla skutków wskazujących na możliwe poważne uszkodzenie oczu (BASF AG 2006b).

Na podstawie przedstawionych wyników badań stwierdzono, że 1-etylo-2-pirolidon powoduje poważne podrażnienie oczu.

Działanie uczulające

W zmodyfikowanym teście lokalnych węzłów chłonnych (LLNA – *local lymph node assay*), w którym określono liczbę komórek i masę węzłów chłonnych, a nie wbudowanie [³H]-metylotymidyny, autorzy nie obserwowali działania uczulającego 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) w wybranych warunkach. Grupa 6 samic myszy CBA/Ca była narażana na roztwór 1-etylo-2-pirolidonu w acetonie (w/w): 0 (kontrola); 3; 10 lub 50%. Do uszu zwierząt aplikowano 25 µl odpowiedniego roztworu przez 3 kolejne dni. Zwierzęta zabijano (3 dni po ostatnim narażeniu), a uszne węzły chłonne usunięto do dalszego badania. W celu określenia skutku toksycznego pobrano wycinki z uszu uśmierconych wcześniej zwierząt (z miejsca aplikacji substancji) i te wycinki zważono, a następnie porównano wyniki z tymi uzyskanymi dla zwierząt kontrolnych. Odpowiedź węzłów chłonnych oceniono przez pomiar zawartości komórkowej (wskaźnik proliferacji komórek) oraz przez zważenie węzłów chłonnych wszystkich zwierząt. Wszystkie wyniki badań porównano z wynikami dla zwierząt kontrolnych. Statystycznie istotne różnice zauważono dla wskaźników stymulacji masy węzłów chłonnych i liczby komórek (odpowiednio 1,2 i 1,32) przy stężeniu 50% 1-etylo-2-pirolidonu w porównaniu z wartościami dla zwierząt kontrolnych, jednak zdaniem autorów skutki te były za słabo nasilone, aby mogły mieć znaczenie biologiczne. Dla mniejszych stężeń substancja nie indukowała istotnej statystycznie lub istotnej biologicznie odpowiedzi (BASF AG 2005c).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania uczulającego 1-etylo-2-pirolidonu na drogi oddechowe (tzn. nadwrażliwości dróg oddechowych w następstwie wdychania substancji).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga pokarmowa

Szczurom Wistar (10 samców i 10 samic) podawano 1-etylo-2-pirolidon (NEP) z paszą w dawkach: 0 (kontrola); 100; 300 lub 1000 mg/kg mc./dzień przez 90 dni. Podane dawki związku wywoływały początkowo wpływ na wątrobę, nerki

i układ krwiotwórczy nawet w grupie otrzymującej małą dawkę (BASF AG 2006a). Skutki narażenia szczurów Wistar drogą pokarmową na 1-etylo-2-pirolidon przedstawiono w tabeli 6. Przerost wątroby bez zmian histopatologicznych i żadnych zmian kliniczno-chemicznych parametrów wątroby jest uważany za skutek adaptacyjny. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) była zmniejszona u samic narażonych na największą dawkę. Ponieważ żadne działania niepożądane nie były związane ze zmniejszeniem aktywności ALT w tym badaniu, autorzy stwierdzili, że nie ma to znaczenia toksykologicznego. Działanie na nerki obserwowane u samców szczurów może być spowodowane nefropatią związaną z poziomem α_2 -mikroglobuliny, która nie dotyczy ludzi. U samic względna masa nerek wzrosła przy dawkach NEP ≥ 300 mg/kg mc./dzień i była zależna od dawki, zatem działanie 1-etylo-2-pirolidonu może również obejmować nefrotoksyczność. Mocz zwierząt

miał barwę żółtopomarańczową po narażeniu na 1-etylo-2-pirolidon w dawkach 100 mg/kg mc./dzień i wyższych. Ustalono wartość LOAEL na poziomie 300 mg/kg mc./dzień dla samic. U samców dawka 100 mg/kg mc./dzień została uznana za LOEL (BASF AG 2006a; ECHA 2020).

Droga dermalna

W teście lokalnych węzłów chłonnych, na uszy 6 samic myszy CBA/Ca aplikowano 25 μ l mieszaniny 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) z acetonem (w/w), (mieszanina 3-procentowa, 10-procentowa oraz 50-procentowa) przez 3 kolejne dni. U zwierząt nie wywołało to żadnych oznak toksyczności ogólnoustrojowej (BASF AG 2005c). W literaturze nie znaleziono danych na temat toksyczności podprzewlekłej lub przewlekłej 1-etylo-2-pirolidonu drogą dermalną.

Tabela 6. Skutki narażenia szczurów Wistar drogą pokarmową na 1-etylo-2-pirolidon (NEP) przez 90 dni

Table 6. Effects of oral exposure of Wistar rats to 1-ethylpyrrolidon-2-one (NEP) for 90 days

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Czas narażenia, dawka, droga podania	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, 10 ♂	90 dni, 100 mg/kg mc./dzień, z paszą	LOEL: wątroba: zwiększenie względnej masy wątroby o 7%, przerost zrazików wątroby; nerki: zwiększenie względnej masy nerek o 9%, zwiększenie aktywności ALT	BASF AG 2006a
	90 dni, 300 mg/kg mc./dzień, z paszą	zmniejszenie przyrostu masy ciała; wątroba: zwiększenie względnej masy wątroby o 13%, przerost zrazików wątroby; nerki: zwiększenie względnej masy nerek o 14%, aktywność ALT bez zmian	
	90 dni, 1000 mg/kg mc./dzień, z paszą	zmniejszenie przyrostu masy ciała; wątroba: zwiększenie względnej masy wątroby o 53%, przerost zrazików wątroby; nerki: zwiększenie względnej masy nerek o 32%, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie aktywności ALT i AST	
Szczury Wistar, 10 ♀	90 dni, 100 mg/kg mc./dzień, z paszą	wątroba: zwiększenie względnej masy wątroby o 5% (nieistotnie statystycznie), zmniejszenie aktywności ALT, zwiększenie liczby płytek krwi	
	90 dni, 300 mg/kg mc./dzień, z paszą	LOAEL: zmniejszenie przyrostu masy ciała; wątroba: zwiększenie względnej masy wątroby o 7%; nerki: zwiększenie względnej masy nerek o 9%, zmniejszenie aktywności ALT, zwiększenie liczby płytek krwi	
	90 dni, 1000 mg/kg mc./dzień, z paszą	zmniejszenie przyrostu masy ciała; wątroba: zwiększenie względnej masy wątroby o 29%, przerost zrazików wątroby; nerki: zwiększenie względnej masy nerek o 22%, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie aktywności ALT i AST	

Objaśnienia:

♂ – samce, ♀ – samice.

LOEL (*lowest observed effect level*) – najniższy poziom obserwowanego działania.

ALT – aminotransferaza alaninowa.

AST – aminotransferaza asparaginianowa.

LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) – najniższy poziom działania szkodliwego.

Droga inhalacyjna

W 13-tygodniowym badaniu toksyczności podprzewlekłej drogą inhalacyjną szczury Wistar (10 samic i 10 samców) narażano na pary 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) przez 90 dni (65 ekspozycji, 5 razy w tygodniu po 6 h/dzień, narażenie głowy i nosa). Zwierzęta narażano na następujące stężenia substancji: 0 (kontrola); 29,8; 62,6 lub 197,5 mg/m³. Atmosferę narażenia wygenerowano z nierozcieńczonej substancji i składała się ona z par – aerozolu nie wykryto. Badania krwi, moczu, jak również badania histopatologiczne krtani, nosa (nabłonka węchowego i oddechowego), najądrzy jąder oraz jajników, a także innych narządów przeprowadzono dla każdej grupy stężeń. 1-Etylo-2-pirolidon w tych stężeniach nie prowadził do żadnych oznak klinicznych toksyczności. Wykazano wpływ na błonę śluzową nosa po narażeniu na 1-etylo-2-pirolidon w najwyższym badanym stężeniu 197,5 mg/m³ – u wszystkich zwierząt z tej grupy występowało zwyrodnienie nabłonka węchowego o różnym nasileniu, charakteryzujące się zwiększonymi przestrzeniami międzykomórkowymi, nieregularną strukturą nabłonka, rozszerzeniem (ektazją) gruczołów nosowych, martwicą i metaplastją nabłonka i/lub zwiększonym stosunkiem jądra do cytoplazmy. Nasilenie zwyrodnienia nabłonka węchowego zmieniało się od pojedynczego małego obszaru z wyraźnymi zmianami nabłonka lub kilkoma małymi lub pojedynczymi większymi obszarami z minimalną utratą organizacji warstw komórkowych (zdiagnozowana jako stopień 1., minimalna) do niektórych dużych obszarów z wyraźną nieregularną

strukturą nabłonkową i/lub występowaniem martwicy lub metaplastji (zdiagnozowane jako stopień 3., umiarkowane). Degeneracja nabłonka węchowego nie występowała w grupach narażonych na mniejsze stężenia ani w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono zmian w wątrobie i nerkach ani innych oznak toksyczności na narządy docelowe. Zmiany wartości stężenia kreatyniny i potasu oraz aktywności aminotransferazy asparaginianowej u samic nie zależały od stężenia. Zależne od stężenia NEP zmniejszenie stężeń globulin u samic mieściło się w zakresie wartości dla grup kontrolnych. Badanie hematologiczne i badanie moczu nie wykazały żadnych różnic w porównaniu do wartości kontrolnych. Skutków występujących przy mniejszych stężeniach 1-etylo-2-pirolidonu nie uznano za zależne od stężenia i istotne dla oceny. Obserwowane skutki zostały przedstawione w tabeli 7. Uznano, że odwracalne zwyrodnienie nabłonka węchowego przy narażeniu na 1-etylo-2-pirolidon o stężeniu 197,5 mg/m³ było związane z narażeniem, natomiast za wartość NOAEC³ w tym badaniu uznano stężenie 1-etylo-2-pirolidonu wynoszące 62,6 mg/m³ dla skutku miejscowego – działania drażniącego na błony śluzowe nosa (BASF SE 2013; ECHA 2020).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących toksyczności przewlekłej 1-etylo-2-pirolidonu.

³ NOAEC (*no observed adverse effect concentration*) – stężenie bez obserwowanego działania szkodliwego – największe stężenie, przy którym nie występuje statystycznie lub biologicznie istotny wzrost częstości występowania szkodliwych skutków lub ich nasilenia w grupie narażonej w porównaniu z wynikami grupy kontrolnej.

Tabela 7. Skutki narażenia inhalacyjnego szczurów Wistar na 1-etylo-2-pirolidon (NEP) przez 13 tygodni
Table 7. Effects of inhalation exposure of Wistar rats to 1-ethylpyrrolidin-2-one (NEP) for 13 week

Gatunek zwierząt, liczba, płeć	Czas narażenia, dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, 10 ♂, 10 ♀	13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 29,8 mg/m ³ (pary), narażenie głowy i nosa	♀: spadek stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia potasu, zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ♂: zmiany w układzie rozrodczym (opisane w rozdziale „Odległe skutki działania toksycznego” – wpływ na rozrodczość)	BASF SE 2013
	13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 62,6 mg/m ³ (pary), narażenie głowy i nosa	NOAEC ♀: zmniejszenie stężenia globulin w surowicy, zmniejszenie względnej masy wątroby (96%), zmiany w układzie rozrodczym (opisane w rozdziale „Odległe skutki działania toksycznego” – wpływ na rozrodczość) ♂: zmiany w układzie rozrodczym (opisane w rozdziale „Odległe skutki działania toksycznego” – wpływ na rozrodczość)	
	13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/tydzień, 197,5 mg/m ³ (pary), narażenie głowy i nosa	degeneracja nabłonka węchowego 20/20 ♀: zmniejszenie stężenia globulin w surowicy, zmniejszenie względnej masy wątroby (94%), zmiany w układzie rozrodczym (opisane w rozdziale „Odległe skutki działania toksycznego” – wpływ na rozrodczość)	

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W teście mutagenności przeprowadzonym na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA98, TA100, TA1535 i TA1537 oraz *Escherichia coli* WP2uvrA 1-etylo-2-pirolidon (NEP) nie wykazywał mutagenności w zakresie stężeń 20 ÷ 5000 µg/płytkę w standardowym teście bez aktywacji albo w teście z pre-inkubacją zarówno z aktywacją, jak i bez aktywacji metabolicznej. Oznak cytotoksyczności nie obserwowano nawet dla największych stężeń. Testy były prowadzone zgodnie z wytycznymi OECD (Test Guidelines 471 i 472), (BASF AG 1998).

