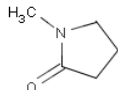


## N-Metyylipyrrolidoni (NMP)

### HTP-ARVON JA BIOLOGISTEN NÄYTTEIDEN OHJERAJA-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS-numero:	872-50-4
EY-numero:	212-828-1
Indeksinumero:	606-021-00-7
Molekyylikaava:	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO
Rakennekaava:	
Synonyymit:	NMP 1-metyyli-2-pyrrolidoni 1-metyyli-2-pyrrolidinoni
Molekyyli massa:	99,13
Tiheys:	1,03 g/cm <sup>3</sup> (20 °C; 101,3 kPa)
Sulamispiste:	- 24 °C
Kiehumispiste:	202 °C
Höyrynpaine:	0,39 hPa (20 °C)
Suhteellinen höyryn tiheys:	3,4 (ilma = 1)
Muuntokerroin:	1 ppm = 4,12 mg/m <sup>3</sup> = 1 ppm (20 °C; 101,3 kPa) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,24 ppm

N-Metyylipyrrolidoni on vesiliukoinen, väritön neste, jolla on amiinimainen haju.

## Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Skin Irrit. 2, Eye Irrit 2, STOT SE 3, Repr. 1B.

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H315, H319, H335, H360D.

[Valmistajien ja maahantuojaen ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.](#)

## Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

NMP:tä käytetään EU-alueella 10000–100000 tonnia vuodessa. Kemikaalituoterekisterin (Tukes) mukaan Suomeen tuotiin ja Suomessa käytettiin vuonna 2018 yhteensä 76 tonnia NMP:tä. Aineita käytetään lääkkeiden, polymeerien ja muiden kemikaalien valmistuksessa ja sekä maaleissa, väriaineissa, metallien käsittelyyn tarkoitetuissa tuotteissa, maalin (ja töhryjen/graffitin) poistoaineissa, elektroniikkateollisuuden puhdistusaineissa ja kloorattujen liuottimien korvaajana. NMP:tä on käytetty myös paikallisesti annosteltavien lääkeaineiden imeytymisen tehostamiseen ja apuaineena kosmetiikassa.

Työterveyslaitos on tehnyt NMP:lle vuosina 2008–2019 työhygieenisiä mittauksia mm. maali-, metalli- paperi- ja elektroniikkateollisuudessa. Hengitysvyöhykemittauksen (n=63) keskiarvopitoisuus oli 1,2 mg/m<sup>3</sup>, mediaani 0,10 mg/m<sup>3</sup>, 90. persentiili 3,9 mg/m<sup>3</sup> ja vaihteluväli 0,005–15 mg/m<sup>3</sup>. Vuonna 2009 toteutetussa tutkimushankkeessa mitattiin työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä graffitien poistossa ulkotiloissa <0,8 mg/m<sup>3</sup> (n=4) ja parketin lakkauksessa ≤3,1 mg/m<sup>3</sup> (n=4) NMP-pitoisuuksia (TTL 2009).

Muualla tehdyissä tutkimuksissa on töhryjen poistossa mitattu ≤10 mg/m<sup>3</sup> pitoisuuksia (Anundi ym. 1993; 2000). Mikroelektroniikkateollisuudessa mitatut keskipitoisuudet ovat yleensä olleet alle 6 mg/m<sup>3</sup>, mutta tietyssä käyttötilanteissa, joissa lämpötila on ollut korkea, jopa 280 mg/m<sup>3</sup> (Beaulieu ja Schmerber 1991).

Merkittävä altistuminen ihon kautta on työtilanteissa mahdollista NMP:n iholäpäisevyydestä johtuen (Bader ym. 2008). Biomonitorointia voidaan hyödyntää kokonaisaltistumisen arvioinnissa. Työterveyslaitoksella on tehty NMP:n biomonitorointimittauksia vuosina 2009–2019 vain 16 kappaletta. Korkein mitattu pitoisuus NMP:n aineenvaihduntatuote 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidonille (5-HNMP:lle) virtsassa oli 90 µmol/l (n. 7 mg/g kreatiininia), matalimmat pitoisuudet olivat alle määritysrajan. Vuonna 2009 toteutetussa tutkimushankkeessa 5-HNMP:n pitoisuus virtsassa oli

graffitien poistajilla  $23 \pm 10 \mu\text{mol/l}$  (n. 2 mg/g krea.) ja parketin lakkaajilla  $42 \pm 32 \mu\text{mol/l}$  (n. 3 mg/g krea.) (TTL 2009).