W teście mutagenności HPRT prowadzonym na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) zgodnie z wytycznymi OECD (Test Guideline 476) 1-etylo-2-pirolidon nie był mutageny zarówno w obecności, jak i bez aktywacji metabolicznej (frakcja S9 z wątroby szczura indukowana przez fenobarbital/β-naftoflawon). Badane stężenia 1-etylo-2-pirolidonu w teście bez aktywacji metabolicznej to: 0 (kontrola); 125; 250; 500; 1000

lub 1130 µg/ml, a w teście z aktywacją metaboliczną: 0 (kontrola); 125; 250; 400; 500; 600; 800; 1000 lub 1130 µg/ml (BASF AG 2008).

Test aberracji chromosomowych w warunkach in vivo przeprowadzono zgodnie z wytycznymi OECD (Test Guideline 475) na myszach Clr:NMRI. Badanym zwierzętom podano drogą pokarmową pojedynczą dawkę 1-etylo-2-pirolidonu: 0 (kontrola); 500; 1000 lub 2000 mg/kg mc. Komórki szpiku kostnego pobrano od zabitych zwierząt i przygotowano do badania mikroskopowego 24 h po narażeniu, a od zwierząt narażonych na największą dawkę oraz zwierząt kontrolnych dodatkowo jeszcze po 48 h. Badania mikroskopowe nie wykazały różnic w częstości występowania aberracji chromosomowych między grupą kontrolną a grupą narażoną. Wobec braku wpływu na liczbę chromosomów autorzy stwierdzili, że 1-etylo-2-pirolidon nie jest aneugeniczny (nie powoduje, że komórka potomna ma nieprawidłową liczbę chromosomów). 1-Etylo-2-pirolidon nie wywoływał również skutków klastogennych (zakłóceń lub

uszkodzeń chromosomów: usunięcia, dodania lub zmiany układu, zmian strukturalnych w chromosomach) po podaniu pojedynczej dawki drogą pokarmową (BASF AG 2005f).

W teście mikrojądrowym prowadzonym zgodnie z wytycznymi OECD (Test Guideline 474) samcom myszy Crl:NMRI podano przez zgłębnik jednorazowo 1-etylo-2-pirolidon w dawkach: 0 (kontrola); 500; 1000 lub 2000 mg/kg mc. Substancja badana była rozpuszczona w 10 ml wody. W szpiku kostnym pobranym 24 lub 48 h po narażeniu, liczba dużych lub małych mikrojąder w polichromatycznych erytroblastach nie była podwyższona. Stosunek PCE/NCE nie zmienił się. Nie ma zatem dowodów, że 1-etylo-2-pirolidon działa cytotoksycznie na szpik kostny (BASF AG 2006c).

1-Etylo-2-pirolidon nie jest mutageny w teście Ames (OECD 471) i teście mutacji genów komórek ssaków (HPRT; OECD476). Nie stwierdzono klastogenności 1-etylo-2-pirolidonu w teście aberracji chromosomowej (OECD 473). Związek nie wykazywał działania mutagennego. W badaniach z powtarzanymi dawkami 1-etylo-2-pirolidonu nie było oznak zmian przednowotworowych w narządach docelowych (ECHA 2020).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących rakotwórczego działania 1-etylo-2-pirolidonu (NEP), (Hartwig, MAK Commission 2016; Kommission... 2015).

Zgodnie z kolumną 2 załącznika X rozporządzenia REACH nie jest konieczne przeprowadzenie badania rakotwórczości. 1-Etylo-2-pirolidon jest zatem uważany za nierakotwórczy (ECHA 2020, Rozporządzenie... 2006).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Badania na ludziach

W literaturze nie ma wyników badań dotyczących toksyczności rozwojowej i wpływu na rozrodczość 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) u ludzi.

Badania na zwierzętach

W badaniu toksyczności podprzewlekłej (90 dni narażenia) samcom szczurów Wistar podawano 1-etylo-2-pirolidon (NEP) z pokarmem w dawkach do 1000 mg/kg mc./dzień. W grupie zwierząt otrzymujących najwyższą dawkę, tj. 1000 mg/kg

mc./dzień, zanotowano zwiększenie liczby plemników z nieprawidłowymi główkami (do 11,4%, w grupie kontrolnej 2%). 1-Etylo-2-pirolidon nie wpływał znacząco na: liczbę odpornych na homogenizację plemników, liczbę plemników w najądrach lub ruchliwość plemników. Nie wykryto żadnych zmian histopatologicznych u badanych zwierząt (BASF AG 2006a).

W badaniu toksyczności podprzewlekłej drogą inhalacyjną u szczurów Wistar wykryto pewien wpływ wszystkich badanych stężeń 1-etylo-2-pirolidonu na płodność. Zanotowano m.in. zmiany masy: najądrzy, jąder i jajników. W grupie samców narażonych na 1-etylo-2-pirolidon o stężeniu 62,6 mg/m³ obserwowano zmniejszenie liczby plemników (BASF SE 2013). Skutki narażenia na 1-etylo-2-pirolidon związane z jego wpływem na rozrodczość podano w tabeli 8.

Badania toksyczności rozwojowej przeprowadzone na szczurach Sprague-Dawley oraz królikach himalajskich, którym podawano 1-etylo-2-pirolidon, wykazały zmniejszenie przyrostu masy ciała na początku narażenia (od 6. do 9. dnia ciąży), również u zwierząt kontrolnych. Mocz zwierząt we wszystkich badaniach miał zabarwienie żółtawopomarańczowe, co świadczyło o ogólnoustrojowej dostępności 1-etylo-2-pirolidonu, a nie dowodziło wystąpienia działań niepożądanych. Wszystkie badania przeprowadzono zgodnie z wytycznymi OECD (Test Guideline 414). Wyniki badań toksyczności rozwojowej zwierząt doświadczalnych narażanych na 1-etylo-2-pirolidon przedstawiono w tabeli 9.

W badaniach toksyczności rozwojowej prowadzonej na szczurach Sprague-Dawley zwierzętom podano drogą pokarmową przez zgłębnik 1-etylo-2-pirolidon w dawkach: 0 (kontrola); 50; 250; 500 lub 750 mg/kg mc./dzień. Dawka 50 mg/kg mc./dzień została określona jako NOAEL dla potomstwa. Masy ciała matek przy tej małej dawce były przejściowo zmniejszone. Zależne od dawki zmniejszenie masy ciała potomstwa obserwowano od dawki 250 mg/kg mc./dzień. Straty poimplantacyjne (resorpcja i niewielkie zwiększenie liczby martwych płodów) obserwowano przy dawkach NEP \geq 500 mg/kg mc./dzień. Straty poimplantacyjne występowały w 83% u zwierząt narażonych na 1-etylo-2-pirolidon w dawce 750 mg/kg mc./dzień. Toksyczność matczyną obserwowano u wszystkich narażanych grup (Saillenfait i in. 2007). Nie badano parametrów klinicznych (tab. 9).

Tabela 8. Wpływ narażenia na 1-etylo-2-pirolidon (NEP) na rozrodczość szczurów Wistar**Table 8.** Effects on fertility after exposure of Wistar rats to 1-ethylpyrrolidin-2-one (NEP)

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Czas narażenia, dawka	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur Wistar, 10 ♂, 10 ♀	13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/ tydzień, 29,8 mg/m ³ , pary, narażenie głowy i nosa	♂: zmniejszenie względnej masy najądrzy i jąder, zwiększenie występowania nieprawidłowego nasienia (wystąpiło tylko przy tym stężeniu)	BASF SE 2013
	13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/ tydzień, 62,6 mg/m ³ , pary, narażenie głowy i nosa	♀: zmniejszenie względnej masy jajników (87%) ♂: zmniejszenie liczby plemników	
	13 tygodni, 6 h/dzień, 5 dni/ tydzień, 197,5 mg/m ³ , pary, narażenie głowy i nosa	♀: zwiększenie względnej masy jajników (110%)	

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

Tabela 9. Wyniki badań toksyczności rozwojowej (działanie embriotoksyczne, teratogenne, wpływ na rozrodczość) zwierząt narażonych na 1-etylo-2-pirolidon (NEP)**Table 9.** Results of developmental toxicity studies (embryotoxic, teratogenic, reproductive effects) in animals exposed to 1-ethylpyrrolidin-2-one (NEP)

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Narażenie, dawka, droga podania	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur Sprague-Dawley, 25 ♀	od 6. do 20. dnia ciąży, badanie w 21. dniu ciąży, 50 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	matki (od 6. do 9. dnia ciąży): zmniejszenie przyrostu masy ciała (85%), zmniejszenie spożycia pokarmu (o 21%) płody: NOAEL ⁴	Saillenfait i in. 2007
	od 6. do 20. dnia ciąży, badanie w 21. dniu ciąży, 250 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	matki (od 0. do 21. dnia ciąży): zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 17%) płody: zmniejszenie masy płodów (o 7%), zwiększenie liczby przypadków występowania dodatkowego 14. żebra	
	od 6. do 20. dnia ciąży, badanie w 21. dniu ciąży, 500 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	matki: zmniejszenie spożycia pokarmu, znaczne zwiększenie liczby resorpcji i strat poimplantacyjnych płody: znaczne zwiększenie liczby wad (malformacji) szkieletowych i zewnętrznych (atrezja odbytu z nieobecnym ogonem, obrzęk, zrośnięty I kręgosłup szyjny i boczne części kości potylicznych, zrośnięte łuki kręgowców szyjnych), zwiększenie częstości występowania rzadkich wad rozwojowych naczyń (wady układu sercowo-naczyniowego częstsze niż u zwierząt z grupy kontrolnej), niepełne kostnienie segmentów mostka płodowego i czaszki	
	od 6. do 20. dnia ciąży, badanie w 21. dniu ciąży, 750 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	matki (od 0. do 21. dnia ciąży): zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 57%), zmniejszenie spożycia pokarmu (o 15%) płody: zwiększenie śmiertelności płodowej, znaczne zwiększenie występowania malformacji wewnętrznych	

⁴ NOAEL (*no observed adverse effect level*) – poziom bez obserwowanego działania szkodliwego – największa dawka, przy której nie występuje statystycznie lub biologicznie istotne zwiększenie częstości występowania szkodliwych skutków lub ich nasilenia w grupie narażonej w porównaniu z wynikami grupy kontrolnej.

cd. tab. 9 / Table 9 cont.

Gatunek, liczba, płeć zwierząt	Narażenie, dawka, droga podania	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczur Wistar, 25 ♀	od 6. do 19. dnia ciąży, 6 h/dzień, 33,3% wodny roztwór, badanie w 20. dniu ciąży, 200 mg/kg mc./dzień, droga dermalna, semiokluzynie	matki: NOAEL	BASF AG 2005d
	od 6. do 19. dnia ciąży, 6 h/dzień, 33,3% wodny roztwór, badanie w 20. dniu ciąży, 400 mg/kg mc./dzień, droga dermalna, semiokluzynie	matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 10%), zmniejszenie spożycia pokarmu od 6. do 8. dnia ciąży, (o 13%) płody: NOAEL	
	od 6. do 19. dnia ciąży, 6 h/dzień, 33,3% wodny roztwór, badanie w 20. dniu ciąży, 800 mg/kg mc./dzień, droga dermalna, semiokluzynie	matki: zmniejszenie masy łożyska (o 17%) płody: zmniejszenie masy płodu (o 11%), zmiany szkieletowe (opóźnione kostnienie w czaszce i kręgach, dodatkowo 14. żebrzo)	
Królik himalajski, 25 ♀	od 6. do 28. dnia ciąży, badanie w 29. dniu ciąży, 60 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	NOAEL dla toksyczności rozwojowej i matczynej płody: spontaniczne, zewnętrzne malformacje (rozszczep kręgosłupa) u 1 płodu	BASF AG 2007a
	od 6. do 28. dnia ciąży, zgłębnik, badanie w 29. dniu ciąży, 200 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 27%), zmniejszenie spożycia pokarmu (o 46%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie względnej masy wątroby, zwiększenie stężenia jonów Ca^{2+} i PO_4^{3-} , zwiększenie względnej masy nerek, zwiększenie aktywności γ -glutamylotranspeptydazy płody: znaczne zwiększenie liczby malformacji szkieletowych (wyższy niż u historycznych grup kontrolnych), spontaniczna zewnętrzna malformacja (przepuklina oponowa) u 1 płodu	
Królik himalajski, 25 ♀	od 6. do 28. dnia ciąży, badanie w 29. dniu ciąży, 220 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 38%), zmniejszenie spożycia pokarmu (o 47%), zwiększenie całkowitej masy wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aktywności γ -glutamylotranspeptydazy, zmniejszenie parametrów krzepnięcia, zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia jonów PO_4^{3-} , zwiększenie stężenia mocznika, triglicerydów, cholesterolu, zmniejszenie stężenia albuminy, jonów Mg^{2+} , zmniejszenie skorygowanej masy ciała (o 23%) płody: zmniejszenie masy płodu, liczne ciężkie wady rozwojowe (2 płody z 2 miotów), znaczne zwiększenie występowania malformacji wewnętrznych i szkieletowych (więcej niż w grupie kontrolnej), zwiększenie występowania rzadkich malformacji naczyniowych	BASF AG 2007b
Królik himalajski, 25 ♀	od 6. do 28. dnia ciąży, 6 h/dzień, 33,3% wodny roztwór, badanie w 29. dniu ciąży, 100 mg/kg mc./dzień, droga dermalna, semiokluzynie	płody: rzadkie malformacje sercowo-naczyniowe (atrezja łuku aorty, wadliwa przegroda komorowa serca, 2 zwierzęta w 1 miocie) w zakresie historycznych wartości kontrolnych	BASF AG 2010
	od 6. do 28. dnia ciąży, 6 h/dzień, 33,3% wodny roztwór, badanie w 29. dniu ciąży, 300 mg/kg mc./dzień, droga dermalna, semiokluzynie	matki: NOAEL płody: NOAEL	
	od 6. do 28. dnia ciąży, 6 h/dzień, 33,3% wodny roztwór, badanie w 29. dniu ciąży, 1000 mg/kg mc./dzień, droga dermalna, semiokluzynie	matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 61% od 6. do 9. dnia ciąży), zmniejszenie spożycia pokarmu (o 42%) płody: zwiększenie występowania dodatkowego 13. żebrza, malformacje sercowo-naczyniowe (brak tętnicy ramiennej, wadliwa przegroda komorowa serca, dekstrokardia, 5 płodów w 3 miotach)	

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

Badania toksyczności rozwojowej na szczurach Wistar, które narażano dermalnie pod opatrunkiem semiokluzyjnym na 1-etylo-2-pirolidon w dawkach: 0 (kontrola); 200; 400 lub 800 mg/kg mc./dzień, nie wykazały znaczącego zwiększenia częstości występowania malformacji lub strat poimplantacyjnych. Różnice szkieletowe występowały u płodów, których matki były narażone na duże dawki 1-etylo-2-pirolidonu. Zmniejszenie masy płodów nie jest uważane za skutek fetotoksyczny powodowany przez 1-etylo-2-pirolidon, ale za efekt wynikający z toksyczności dla matki. W tych badaniach toksyczność matczyna była obserwowana od dawki 400 mg/kg mc./dzień (BASF AG 2005d). Wartość NOAEL ustalono na poziomie 200 mg/kg mc./dzień dla toksyczności matczynnej oraz 400 mg/kg mc./dzień dla działania toksycznego na rozwój prenatalny.

W badaniach toksyczności rozwojowej przeprowadzonych na królikach himalajskich zwierzętom podano przez zgłębnik 1-etylo-2-pirolidon w dawkach: 0 (kontrola); 20; 60 lub 200 mg/kg mc./dzień. Największa dawka 1-etylo-2-pirolidonu indukowała toksyczność matczyną. U matek z grupy narażonej na duże dawki obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia pokarmu, a także wzrost masy wątroby i aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi. Narażenie nie wpłynęło na parametry reprodukcyjne.

W grupie zwierząt narażonych na 1-etylo-2-pirolidon w dawce 200 mg/kg mc./dzień występowanie niespecyficznych malformacji szkieletowych było znacznie częstsze. Malformacje zewnętrzne (po jednym przypadku rozszczepu kręgosłupa i przepukliny oponowej) wystąpiły po narażeniu na 1-etylo-2-pirolidon w dawkach 60 lub 200 mg/kg mc./dzień, jednak u tej rasy królików nieliczne przypadki tych wad rozwojowych występują spontanicznie i nie są uważane za związane z narażeniem. W tym badaniu za wartość NOAEL dla toksyczności matczynnej i dla toksycznego wpływu na rozwój prenatalny przyjęto dawkę 1-etylo-2-pirolidonu wynoszącą 60 mg/kg mc. (BASF AG 2007a). Badanie uzupełniające, w którym króliki himalajskie otrzymały przez zgłębnik 1-etylo-2-pirolidon w dawce 220 mg/kg mc., potwierdziło toksyczność matczyną (zmniejszenie masy ciała oraz wzrost całkowitej i względnej masy wątroby). Wyniki analiz krwi i zwiększoną aktywność enzymów przypisano indukcji enzymów fazy II w hepatocytach. Nie obserwowano znaczącego wpływu

na parametry reprodukcyjne. Masa płodów była znacznie zmniejszona. Występowanie niespecyficznych malformacji płodowych (szkieletowych i trzewnych) było częstsze, a ciężkie i liczne wady rozwojowe obserwowano u dwóch płodów (BASF AG 2007b), (tab. 9). Narządy wewnętrzne nie były badane histopatologicznie.

W innym badaniu narażenie dermalne na 1-etylo-2-pirolidon w dawkach: 0 (kontrola); 100; 300 lub 1000 mg/kg mc. pod opatrunkiem semiokluzyjnym nie wykazało znaczącego wpływu na parametry reprodukcyjne zwierząt. Narażenie na 1-etylo-2-pirolidon nie spowodowało zmian trzewnych. Obserwowane zmiany szkieletowe nie zależały od dawki. Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania dodatkowego 13. żebra było znaczące i w grupie narażonej na wysoką dawkę 1-etylo-2-pirolidonu było powyżej wartości dla zwierząt z grup kontrolnych. Związek w dawce 100 mg/kg mc./dzień spowodował malformacje sercowo-naczyniowe u 2 płodów z 1 miotu, ale częstość występowania wciąż mieściła się w zakresie dla zwierząt z grup kontrolnych. Natomiast po narażeniu na 1-etylo-2-pirolidon w dawce 1000 mg/kg mc./dzień częstość występowania przekroczyła zakres wartości dla zwierząt z grup kontrolnych; malformacje wystąpiły u 5 płodów z 3 miotów. W grupie narażonej na dużą dawkę 1-etylo-2-pirolidonu, masa ciała matek i konsumpcja pokarmu przez matki były znacznie zmniejszone (w początkowej fazie). Wartość NOAEL dla toksyczności matczynnej wynosiła 300 mg/kg mc./dzień. Autorzy uznali, że NOAEL dla toksycznego wpływu na rozwój prenatalny wynosi 1000 mg/kg mc., ponieważ malformacje sercowo-naczyniowe nie zależały od dawki (BASF AG 2010), (tab. 9).

Zgodnie z RAC (2011), po narażeniu drogą dermalną na 1-etylo-2-pirolidon w dużej dawce (1000 mg/kg mc./dzień) notowano przypadki występowania braku tętnicy ramiennej, wady przegrody międzykomorowej (dziura w przegrodzie serca) i dekstrokardię (serce po prawej stronie ciała). Częstość występowania tych wad przekraczała zakres dla zwierząt z grup kontrolnych, a zatem były one związane z narażeniem na 1-etylo-2-pirolidon.

Na podstawie wyników badań ustalono wartości NOAEL na poziomie 300 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej i toksyczności matczynnej u królików narażonych na związek drogą dermalną (BASF AG 2010).

Reasumując, w badaniach toksyczności rozwojowej na szczurach 1-etylo-2-pirolidon powodował zmniejszenie masy ciała płodów, straty poimplantacyjne oraz malformacje szkieletowe i sercowo-naczyniowe po narażeniu drogą pokarmową, natomiast po narażeniu drogą dermalną powodował jedynie zmniejszenie masy ciała płodów. Toksyczność rozwojowa powodowana przez 1-etylo-2-pirolidon u szczurów była podobna do tej powodowanej przez strukturalnie homologiczny NMP podany szczurom drogą pokarmową. Jednakże z powodu wyższej od NMP toksyczności 1-etylo-2-pirolidonu wpływ toksyczności matczynej był zauważalny już przy małych dawkach – 50 mg/kg mc./dzień (*Saillenfait i in. 2007*). Opisane

skutki wykryto u potomstwa królików zarówno po narażeniu drogą dermalną, jak i pokarmową. Wartości NOAEL dla toksyczności rozwojowej w badaniach na szczurach i królikach po narażeniu drogą pokarmową wynoszą odpowiednio 50 i 60 mg/kg mc./dzień. Wartości NOAEL ustalone dla narażenia dermalnego osiągały większe wartości: 400 mg/kg mc./dzień dla toksyczności rozwojowej szczurów oraz 300 mg/kg mc./dzień dla królików. Toksyczność rozwojową zarówno u szczurów, jak i u królików obserwowano jedynie w powiązaniu z toksycznością matczyną.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie

1-Etylo-2-pirolidon (NEP), podobnie jak jego strukturalny homolog 1-metylo-2-pirolidon (NMP), może wchłaniać się do organizmu przez skórę, drogą inhalacyjną oraz po połknięciu (*Ulrich i in. 2018*). W dostępnym piśmiennictwie nie ma dostępnych danych ilościowych na temat wchłaniania 1-etylo-2-pirolidonu tymi trzema drogami.

Absorpcja nasyconego wodnego roztworu 1-etylo-2-pirolidonu przewidywana przy użyciu modeli obliczeniowych wynosiła 80 mg (*Guy, Potts 1993*) lub 132 mg (*Wilschut i in. 1995*) po zakładanym narażeniu na obszar skóry równy 2000 cm² przez 1 h. Wskaźniki przenikania przez skórę wynosiły dla obu modeli odpowiednio 0,04 oraz 0,066 mg/cm²/h. Szacowana innym modelem ilość zaabsorbowanego przez skórę 1-etylo-2-pirolidonu wynosiła około 444 mg (*Fiserova-Bergerova i in. 1990*). Dla strukturalnie homologicznego NMP wartości wskaźnika przenikania przez skórę oszacowano na: 1,38, 0,24 lub 0,48 mg/cm²/h w standardowych warunkach (*Fiserova-Bergerova i in. 1990; Guy, Potts 1993; Wilschut i in. 1995*). Jednak badania eksperymentalne w warunkach *in vivo* dla narażenia ludzkiej skóry o powierzchni 10 ÷ 17,5 cm² przez

30 ÷ 120 min przeprowadzone przez *Badera i in. (2005)* oraz *Keenera i in. (2007)* wykazały, że dla nierozcieńczonego 1-metylo-2-pirolidonu wskaźnik przenikania przez skórę wynosił około 5,5 ÷ 6,5 mg/cm²/h. Zatem wszystkie modele podają niedoszacowane wartości przenikania NMP przez skórę, co przypuszczalnie ma miejsce także dla 1-etylo-2-pirolidonu, dla którego nie prowadzono badań eksperymentalnych. Modelem najbardziej zbliżonym do wyników eksperymentalnych jest model *Fiserovej-Bergerovej i in. (1990)*.

Rozmieszczenie

Na podstawie danych dotyczących 1-metylo-2-pirolidonu (a także właściwości rozpuszczalności 1-etylo-2-pirolidonu) stwierdzono, że 1-etylo-2-pirolidon jest szybko dystrybuowany w organizmie i ma powinowactwo prawdopodobnie głównie do tkanki tłuszczowej (*GESTIS 2020a*).

Badania przeprowadzone na szczurach (*Bury i in. 2019*) wykazały, że zarówno 1-etylo-2-pirolidon, jak i jego główne metabolity: 5-hydroksy-*N*-etylo-2-pirolidon (5-HNEP) i 2-hydroksy-*N*-etylosukcynoimid (2-HESI) występowały w: osoczu (u ciężarnych samic szczurów, u płodów i u szczurów niebędących w ciąży), płynie owodniowym i moczu. U szczurów z grupy kontrolnej wykryto śladowe ilości 1-etylo-2-pirolidonu w moczu, na poziomach znacznie poniżej tych wykrytych

u szczurów narażonych. Ciężarne samice otrzymywały przez zgłębnik 1-etylo-2-pirolidon w dawce 50 mg/kg mc./dzień, powtarzanej przez 14 kolejnych dni (w postaci roztworu wodnego o stężeniu 10 mg/ml). Na szczurach niebędących w ciąży badano zarówno wpływ narażenia powtarzanego (dawka 1-etylo-2-pirolidonu 50 mg/kg mc./dzień przez 14 kolejnych dni), jak i pojedynczego (jedna dawka 1-etylo-2-pirolidonu 50 mg/kg mc.). W osoczu ciężarnych samic szczurów narażonych na 1-etylo-2-pirolidon w płynie owodniowym oraz u płodów wykryto metabolity 1-etylo-2-pirolidonu, co świadczy o możliwym transferze związku przez łożysko. Stężenia oznaczone w osoczu badanych zwierząt przedstawiono w tabeli 10.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że ciąża u zwierząt zmienia kinetykę 1-etylo-2-pirolidonu w osoczu. Istniały wyraźne różnice między samicami szczurów niebędącymi w ciąży a ciężarnymi (zwłaszcza w zaawansowanej ciąży). Po powtarzonym narażeniu u szczurów niebędących w ciąży eliminacja 1-etylo-2-pirolidonu z osocza była szybsza w porównaniu do szczurów ciężarnych, z półokresem zaniku dwa razy krótszym u szczurów niebędących w ciąży niż u ciężarnych. Mediany stężeń 1-etylo-2-pirolidonu w osoczu również były mniejsze u szczurów niebędących w ciąży niż u ciężarnych. Ciąża miała również wpływ na kinetykę dwóch metabolitów związku. Tworzenie się 5-HNEP i 2-HESI u ciężarnych szczurów było ograniczone i/lub opóźnione. W dodatku oczyszczanie osocza

z 2-HESI było wolniejsze i zmniejszenie poziomu 2-HESI w osoczu obserwowano u ciężarnych samic tylko 24 h po podaniu 1-etylo-2-pirolidonu (tab. 10). Wyniki te były również wyraźnie odzwierciedlone w procesie wydalania 5-HNEP z moczem. Mediany stężeń 5-HNEP w osoczu były mniejsze u ciężarnych zwierząt, natomiast w przypadku 2-HESI odwrotnie – mediany stężeń tego metabolitu były większe u zwierząt niebędących w ciąży niż te u ciężarnych. Wynik ten może być związany ze zmniejszeniem stężenia w wątrobie kilku enzymów cytochromu P450 (CYP) u szczurów w czasie ciąży, w tym CYP2E1, o którym wiadomo, że bierze udział w metabolizmie NMP zarówno u ludzi, jak i szczurów i może również uczestniczyć w metabolizmie 1-etylo-2-pirolidonu. W dodatku dalsze zmiany fizjologiczne (np. szybkości filtracji kłębuszkowej), które mogą występować podczas ciąży, mogą również brać udział w powstaniu obserwowanych różnic w metabolizmie 1-etylo-2-pirolidonu u szczurów ciężarnych i niebędących w ciąży. Również dawki przeliczone na masę ciała u samic w późniejszym okresie ciąży mogą być zawyżone, szczególnie w przypadku ksenobiotyków o niskim transferze łożyskowym. Ma to jednak prawdopodobnie mniejsze znaczenie, biorąc pod uwagę równomierną dystrybucję 1-etylo-2-pirolidonu i 5-HNEP między osoczem matki i płodu oraz między osoczem matki a płynem owodniowym (Bury i in. 2019).

Tabela 10. Mediany stężeń szczytowych (maksymalnych) 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) i jego metabolitów w osoczu szczurów
Table 10. Median peak (maximum) concentrations of 1-ethylpyrrolidin-2-one (NEP) and its metabolites in the plasma of rats

Gatunek zwierząt, dawka, droga podania	Mediany stężeń szczytowych w osoczu, µmol/l			Piśmiennictwo
	NEP	5-HNEP	2-HESI	
Szczury niebędące w ciąży (pojedyncze narażenie), 50 mg/kg mc., dożołądkowo	551	182	63,8	Bury i in. 2019
Szczury niebędące w ciąży (narażenie powtarzane), 14 dni, 50 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	611	158	108	
Szczury w ciąży (narażenie powtarzane), 14 dni, 50 mg/kg mc./dzień, dożołądkowo	653	80,5	77,3	
Płody	619	91,7	45,7	
	Czas od narażenia do osiągnięcia stężenia szczytowego (maksymalnego), h			
	1	4	8	

Objaśnienia:

NEP – 1-etylo-2-pirolidon.

5-HNEP – 5-hydroksy-*N*-etylo-2-pirolidon.

2-HESI – 2-hydroksy-*N*-etylosukcynoimid.

Transfer łożyskowy 1-etylo-2-pirolidonu w 19. dniu ciąży był szybki. Stężenia 1-etylo-2-pirolidonu i 5-HNEP w osoczu płodu były podobne do tych w osoczu matki już po 1 h od podania związku. Większość niezmetabolizowanego 1-etylo-2-pirolidonu była usunięta z osocza matki i płodu po 16 h od podania dawki i pozostawało jedynie około 3% w porównaniu do stężenia po 1 h od narażenia. Dalsze zmniejszanie się do około 0,1% wartości początkowego stężenia można śledzić po 24 h od narażenia, co sugeruje prawie całkowite usunięcie 1-etylo-2-pirolidonu z osocza. Profile kinetyczne 1-etylo-2-pirolidonu i 5-HNEP u matek i u płodów były porównywalne, a ich stężenia w osoczu matek i płodów były bardzo podobne. Ten wynik budzi obawy, ponieważ 1-etylo-2-pirolidon ma wpływ na rozwój porównywalny z działaniem NMP u szczurów, a wpływ NMP w niektórych badaniach przypisywano głównie związkowi macierzystemu, a nie jego metabolitom (Flick i in. 2009). Nie występowała akumulacja 1-etylo-2-pirolidonu ani 5-HNEP w płynie owodniowym ani w organizmach płodów. Rozważając potencjalną saturację metabolizmu 1-etylo-2-pirolidonu (omówioną dla szczurów niebędących w ciąży), łączne narażenie na inne ksenobiotyki (np. NMP), które są metabolizowane przez wspólne szlaki metaboliczne, może powodować zmianę kinetyki eliminacji 1-etylo-2-pirolidonu, a tym samym prawdopodobnie zwiększać jego toksyczność.

Inaczej niż dla 5-HNEP, stężenia 2-HESI w osoczu płodów były znacznie mniejsze w porównaniu z matkami, z wyjątkiem punktu czasowego 24 h od narażenia. Sugeruje to niski do umiarkowanego transfer łożyskowy 2-HESI i/lub ograniczoną zdolność metaboliczną płodowego układu oksydazy cytochromu P450 (CYP450). Zauważone różnice między dorosłymi osobnikami a płodami dotyczą ilości i aktywności CYP450 oraz specyficzności substratowej CYP2E1. Dlatego zakładając zmniejszoną aktywność CYP2E1 względem 1-etylo-2-pirolidonu u płodów, podobne poziomy 5-HNEP w osoczu płodów i matek (szczególnie po upływie czasu dłuższego niż 8 h od podania) mogą wskazywać raczej na dobry transfer łożyskowy 5-HNEP, niż tylko na występowanie metabolizmu 1-etylo-2-pirolidonu u płodów.

Oba metabolity, 5-HNEP i 2-HESI, znajdowały się w płynie owodniowym u szczurów na koniec ciąży. Stężenia i dane czasowe dotyczące 5-HNEP w płynie owodniowym były bardzo podobne dla

tych dotyczących osocza matek i płodów. 5-HNEP był prawie całkowicie usuwany z płynu owodniowego po 24 h. Stężenie 2-HESI w płynie owodniowym było nieco wyższe niż w osoczu matek – stosunek mediany stężeń 2-HESI w osoczu matek do mediany stężeń w płynie owodniowym wynosił od 0,75 (dla 1 h od narażenia) do 0,96 (8 h po narażeniu). Natomiast stężenie 2-HESI w płynie owodniowym było już wyraźnie większe od stężenia w osoczu płodu – stosunki mediany stężeń w osoczu płodu do mediany stężeń w płynie owodniowym wynosiły od 0,33 (dla 8 h od narażenia) do 0,54 (24 h po narażeniu). Ponadto 2-HESI nie był całkowicie usuwany z płynu owodniowego po upływie 24 h od narażenia. Interakcje między płodem a płynem owodniowym (np. poprzez produkcję moczu i połknięcie płynu owodniowego przez płód) i różnice pH między: płodem, płynem owodniowym a organizmem matki mogą przyczynić się do takiego podziału 2-HESI między matkę a płód (Bury i in. 2019).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm

Wykazano, że 1-etylo-2-pirolidon (NEP) jest metabolizowany z wytworzeniem pierścieniowych związków hydroksylowanych 5-hydroksy-*N*-etylo-2-pirolidonu (5-HNEP) i 2-hydroksy-*N*-etylosukcynoimidu (2-HESI). Metabolity te były obecne w moczu w ilości do 70% testowanych dawek związku. Dalszych metabolitów dotychczas nie zidentyfikowano. Główne zidentyfikowane metabolity sugerują, że atak na grupę etylową nie jest najważniejszą reakcją w metabolizmie 1-etylo-2-pirolidonu. Można stwierdzić, że różnica w długości łańcucha alkilowego może mieć wpływ na szlak dealkilacji w metabolizmie *N*-alkilopirolidonów. Strukturalny homolog, 1-etylo-2-pirolidon, jest sukcesywnie utleniany do: 5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidonu, *N*-metylosukcynoimidu i 2-hydroksy-*N*-metylosukcynoimidu. W przypadku 1-etylo-2-pirolidonu, analogicznie jak dla NMP, głównymi metabolitami są 5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidon (5-HNMP) oraz 2-hydroksy-*N*-metylosukcynoimid (2-HMSI), (Hartwig, MAK Commission 2016; Koch i in. 2014).

Wyniki badań uzyskane przez autorów (Bury i in. 2019) wskazują na podobieństwa między metabolizmem NEP i NMP u szczurów niebędących

w ciąży. Wyniki udowadniają wydajny transfer łożyskowy 1-etylo-2-pirolidonu i najprawdopodobniej również 5-HNEP. Porównanie danych między szczurami ciężarnymi a niebędącymi w ciąży pokazało znacznie wolniejsze usuwanie 1-etylo-2-pirolidonu z osocza i opóźnione tworzenie się 5-HNEP i 2-HESI u szczurów ciężarnych w porównaniu do niebędących w ciąży, co sugeruje występowanie zmienionej toksykokinetyki tego związku podczas ciąży i konieczność uwzględnienia tego w ocenie ryzyka.

Nie stwierdzono oczywiście różnicy w kinetyce dla 1-etylo-2-pirolidonu i jego dwóch metabolitów, znajdujących się w osoczu pomiędzy pojedynczą dawką a narażeniem powtarzanym u niebędących w ciąży samic szczurów (Bury i in. 2019). 1-Etylo-2-pirolidon był szybko absorbowany i metabolizowany do 5-HNEP. 2-HESI pojawiał się później, osiągając maksymalne stężenie w czasie T_{max} równym 8 h. Oba metabolity były szybko usuwane z osocza, nie wykazano występowania akumulacji po powtarzanym narażeniu. Półokres zaniku $T_{1/2}$ dla 1-etylo-2-pirolidonu oszacowano jako 1 ÷ 2 h. Stężenie 1-etylo-2-pirolidonu w osoczu było pomijalnie małe po 8 h od podania dawki, a po 16 h również były pomijalne stężenia metabolitów. 5-HNEP był obecny w wyższym stężeniu niż 2-HESI. Po pojedynczej dawce 1-etylo-2-pirolidonu (50 mg/kg mc./dzień) podanej drogą pokarmową (szczurom niebędącym w ciąży) maksymalne stężenie związku w osoczu występowało po 1 h od podania, a metabolitów 5-HNEP i 2-HESI odpowiednio po 4 i 8 h. Dla porównania, maksymalne stężenia w osoczu dla 1-etylo-2-pirolidonu i jego metabolitów (5-HNMP i 2-HMSI) były osiągane w podobnym czasie (odpowiednio 1, 4 oraz 6 ÷ 12 h) po podaniu dawki 125 mg/kg mc./dzień (Carnerup i in. 2005). Biorąc pod uwagę współczynnik 2,5 pomiędzy dawkami podanymi w obu badaniach (Bury i in. 2019; Carnerup i in. 2005), maksymalne stężenia 1-etylo-2-pirolidonu i jego metabolitu 5-HNMP były zgodne z wartościami dla 1-etylo-2-pirolidonu i jego metabolitu 5-HNEP (1-metylo-2-pirolidon: 1,2 mmol/l – 2,2-krotność stężenia 1-etylo-2-pirolidonu; 5-HNMP: 0,42 mmol/l – 2,3-krotność stężenia 5-HNEP). Stężenie 2-HMSI stanowiło jednak tylko 0,3 wartości stężenia 2-HESI i wynosiło 0,02 mmol/l. Podobne różnice w stosunkach stężeń metabolitów 1-etylo-2-pirolidonu i 1-metylo-2-pirolidonu obserwowano w moczu.

Różnice międzygatunkowe w metabolizmie

Porównując wyniki badań prowadzonych na szczurach (Bury i in. 2019) oraz wyniki badań z udziałem ludzi (Koch i in. 2014), średnie współczynniki konwersji nerkowej 5-HNEP u ludzi były podobne, jak u szczurów przy małych dawkach 1-etylo-2-pirolidonu, przy dawce 250 mg/kg mc./dzień współczynniki te były 1,7 ÷ 1,8 raza większe u szczurów niż u ludzi. W przypadku 2-HESI współczynnik konwersji nerkowej był u szczurów niższy niż u ludzi (stanowi 0,28 ÷ 0,38 współczynnika występującego u ludzi przy mniejszych dawkach i 0,13 ÷ 0,16 dla dawki 250 mg/kg mc./dzień). Biorąc pod uwagę sugerowane wysycenie metabolizmu 1-etylo-2-pirolidonu przy dużych dawkach, obserwowane różnice między szczurami a ludźmi w stosunkach 5-HNEP i 2-HESI wydalanych przez nerki można przynajmniej częściowo przypisać różnicom dawek. Jednakże międzygatunkowe różnice w toksykokinetyce, np. wolniejsza eliminacja 2-HESI i 5-HNEP u ludzi, również mogą mieć tu znaczenie (Bury i in. 2019).

Wydalanie

Metabolity 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) – 5-HNEP i 2-HESI – są wydalane z moczem. Obserwowano wyraźne różnice w ich wydalaniu pomiędzy grupami zwierząt narażonych na różne dawki, przy czym poziomy 5-HNEP były generalnie wyższe od poziomów 2-HESI w odpowiednim punkcie czasu. Obserwowano również prawie całkowitą eliminację metabolitów z moczem w ciągu 24 h po podaniu dawki 1-etylo-2-pirolidonu. Mediany współczynników konwersji nerkowej (odsetek dawki odzyskanej w moczu w postaci odpowiedniego metabolitu w ciągu 24 h) wynosiły dla 5-HNEP od 29,2 (samice, dawka 5 mg/kg mc./dzień) do 53,3% (samice, dawka 250 mg/kg mc./dzień). Dla 2-HESI współczynniki konwersji w nerkach wynosiły od 2,7 (samce, dawka 250 mg/kg mc./dzień) do 8,1% (samice, dawka 5 mg/kg mc./dzień). Występowała tendencja wzrostowa frakcji 5-HNEP wraz ze wzrostem dawki, co sugeruje wysycenie procesów metabolicznych prowadzących do powstawania 2-HESI (Bury i in. 2019).

Mężczyźni (w przedziale wiekowym 40 ÷ 43 lata, o masie ciała między 83 a 95 kg) otrzymali do spożycia 20,9 mg 1-etylo-2-pirolidonu rozpuszczonego w kawie bezkofeinowej podanej w jadalnym kubku, w celu uniknięcia strat substancji (dawka wynosiła 220 ÷ 252 µg/kg mc. i stanowiła około 0,1%

dawki powodującej pierwsze skutki toksyczności rozwojowej u potomstwa szczurów). Eliminację metabolitów 5-hydroksy-*N*-etylo-2-pirolidonu i 2-hydroksy-*N*-etylosukcynoimidu z moczem badano przez kolejne 96 h. Maksymalna ilość 5-hydroksy-*N*-etylo-2-pirolidonu została wydalona 3 h po absorpcji, natomiast maksymalna ilość 2-hydroksy-*N*-etylosukcynoimidu po 30 h (maksymalne ilości wynosiły odpowiednio 6,1 i 2,7 mg/g kreatyniny). Czas połowicznej eliminacji dla 5-HNEP wynosił około 7 h i $22 \div 27$ h dla 2-HESI (w zależności od tego, czy do obliczeń użyto stężeń skorygowanych na podstawie zawartości kreatyniny lub stężeń w mg/l). W ciągu 4 dni odzyskano 50,5% dawki w postaci tych dwóch metabolitów w moczu (28,9% jako 5-HNEP oraz 21,6% jako 2-HESI). 2-HESI po 4 dniach od narażenia nie został jeszcze wydalony całkowicie (Koch i in. 2014).

Metabolity 1-etylo-2-pirolidonu znaleziono w 32% próbek moczu pobranych od 56 osób z populacji ogólnej o nieznanym narażeniu zawodowym, natomiast metabolity 1-metylo-2-pirolidonu wykryto w 96% próbek (Schindler i in. 2012). Świadczy to o rzadszym używaniu 1-etylo-2-pirolidonu niż NMP, ale jednocześnie ukazuje, że jest on obecny w środowisku.

Badania moczu 12 pracowników lakierni w fabryce samochodowej (przeprowadzone po zmianie roboczej) dały następujące wyniki: mediana stężenia 5-HNEP w moczu 0,15 mg/l (maksimum 5,6 mg/l mocz), mediana stężenia 2-HESI w moczu 0,19 mg/l (maksimum 6,4 mg/l mocz). Wartości te były 5 razy większe niż dla osób z grupy kontrolnej, którą stanowiło 9 pracowników z tego samego zakładu z obszarów, w których nie występowało narażenie. Dwóch innych narażonych pracowników prowadziło czyszczenie urządzeń natryskowych, używając rozpuszczalników zawierających *N*-alkilopirolidony. Aby śledzić przebieg stężenia metabolitów, próbki moczu pobierano w środku tygodnia, przed rozpoczęciem zmiany roboczej, po zakończeniu zmiany oraz następnego dnia przed rozpoczęciem zmiany. Maksymalne stężenie metabolitów w moczu pracowników wykonujących czyszczenie wynosiło następnego dnia 31,1 mg/l (17,0 mg/g kreatyniny) 5-HNEP i 8,45 mg/l (4,63 mg/g kreatyniny) 2-HESI. Tak duże wartości u tych pracowników można uzasadnić dodatkowym narażeniem drogą dermalną

spowodowanym szczególnym rodzajem prac. U tych pracowników obserwowano również ciągły wzrost stężenia metabolitów 1-etylo-2-pirolidonu w moczu – wartości stężeń były większe w próbkach sprzed zmiany następnego dnia niż w próbkach pobranych po zmianie. Wzrastającego stężenia można było się spodziewać szczególnie dla 2-HESI z powodu jego długiego półokresu zaniku wynoszącego około $22 \div 27$ h (Koch i in. 2014). Nieoczekiwanie duże stężenia obserwowano również dla 5-HNEP (dla którego szacowany półokres wydalania wg Kocha i in. (2014) wynosi ok. 7 h) u pracowników wykonujących czyszczenie w próbkach pobranych przed zmianą następnego dnia. Te podwyższone poziomy prawdopodobnie odzwierciedlają znaczenie absorpcji 1-etylo-2-pirolidonu przez skórę pod względem opóźnionego wchłaniania, dystrybucji i eliminacji oraz w porównaniu z narażeniem doustnym i inhalacyjnym. Możliwość wchłaniania 1-etylo-2-pirolidonu przez skórę, a zatem jego opóźnione wchłanianie i eliminacja, może również przyczynić się do tego, że nie obserwowano różnic w stężeniach 5-HNEP i 2-HESI w moczu pracowników wykonujących regularne zadania. Wszystkie oznaczenia były odniesione do poziomu kreatyniny. Nie podano szczegółów dotyczących stężeń, na które pracownicy byli narażeni, czasu trwania narażenia ani skutków ubocznych. Przybliżone dawki wchłonięte przez pracowników wykonujących specjalne zadania czyszczenia zostały przez autorów oszacowane na $0,5 \div 1,0$ mg/kg mc. (Koslitz i in. 2014).

Ulrich i in. (2018) badali próbki moczu pochodzące od osób z populacji ogólnej i zgromadzone w latach 1991-2014 w Niemieckim Banku Prób Środowiskowych. Próbki z poszczególnych lat pobrano od 60 osób (30 kobiet i 30 mężczyzn) będących studentami w wieku $20 \div 30$ lat. Badano zawartość metabolitów NMP i NEP, co umożliwiło określenie czasowych trendów narażenia na te dwa rozpuszczalniki obecne w środowisku naturalnym.

Na podstawie otrzymanych wyników badań obliczono dzienną dawkę na podstawie znanych dla NMP i NEP współczynników przemian metabolicznych. Porównanie stężeń metabolitów z wartościami odniesienia (zawartymi w wytycznych dla ochrony zdrowia) pozwoliło autorom dokonać oceny ryzyka skumulowanego. W przypadku metabolitów NEP – 34,8% (5-HNEP) oraz 75,7% (2-HESI) próbek miało stężenia metabolitów

powyżej limitu oznaczalności (LOQ). Wykrywalność jasno wskazywała, że badana ogólna populacja była narażona zarówno na NMP, jak i NEP. Mediany stężeń metabolitów NMP (5-HNMP 30,3 µg/l (37,3 mg/g kreatyniny), 5-HMSI 38,8 µg/l (45,3 mg/g kreatyniny)) generalnie miały większe wartości niż te dla metabolitów NEP (5HNEP <LOQ, 2-HESI 6,1 µg/l (8,0 mg/g kreatyniny)), podczas gdy wartości stężeń dla 95. percentyla były większe dla metabolitów NEP (5-HNEP 212 µg/l (279 mg/g kreatyniny), 2-HESI 230 µg/l (338 mg/g kreatyniny)) niż dla NMP (5-HNMP 98,1 µg/l (113 mg/g kreatyniny), 5-HMSI 100 µg/l (111 mg/g kreatyniny)). Stężenia metabolitów mieściły się w tym samym zakresie wartości co wartości otrzymane dla populacji pilotażowej (Schindler i in. 2012) oraz populacji odniesienia (Koslitz i in. 2014), składających się z osób nienarażonych zawodowo. Maksymalne stężenie sumy metabolitów 1-etylo-2-pirolidonu wynosiło 1312 µg/l (1,31 mg/l). Wartości te były znacznie poniżej wartości określonych jako HBM (*Human Biomonitoring assessment values* – wartości dla biomonitoringu ludzi) wyznaczonych przez Niemiecką Komisję Biomonitoringu Człowieka (German Human Biomonitoring Commission) na podsta-

wie badań toksykologicznych i pozwalają na ocenę ryzyka na podstawie sumy odpowiednich poziomów głównych metabolitów w moczu. Dla dorosłych wartość HBM I, poniżej której nie ma ryzyka wystąpienia niekorzystnych skutków dla zdrowia i nie jest konieczne podjęcie działań ograniczających narażenie, wynosi 15 mg/l dla sumy stężeń 5-HNEP i 2-HESI w moczu. Wartość HBM II, powyżej której występuje zwiększone ryzyko wystąpienia skutków niekorzystnych dla zdrowia i wymagane jest natychmiastowe podjęcie działań zmierzających do ograniczenia wielkości narażenia, wynosi 40 mg/l dla sumy metabolitów 1-etylo-2-pirolidonu (podczas gdy dla sumy metabolitów NMP ta wartość wynosi 50 mg/l, co świadczy o większej szkodliwości NEP niż NMP), (Apel i in. 2017). Ulrich i in. (2018) obliczyli również mediany wchłoniętych dawek dziennych na podstawie oznaczonych ilości metabolitów w moczu. Wartość mediany dziennej dawki wchłoniętej oszacowana w latach 1991-2014 wyniosła 0,3 µg/kg mc./dzień, natomiast największa mediana wartości dawek wchłoniętych spośród badanych lat wyniosła 2,3 µg/kg mc./dzień (1999).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Drażniący wpływ 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) na oczy i błony śluzowe jest wynikiem jego wysokiej zasadowości.

1-Etylo-2-pirolidon, jak inne alkilopirolidony, miał działanie zwiększające przenikalność różnych czynników przez warstwę rogową naskórka myszy. Badania prowadzone z zastosowaniem rozтворów wodnych różnych *N*-alkilo-2-pirolidonów wykazały, że działanie zwiększające przenikalność rośnie wraz ze wzrostem długości łańcucha grupy alkilowej cząsteczki. Zatem za możliwy mechanizm działania wzmacniaczy przenikania można uważać ich oddziaływanie na lipoidalny szlak warstwy rogowej naskórka. *N*-Alkilo-2-pirolidony mogą działać przez interkalację (wtrącenie) grupy alkilowej w wysoce uporządkowane regiony międzyfazowe dwuwarstwy lipidowej, indukując znaczne nieuporządkowanie i zwiększając płynność mikrośrodowiskową (Yoneto i in. 1998).

Toksyczny wpływ 1-etylo-2-pirolidonu na nerki obserwowany u samców szczurów może być spowodowany nefropatią związaną z α_2 -mikroglobuliną, która nie dotyczy ludzi. Nefrotoksyczność obserwowana u samic szczurów w dużych stężeniach sugeruje inny możliwy mechanizm nefrotoksyczny (BASF AG 2006a).

1-Etylo-2-pirolidon podawany ciężarnym samicom szczurów Sprague-Dawley drogą pokarmową w dawkach 500 lub 750 mg/kg mc./dzień powodował wzrost liczby strat poimplantacyjnych oraz płodowych malformacji zewnętrznych (ogólny obrzęk), sercowo-naczyniowych (głównie pnia tętniczego) i szkieletowych (Saillenfait i in. 2007).

1-Etylo-2-pirolidon podawany drogą pokarmową w dawce 50 mg/kg mc./dzień powodował toksyczność matczyną, natomiast toksyczność płodową wykazywał przy dawce 250 mg/kg mc./dzień. Jest to dawka wyższa niż

powodująca samą toksycność matczyną, ale podobieństwa między profilami toksyczności rozwojowej 1-etylo-2-pirolidonu i NMP przemawiają na korzyść specyficznego działania 1-etylo-2-pirolidonu na płód, a nie zależności skutków rozwojowych od niekorzystnego działania związku na matkę. Toksycność matczyna wynika najprawdopodobniej z toksyczności związku macierzystego, natomiast toksycność płodowa uważana jest za skutek działania metabolitów 1-etylo-2-pirolidonu, ponieważ jego embriotoksyczne i/lub teratogenne działanie jest zgodne z działaniem dwóch metabolitów NMP – *N*-metylosukcynoimidu (MSI) i 2-pirolidonu (2-P), (Saillenfait i in. 2007; Koslitz i in. 2014).

W porównaniu z innymi 1-alkilo-2-pirolidonami, 1-etylo-2-pirolidon wykazuje większy stopień toksyczności. *N*-Cykloheksylo-2-pirolidon nie był embriotoksyczny ani teratogeny dla szczurów Sprague-Dawley aż do dawki 500 mg/kg mc./dzień, a dla królików Dutch-Belted do dawki 300 mg/kg mc./dzień drogą pokarmową (Becci i in. 1984). 2-(2-Oksopirolidyn-1-ylo)-butanamid

o nazwie zwyczajowej levetiracetam (LEV), stosowany jako lek przeciwpadaczkowy, po podaniu drogą pokarmową w dawkach 400 lub 1200 mg/kg mc./dzień nie miał wpływu na rozwój prenatalny szczurów, dopiero w dawce 3600 mg/kg mc./dzień powodował zmniejszenie masy płodu i drobne wady szkieletu. U królików narażenie drogą pokarmową na LEV w dawkach 600 ÷ 1800 mg/kg mc./dzień podczas organogenezy doprowadziło do śmiertelności zarodków i płodów, drobnych nieprawidłowości szkieletowych i zmniejszenia masy płodu (Genton, Van Vleyen 2000). Obserwacje te (choć ograniczone) wskazują, że rozwojowy potencjał toksyczny *N*-alkilo-2-pirolidonów zależy od podstawnika – mniejsze długości łańcuchów alkilowych (tj. NMP i NEP) najwyraźniej wykazują większy stopień toksyczności (Saillenfait i in. 2007).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono bardziej szczegółowych danych na temat mechanizmu działania toksycznego 1-etylo-2-pirolidonu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Ze względu na bardzo podobne profile toksykologiczne 1-metylo-2-pirolidonu i 1-etylo-2-pirolidonu (NEP), w ocenie ryzyka należy wziąć pod uwagę narażenie łączne na obie substancje (Ulrich i in. 2018). 1-Metylo-2-pirolidon i 1-etylo-2-pirolidon po podaniu drogą pokarmową szczurom w podobny sposób działają toksycznie na rozwój płodu, powodując malformacje. Jednakże toksycność matczyna związana z narażeniem na 1-etylo-2-pirolidon występowała już przy dawkach rzędu 50 mg/kg mc./dzień i ten poziom określono jako wartość LOAEL. Wartość NOAEL dla NEP nie mogła być wyznaczona w tym badaniu, gdyż zwierzętom podawano dawki od 50 mg/kg mc./dzień. Natomiast wartość LOAEL dla 1-etylo-2-pirolidonu (dla toksyczności matczynie drogą pokarmową) jest 10 razy większa i wynosi 500 mg/kg mc./dzień. Jednakże wartości LOAEL dla toksyczności płodowej dla 1-etylo-2-pirolidonu i 1-metylo-2-pirolidonu były identyczne i wynosiły 250 mg/kg mc./dzień. Większa toksycność

matczyna 1-etylo-2-pirolidonu w porównaniu do tej dla 1-metylo-2-pirolidonu wynika najprawdopodobniej z większej toksyczności ostrej związku macierzystego. Toksycność płodowa NMP i 1-etylo-2-pirolidonu jest najprawdopodobniej powodowana przez ich metabolity, co wymaga podobnej ilości toksycznych metabolitów i skutkuje identycznymi wartościami LOAEL dla obu związków. 1-Etylo-2-pirolidon i 1-metylo-2-pirolidon muszą być rozpatrywane podobnie w ich spektrum działania toksycznego. Niemniej nadal istnieją znaczne różnice w toksykodynamice i toksykokinetyce, dlatego przy ustalaniu wartości progowych w powietrzu lub materiale biologicznym jest wymagana indywidualna ocena każdego związku i zależy ona od najbardziej wrażliwego punktu końcowego. Ponadto należy pamiętać, że pracownicy mogą być narażeni zarówno na 1-metylo-2-pirolidon, jak i 1-etylo-2-pirolidon. Ponieważ oba związki mają podobny sposób działania i podobne punkty końcowe toksyczności, należy rozważyć

możliwe skutki skumulowane działania łącznego tych dwóch związków w zależności od miejsca pracy i wykonywanych zadań (Saillenfait i in. 2007; Koslitz i in. 2014).

Łączne narażenie na 1-etylo-2-pirolidon i 1-metylo-2-pirolidon, które są metabolizowane poprzez wspólne szlaki metaboliczne, może powodować zmianę kinetyki eliminacji 1-etylo-2-pirolidonu, doprowadzić do saturacji szlaków metabolicznych, a tym samym prawdopodobnie zwiększyć jego toksyczność (Bury i in. 2019).

Możliwa absorpcja przez skórę występująca podczas używania produktów do czyszczenia i rozpuszczalników do usuwania farb również powinna być przebadana. Istniejące wartości

określone dla biomonitoringu ludzi odnoszą się do oceny pojedynczych substancji, ale w praktyce należy wziąć pod uwagę, że narażenie na 1-etylo-2-pirolidon prawie zawsze może występować z równoczesnym narażeniem na 1-metylo-2-pirolidon. Z powodu bardzo podobnych profili toksykologicznych obu substancji, szczególnie ze względu na ich toksyczność rozwojową i teratogenność, w ocenie wyników należy brać pod uwagę mieszane narażenie na obie substancje (Apel i in. 2017).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

1-Etylo-2-pirolidon (NEP) przy narażeniu ciężarnych szczurów drogą pokarmową powodował zależne od dawki zmniejszenie masy ciała płodu. Działanie takie wykazywał od dawki 250 mg/kg mc./dzień – przy dawce 250 mg/kg mc./dzień zmniejszenie masy płodu względem grupy kontrolnej było na poziomie $7 \div 8\%$, przy dawce 750 mg/kg mc./dzień osiągało $42 \div 43\%$. Występowało zależne od dawki zmniejszenie masy ciała płodu przy dawkach ≥ 250 mg/kg mc./dzień, co powodowało m.in. opóźniony rozwój płodu. Znajdowało to również odzwierciedlenie w niepełnym kostnieniu czaszki i mostka przy dawce NEP 500 lub 750 mg/kg mc./dzień. Ogólna częstość występowania wad rozwojowych płodów i miotów oraz średni odsetek płodów z jedną wadą lub więcej na miot były istotnie zwiększone przy dawce NEP 500 lub 750 mg/kg mc./dzień. Średni odsetek płodów z wadami szkieletowymi na miot osiągnął 82% dla dawki 500 mg/kg mc./dzień i 98% dla dawki 75 mg/kg mc./dzień. Częstość występowania nadliczbowego 14. żebra rosła wraz z dawką i była znacząco większa od tej występującej w grupie kontrolnej już od dawki 250 mg/kg mc./dzień (4; 10; 28; 44 i 74% odpowiednio dla: 0; 50; 250; 500 i 750 mg/kg mc./dzień). Średni odsetek resorpcji na miot

znacząco wzrósł przy dawce NEP wynoszącej 500 mg/kg mc./dzień. Przy dawce 750 mg/kg mc./dzień nastąpił znaczący wzrost liczby miotów, w których nastąpiła śmierć płodów. Narażenie na 1-etylo-2-pirolidon powodowało toksyczność matczyną objawiającą się zmniejszeniem spożycia pokarmu przez matki (do 37,5% przy dawce 750 mg/kg mc./dzień) oraz zmniejszeniem przyrostu masy ciała – we wczesnym okresie ciąży przy dawkach 1-etylo-2-pirolidonu: 500 lub 750 mg/kg mc./dzień. Zmniejszenie masy ciała o taką samą wartość w późnym okresie ciąży oraz zmniejszenie masy ciała matek narażonych na NEP w dawkach ≥ 250 mg/kg mc./dzień przypisuje się zmniejszeniu masy ciała płodów i/lub zwiększeniu liczby strat poimplantacyjnych (Saillenfait i in. 2007).

Zależna od dawki była również degeneracja nabłonka węchowego szczurów narażonych na parę 1-etylo-2-pirolidonu (NOAEC na poziomie 62,6 mg/m³ przy narażeniu przez 13 tygodni) oraz na parę i aerozol 1-etylo-2-pirolidonu (LOAEC 82 mg/m³, narażenie przez 28 dni – minimalna degeneracja nabłonka węchowego).

Szczegółowe opisy zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia przedstawiono w tabelach 4 ÷ 9.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ma ustalonego najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) w powietrzu środowiska pracy. Dla 1-etylo-2-pirolidonu nie ustalono również wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (DSB). Normatywy 1-etylo-2-pirolidonu ustalone w różnych państwach przedstawiono w tabeli 11.

W Stanach Zjednoczonych żadna z organizacji (ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienist, NIOSH – U.S. National Institute for Occupational Safety and Health, OSHA – U.S. Occupational Safety and Health Administration) nie ustaliła wartości normatywów higienicznych, ale zaznaczono, że ACGIH zawiadamia o przewidywanych zmianach w rekomendacji biologicznego wskaźnika narażenia (BEI – *Biological Exposure Index*).

W Unii Europejskiej nie zostały ustalone wskaźnikowe wartości narażenia zawodowego dla 1-etylo-2-pirolidonu.

W Niemczech 1-etylo-2-pirolidon został zaliczony do substancji o miejscowym działaniu drażniącym, które determinuje wartość MAK. Wartość MAK (*Maximale Arbeitsplatz-Konzentration* – najwyższe dopuszczalne stężenie w miejscu

pracy) ustalono na poziomie 23 mg/m^3 , a wartość szczytowych stężeń nie może częściej niż 4 razy przez 15 min przekraczać 2-krotnie wartości MAK, tj. w przypadku 1-etylo-2-pirolidonu – 46 mg/m^3 . DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) przypisało również do 1-etylo-2-pirolidonu dodatkowe oznaczenia: grupa ryzyka dla ciąży „C” (uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, gdy przestrzegana jest wartość MAK) oraz H (substancja niebezpieczna ze względu na możliwość wchłaniania przez skórę); zaznaczono również, że substancja może występować jednocześnie jako pary i aerozol. W 2015 r. opublikowano wartość MAK po ponownej ocenie drażnienia dróg oddechowych przez 1-etylo-2-pirolidon i jego toksyczności rozwojowej.

Na podstawie nowych wyników badań podwyższono wartość MAK ustaloną w 2013 r. z $9,4 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) do 23 mg/m^3 (5 ppm) – tylko dla par 1-etylo-2-pirolidonu. DFG przyjęło za skutek krytyczny degenerację nabłonka węchowego u szczurów po narażeniu inhalacyjnym.

Brak jest odpowiednich danych dotyczących skutków narażenia ludzi na 1-etylo-2-pirolidon, aby na ich podstawie wyprowadzić wartość MAK.

W 13-tygodniowym inhalacyjnym badaniu narażano szczury na pary 1-etylo-2-pirolidonu (BASF

Tabela 11. Normatywy higieniczne 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) w powietrzu środowiska pracy przyjęte w różnych państwach

Table 11. Hygienic standards of 1-ethylpyrrolidin-2-one (NEP) in the air of the working environment adopted in various countries

Państwo/ instytucja/ organizacja	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m^3 (ppm)	Wartość NDSC, mg/m^3 (ppm)	Dodatkowe oznaczenia	Piśmiennictwo
Niemcy (DFG)	2015	23 (5) ¹ (pary)	46 (10) ^{1,2}	I (2), H, C	DFG 2020
Niemcy (AGS)	2018	23 (5) ¹	46 (10) ^{1,2}	I (2), H, C	GESTIS 2020b
Szwajcaria	-	9,4 (2)	18,8 (4)	-	GESTIS 2020b
USA (ACGIH)		nie ustalono			ACGIH 2018
USA (NIOSH)		nie ustalono			ACGIH 2018
USA (OSHA)		nie ustalono			ACGIH 2018

Objaśnienia:

¹ Substancja może występować jednocześnie jako pary i aerozol.

² Wartość średnia z 15-minutowego okresu pobierania próbek.

Kategoria I (2) oznacza, że dla substancji o miejscowym działaniu drażniącym, które determinuje wartość MAK, a także alergenów oddechowych, wartość pikowych stężeń nie może częściej niż 4 razy przez 15 min przekraczać 2-krotnie wartość MAK, tj. w przypadku NEP – 46 mg/m^3 .

H – substancja niebezpieczna ze względu na możliwość wchłaniania przez skórę.

C – nie ma uzasadnionych obaw, że substancja stwarza ryzyko uszkodzeń zarodka lub płodu, jeśli jest przestrzegana wartość MAK.

SE 2013). W tych warunkach wyznaczono wartość NOAEC na poziomie $62,6 \text{ mg/m}^3$ (13,3 ppm) na podstawie wystąpienia odwracalnej degeneracji nabłonka węchowego.

W dokumentacji MAK z 2014 (Hartwig, MAK Commission 2016) wartość NOAEC dla odwracalnej degeneracji nabłonka węchowego (stężenie niewywołujące działania szkodliwego) wynosząca 8 ppm została wyprowadzona z wartości LOAEC wynoszącej 17,5 ppm (określonej w badaniu 28-dniowym). Można zatem oczekiwać, że wartość NOAEC nawet przy długotrwałym narażeniu nie zmniejszy się w znacznym stopniu.

Badanie 28-dniowe było prowadzone z wykorzystaniem narażenia, w którym jednak była obecna „niewielka część” frakcji aerozolu i w przeciwieństwie do 13-tygodniowego badania kliniczne objawy podrażnienia obserwowano od 19. dnia badania przy stężeniu 1-etylo-2-pirolidonu wynoszącym 208 mg/m^3 . Możliwym powodem silniejszego podrażnienia mogło być silniejsze działanie aerozolu 1-etylo-2-pirolidonu niż par – miejscowe stężenie w tkance docelowej może być większe ze względu na występowanie w aerozolu kropelek substancji, podczas gdy pary są rozmieszczone równomiernie. Również możliwe jest, że działanie drażniące 1-etylo-2-pirolidonu zostało spowodowane narażeniem na rosnące stężenie, które w drugiej części 28-dniowego badania zwiększyło się z 200 do około 250 mg/m^3 . Dlatego wartość MAK określona na podstawie wyników 13-tygodniowego badania może dotyczyć tylko par 1-etylo-2-pirolidonu. Porównanie empiryczne wykazało, że wartość NOAEC wyznaczona w badaniach długoterminowych dla histologicznie wykrywalnych niekorzystnych skutków w nabłonku węchowym szczurów jest co najwyżej dwukrotnie większa niż wartość NOAEC wyznaczona w badaniach krótkoterminowych w przypadku podrażnienia czuciowego oczu i dróg oddechowych u ludzi (Brüning i in. 2014).

Na podstawie wyników badań z 13-tygodniowego badania inhalacyjnego stwierdzono, że nie jest spodziewane zwiększenie ciężkości drażnienia 1-etylo-2-pirolidonu po długoterminowym narażeniu. Z wartości NOAEC dla ludzi wynoszącej $62,6 \text{ mg/m}^3$ może być wyprowadzone odpowiadające stężenie 31 mg/m^3 (6,6 ppm) i zgodnie z preferowanym podejściem ustalono wartość MAK dla par 1-etylo-2-pirolidonu na 23 mg/m^3 (5 ppm).

Miejscowe działanie NEP na nabłonek węchowy szczurów zostało wybrane jako skutek krytyczny działania związku, na podstawie którego

wyznaczono wartość MAK. 1-Etylo-2-pirolidon zaliczono do kategorii I z przypisanym współczynnikiem o wartości 2, co oznacza, że jego stężenie szczytowe może wynosić 10 ppm (47 mg/m^3). Wartość ta jest mniejsza niż wartość NOAEC z 90-dniowego badania inhalacyjnego, które jest istotne dla oceny (BASF SE 2013). Skutki działania NEP na poziomie LOAEC równym 82 mg/m^3 w 28-dniowym badaniu inhalacyjnym (BASF AG 2011) były minimalne nawet w obecności aerozolu, dlatego współczynnik równy 2 został przyjęty przez Komisję ds. MAK (Hartwig, MAK Commission 2017).

Wartość NOAEL NEP dla toksyczności prenatalnej wyznaczona w badaniach na szczurach i królikach (przy podaniu drogą pokarmową) wyniosła odpowiednio 50 lub $60 \text{ mg/kg mc./dzień}$. Przy ustalaniu stężenia w powietrzu wzięto pod uwagę następujące dane toksykokinetyczne: specyficzne gatunkowo wartości korekcyjne dla szczura i królika (1: 4 i 1: 2,4), przyjęta absorpcja drogą pokarmową (100%), masa ciała człowieka (70 kg), jego objętość oddechowa (10 m^3) i zakładana absorpcja drogą inhalacyjną (100%). Obliczone przy tych założeniach stężenie NEP wyniosło $87,5 \text{ mg/m}^3$ (18,6 ppm) lub 175 mg/m^3 (37,2 ppm), które są odpowiednio 4 i 8 razy większe niż wartość MAK równa $23,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm), a zatem nie wystarczająco duże dla grupy „C” ryzyka dla ciąży. U szczurów i królików przy narażeniu na stężenia 1-etylo-2-pirolidonu równe poziomowi LOAEL wynoszącemu odpowiednio 250 lub $200 \text{ mg/kg mc./dzień}$ (438 lub 583 mg/m^3) wystąpiły niespecyficzne malformacje szkieletowe. Stężenia w powietrzu (obliczone na podstawie danych uzyskanych z badań na szczurach i królikach) są odpowiednio 19 i 24 razy większe niż wartość MAK. Przy narażeniu na te stężenia występowała silna toksyczność matczyzna – masy ciała i spożycie pokarmu zmniejszyły się odpowiednio o 15 i 21% u szczurów oraz o 27 i 46% u królików. Ponieważ przy wartości LOAEL u szczurów i królików wystąpiły tylko skutki niespecyficzne, a ponadto jednocześnie obserwowano ciężką toksyczność u matek, 19- i 24-krotna różnica między obliczonym stężeniem dla LOAEC a wartością MAK $23,5 \text{ mg/m}^3$ (5 ppm) wydaje się wystarczająca. Dlatego Komisja ds. MAK przypisała 1-etylo-2-pirolidon 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 2017).

PODSTAWY PROPONOWANEJ WARTOŚCI NDS

Przy wyprowadzaniu wartości NDS 1-etylo-2-pirolidonu (NEP) rozważono:

- działanie drażniące związku na drogi oddechowe u zwierząt,
- działanie fetotoksyczne stwierdzone w badaniach na zwierzętach.

Zaproponowano wprowadzenie wartości NDS 1-etylo-2-pirolidonu na podstawie wyników badań na szczurach Wistar, u których narażenie na związek do stężenia $62,6 \text{ mg/m}^3$ drogą inhalacyjną nie powodowało działania toksycznego na nabłonek węchowy i zostało przyjęte za wartość NOAEC (BASF SE 2013).

Przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami we wrażliwości indywidualnej u ludzi,
 $B = 1$, współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania (szczur narażony drogą oddechową jest bardziej wrażliwy niż człowiek),
 $C = 1$, współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (badanie 90-dniowe),
 $D = 1$, współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEC zamiast NOAEC (zastosowano NOAEC),
 $E = 1$, współczynnik modyfikacyjny dotyczący oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych (wartości NOAEL dla toksyczności prenatalnej wyznaczone w badaniach na szczurach i królikach przy podaniu drogą pokarmową wynosiły odpowiednio 50 lub 60 mg/kg mc./dzień, a obliczone na ich podstawie równoważniki stężeń w powietrzu środowiska pracy wynoszą 87,5 i 175 mg/m³, zatem zastosowanie wartości NDS na poziomie 30 mg/m³ powinno zabezpieczyć pracowników przed szkodliwym działaniem na potomstwo).

Po podstawieniu przyjętych wielkości współczynników niepewności do wzoru obliczono wartość NDS 1-etylo-2-pirolidonu:

$$\text{NDS} = \frac{\text{NOAEL}}{(A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E)} = \frac{62,6 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1} = \frac{62,6 \text{ mg/m}^3}{2} = 31,4 \text{ mg/m}^3$$

Zaproponowano przyjęcie stężenia 30 mg/m^3 1-etylo-2-pirolidonu za jego wartość NDS. Ze względu na działanie drażniące 1-etylo-2-pirolidonu proponuje się przyjęcie stężenia 60 mg/m^3 za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) związku.

Wartości NOAEL dla toksyczności prenatalnej wyznaczone w badaniach na szczurach i królikach przy podaniu drogą pokarmową wynosiły odpowiednio 50 lub 60 mg/kg mc./dzień. Obliczone na ich podstawie równoważniki stężeń w powietrzu środowiska pracy wynoszą 87,5 lub 175 mg/m³, zatem zastosowanie wartości NDS na poziomie 30 mg/m^3 powinno zabezpieczyć pracowników przed szkodliwym działaniem na potomstwo.

Biorąc pod uwagę możliwe wchłanianie 1-etylo-2-pirolidonu przez skórę oraz możliwe szkodliwe działanie na płód w łonie matki, zaproponowano następujące oznakowanie związku: „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową, „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość oraz „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Oznakowanie „skóra” proponuje się ze względu na wyniki uzyskane przez Koslitza i in. (2014). W badaniach tych u pracowników wykonujących ręcznie czyszczenie elementów natryskowych w lakierni przy użyciu rozpuszczalników zawierających mieszaninę *N*-alkilopirrolidonów wykrywano w moczu większe stężenia metabolitów NEP niż u pracowników narażonych na NEP głównie inhalacyjnie. Również strukturalne podobieństwo 1-etylo-2-pirolidonu do 1-metylo-2-pirolidonu, który wchłania się przez skórę, świadczy o tym, że takie oznakowanie może być konieczne, mimo że w badaniach na zwierzętach NEP wykazywał małą toksyczność po podaniu na skórę. Oszacowana za pomocą modeli matematycznych ilość NEP wchłanianego przez skórę jest znaczna – około 444 mg (Fiserova-Bergerova i in. 1990). Porównanie wyników modelowania z wynikami eksperymentalnymi dla NMP może świadczyć o tym, że także dla NEP wyniki obliczeń są niedoszacowane i rzeczywiste ilości wchłaniane przez skórę mogą być większe. Dlatego oznakowanie NEP notacją „skóra” uznano za właściwe i potrzebne, ze względu na możliwość przestrzegania ustalonej wartości NDS i związane z tym bezpieczeństwo pracowników.

Proponuje się ustalenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1-etylo-2-pirolidonu na poziomie 45 mg 2-hydroksy-*N*-etylosukcynoimidu (2-HESI)/g kreatyniny w moczu pobranym od pracowników rano po zakończeniu zmiany roboczej (16 h po zakończeniu zmiany roboczej). Wartość taką proponuje się na podstawie wyników badań na ochotnikach (badanie przeprowadzone na 3 mężczyznach), którzy przyjęli drogą pokarmową 1-etylo-2-pirolidon w dawce około 250 µg/kg mc. Po 30 h ochotnicy wydalili z moczem 2,7 mg 2-HESI/g kreatyniny (Koch i in. 2014).

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że przy narażeniu inhalacyjnym na 1-etylo-2-pirolidon o stężeniu 30 mg/m³ (czyli na poziomie proponowanego NDS) odpowiadająca ilość 2-HESI wydalona z moczem powinna wynosić 45 mg/g kreatyniny. Jednak zarówno w literaturze, jak i przepisach prawnych brak jest dokładnych wartości odniesienia stężenia 1-etylo-2-pirolidonu do zawartości metabolitów w mocz.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2018). Guide to Occupational Exposure Limit Values. Cincinnati, Ohio, USA.

Ansell J.M., Fowler J.A. (1988). The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected N-alkyl-2-pyrrolidones. Food Chem. Toxicol. 26, 475–479 [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

Apel P., Angerer J., Wilhelm M. i in. (2017). New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. Int. J. Hyg. Environ. Health 220, 152–166.

Bader M., Keener S.A., Wrbitzky R. (2005). Dermal absorption and urinary elimination of *N*-methyl-2-pyrrolidone. Int. Arch. Occup. Environ. Health 78, 673–676 [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (1978a). Investigation of the acute oral toxicity of ethyl pyrrolidone in the rat (in German). Raport z 24.10.1978. BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig A, MAK Commission 2016].

BASF AG (1978b). Investigation of the acute intravenous toxicity of ethyl pyrrolidone in the rat (in German). Raport z 24.10.1978, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (1978c). Investigation of the acute intraperitoneal toxicity of ethyl pyrrolidone in the mouse (in German). Raport z 24.10.1978, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (1986a). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of the white rabbit based on OECD. Raport z 21.02.1986, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (1986b). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Report on the acute irradiation to the eye of the white rabbit based on

OECD. Raport z 21.02.1986, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (1998). Report on the study of *N*-ethyl-2-pyrrolidone (ZHT test substance No. 96/390) in the Ames Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test and *Escherichia coli*/mammalian-microsome reverse mutation assay (standard plate test and preincubation test). Report No. 40M0390/964206, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (2005a). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Acute dermal toxicity study in rats. Report No. 11 A0033/041092, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (2005b). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Acute inhalation toxicity study in Wistar rats 4-hour exposure to a mixture of liquid aerosol and vapor. Report No. 1310033/047017, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (2005c). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Murine local lymph node assay (LLNA). Report No. 45H0033/042269, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (2005d). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Prenatal developmental toxicity study in Wistar rats – dermal application. Report No. 34R0033/04006, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (2005e). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Acute eye irritation in rabbits. Report No. 11H0033/042268, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

BASF AG (2005f). Bone marrow chromosome analysis in vivo with *N*-ethyl-2-pyrrolidone in mice – single oral administration. Report No. 20M0033/044172, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

- BASF AG (2006a). *N*-Ethyl-2-pyrrolidon – Repeated dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats; administration in the diet. Report No. 50S0033/04072, BASF AG, Ludwigshafe [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- BASF AG (2006b). Acetophenone, Agnique KE 3658, gamma-Butyrolacton, DMSO, cyclohexanone, benzylalcohol, propylencarbonate, 1,2-propylenglycole, rhodiasolv RPDE, *N*-octylpyrrolidone, tributylphosphate, *N*-ethyl-2-pyrrolidone, purasolv EHL, 2-heptanon, 2-ethylhexanole – comparative HET-CAM test. Alternative method to study the potential of serious damage to the eyes/mucous membranes in incubated hen eggs. Report No. 60H0617/052113, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- BASF AG (2006c). Cytogenetic study in vivo with *N*-ethyl-2-pyrrolidon in the mouse micronucleus test – single oral administration. Report No. 26M0033/044178, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- BASF AG (2007a). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Prenatal developmental toxicity study in Himalayan rabbits – oral administration (gavage). Report No. 40R0033/04058, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- BASF AG (2007b). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Supplementary prenatal developmental toxicity study in Himalayan rabbits – oral administration (gavage). Report No. 40R0033/04075, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- BASF AG (2008). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – In vitro gene mutation test in CHO cells (HPRT locus assay). Report No. 50M0033/044204, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- BASF AG (2010). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Prenatal developmental toxicity study in Himalayan rabbits dermal application. Report No. 44R0033/04110, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- BASF AG (2011). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone – Subacute 28-day inhalation lung toxicity in Wistar rats – liquid aerosol with vapor fraction. Report No. 40I0033/04I021, BASF AG, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016; 2017].
- BASF SE (2013). *N*-ethyl-2-pyrrolidone – 90-day inhalation study in Wistar rats – vapor. Report No. 5010033/, BASF SE, Ludwigshafen [dane niepublikowane, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2017].
- Becci P.J., Reagan E.C., Wedig J.H.* i in. (1984). Teratogenesis study of *N*-cyclohexyl-2-pyrrolidone in rats and rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4, 587–593 [cyt. za: *Saillenfait* i in. 2007].
- Brüning T., Bartsch R., Bolt H.M.* i in. (2014). Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch. Toxicol.* 88, 1855–1879. DOI: 10.1007/s00204-014-1346-z [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2017].
- Bury D., Saillenfait A.M., Marquet F.* i in. (2019). Toxicokinetics of *N*-ethyl-2-pyrrolidone and its metabolites in blood, urine and amniotic fluid of rats after oral administration. *Arch. Toxicol.* 93, 921–929.
- Carnerup M.A., Saillenfait A.M., Jönsson B.A.G.* (2005). Concentrations of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and its metabolites in plasma and urine following oral administration of NMP to rats. *Food Chem. Toxicol.* 43, 1441–1447 [cyt. za: *Bury* i in. 2019].
- DFG (2020). List of MAK and BAT values 2019: Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report 55. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).
- ECHA, European Chemicals Agency (2020). Registration dossier of 1-ethylpyrrolidin-2-one, <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/13618> [dostęp: maj 2020].
- 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, cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016 [dostęp: maj 2020].
- Flick B., Talsness C.E., Jäckh R.* i in. (2009). Embryotoxic potential of *N*-methyl-pyrrolidone (NMP) and three of its metabolites using the rat whole embryo culture system. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 237, 154–167. [cyt. za: *Bury* i in. 2019].
- Genton P., Van Vleyen B.* (2000). Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles. *Epileptic Disord* 2, 99–105 [cyt. za: *Saillenfait* i in. 2007].
- GESTIS (2020a). 1-Ethyl-2-pyrrolidinone. [W:] Baza danych. GESTIS Substance database, <http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll?f=templates&fn=default.htm&vid=gestiseng:sdbeng> [dostęp: marzec 2020].
- GESTIS (2020b). 1-Ethyl-2-pyrrolidinone. [W:] GESTIS International Limit Values, https://limitvalue.ifa.dguv.de/Web-Form_ueliste2.aspx [dostęp: marzec 2020].
- Guy R.H., Potts R.O.* (1993). Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am. J. Ind. Med.* 23, 711–719 [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- Hartwig A.*, MAK Commission (2016). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone. MAK Value Documentation, 2014. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Vol 1, No 4, 2588–2609.
- Hartwig A.*, MAK Commission (2017). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone (vapour). MAK Value Documentation, 2016. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Vol 2, No 2, 357–368.
- Keener S.A., Wrbitzky R., Bader M.* (2007). Human volunteer study on the influence of exposure duration and dilution of dermally applied *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on the urinary elimination of NMP metabolites. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 80, 327–334 [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].

- Koch H.M., Bader M., Weiss T. i in. (2014). Metabolism and elimination of *N*-ethyl-2-pyrrolidone (NEP) in human males after oral dosage. *Arch. Toxicol.* 88, 893–899.
- Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2015). Stoffmonographie für *N*-ethyl-2-pyrrolidone (NEP) und Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für die Metaboliten 5-Hydroxy-NEP (5HNEP) und 2-hydroxy-*N*-ethylsuccinimid (2-HESI) im Urin. *Bundesgesundheitsbl* 58, 1041–1052.
- Koslitz S., Meier S., Schindler B.K. i in. (2014). Biomonitoring of *N*-ethyl-2-pyrrolidone in automobile varnishers. *Toxicol. Lett.* 231(2), 142–146.
- Ligocka D., Lison D., Haufroid V. (2003). Contribution of CYP2E1 to *N*-methyl-2-pyrrolidone metabolism. *Arch. Toxicol.* 77, 261–266.
- Molbase (2020). *N*-Ethyl-2-pyrrolidone. Synthesis route. [W:] Compound Encyclopedia, http://www.molbase.com/en/synthesis_2687-91-4-moldata-40835.html [dostęp: kwiecień 2020].
- PubChem (2020). 1-Ethyl-2-pyrrolidinone (compound), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Ethyl-2-pyrrolidinone> [dostęp: kwiecień 2020].
- RAC (2011). Committee for Risk Assessment. Background document to the opinion proposing harmonised classification and labelling at community level of *N*-ethyl-2-pyrrolidone (NEP). ECHA/RAC/CLH-O-0000002192-83-01/A1. Committee for Risk Assessment (RAC), European Chemicals Agency.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE ze zm. *Dz. Urz. L* 396 z 30.12.2006, s. 1–794.
- 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. L* 353 z 31.12.2008, s. 1–1355.
- Saillenfait A.M., Gallisot F., Sabaté J.P. (2007). Developmental toxic effects of *N*-ethyl-2 pyrrolidone administered orally to rats. *J. Appl. Toxicol.* 27, 491–497.
- Saillenfait A.M., Marquet F., Sabaté J.P. i in. (2016). 4-Week repeated dose oral toxicity study of *N*-ethyl-2-pyrrolidone in Sprague Dawley rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 81, 275–283.
- Schindler B.K., Koslitz S., Meier S. i in. (2012). Quantification of four major metabolites of embryotoxic *N*-methyl- and *N*-ethyl-2-pyrrolidone in human urine by cooled-injection gas chromatography and isotope dilution mass spectrometry. *Anal. Chem.* 84, 3787–3794.
- Schmidtke H., Varsch R., Simon S. i in. (2011). BASF SE (beneficjent). Process for continuously preparing *N*-ethyl-2-pyrrolidone (NEP). Patent USA nr 7.994.350 B2, 9 sierpnia 2011.
- Ulrich N., Bury D., Koch H.M. i in. (2018). Metabolites of the alkyl pyrrolidone solvents NMP and NEP in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1991 to 2014. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 91, 107–1082.
- Wilschut A., ten Berge W.E., Robinson P.J. i in. (1995). Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30, 1275–1296. [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].
- Yoneto K., Li S.K., Higuchi W.I. i in. (1998). Influence of the permeation enhancers 1-alkyl-2-pyrrolidones on permeant partitioning into the stratum corneum. *J. Pharm. Sci.* 87, 209–214.

Adres do korespondencji/Contact details:

mgr inż. AGNIESZKA KLIMECKA
e-mail: agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8
POLAND

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA 1-ETYLO-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 zwróceniem uwagi na spojówkę i skórę.

Badania pomocnicze: –

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na spojówkę i skórę.

Badania pomocnicze: –

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.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na spojówkę i skórę.

Badania pomocnicze: –

Narządy (układy) krytyczne

Narządem (układem) krytycznym podczas pracy w narażeniu na 1-etylo-2-pirolidon jest układ rozrodczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami do zatrudnienia w narażeniu na 1-etylo-2-pirolidon są:

- zmiany skórne wywołane działaniem drażniącym,
- ciąża.

U w a g a

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