REACH-asetuksen (1907/2006/EY) rajoituksen mukaan NMP:tä ( $\geq 0,3$  % pitoisuus) ei saa saattaa markkinoille 9.5.2020 jälkeen, ellei aineen/tuotteen kemikaaliturvallisuusraporttiin ja käyttöturvallisuustiedotteeseen ole sisällytetty työntekijöiden altistumista koskevaa DNEL-arvoa (vaikutukseton altistumistaso)  $14,4 \text{ mg/m}^3$  hengitysteitse ja  $4,8 \text{ mg/kg/vrk}$  ihon kautta. Valmistajien ja jatkokäyttäjien on toteutettava asianmukaiset riskinhallintatoimenpiteet ja tarjottava tarvittavat toimintaolosuhteet sen varmistamiseksi, että työntekijöiden altistuminen jää alle ko. DNEL-arvojen.

## Aineenvaihdunta

NMP imeytyy nopeasti hengitysteitse, ihon kautta ja ruuansulatuskanavan kautta (Ursin ym. 1995; Akesson ja Jonsson 1997; 2000; Akesson ja Paulsson 1997; Akrill ym. 2002; Jonsson and Akesson 2003; Akesson ym. 2004). Hengitetty NMP metaboloituu 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidoniksi (5-HNMP), edelleen N-metyylisukkiini-imidiksi (MSI) ja edelleen 2-hydroksi-N-metyylisukkiini-imidiksi (2-HNMP) (Jonsson ja Akesson 2003). Puoliintumisajat olivat NMP:lle 4 h, 5-HNMP:lle 6 h, MSI:lle 8 h ja 2-HNMP:lle 16 h. NMP ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan; suhteelliset osuudet virtsassa ovat NMP 2 %, 5-HNMP 60 %, MSI 0,1% ja 2-HNMP 37% (Akesson ja Paulsson 1997). 2-Pyrrolidoni on vähäisessä määrin muodostuva metaboliitti, jonka on arvioitu liittyvän NMP:llä eläinkokeissa havaittuihin lisääntymistoksisiin vaikutuksiin (Carnerup, Saillenfait ym. 2005; Carnerup, Spanne ym. 2005).

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

#### Akuutit vaikutukset

NMP:n akuuttimyrkyllisyydestä ihmisessä ei ole tietoja. Työntekijät ovat raportoineet lyhytaikaisessa altistuksessa ( $30 \text{ min}$ , n.  $3 \text{ mg/m}^3$ ) mietoa, pistävää hajua ja päänsärkyä (Beaulieu and Schmerber 1991). Muita tätä tukevia raportteja ei ole.

Vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa terveitä nuoria miehiä ( $n=15$ ) altistettiin NMP:lle 8 tunnin ajan pitoisuudessa  $10 \text{ mg/m}^3$ ,  $40 \text{ mg/m}^3$ ,  $80 \text{ mg/m}^3$  ja  $25\text{--}160 \text{ mg/m}^3$  (taustapitoisuus  $25 \text{ mg/m}^3$  sekä lyhyitä piikki-altistumisia pitoisuudessa  $\leq 160 \text{ mg/m}^3$ ) keskimääräisen fyysisen rasituksen yhteydessä (van Thriel ym. 2007). Tutkittavat

pystyivät haistamaan NMP:n, mutta tottuivat hajuun ensimmäisen 4 tunnin kuluessa. Ärsytysoireita mitattiin kyselyllä, rinomanometrisesti sekä silmäräpytysfrekvenssin ja hengitysfrekvenssin mittauksella. Ärsytysoireita ei havaittu.

Kun kuutta vapaaehtoista altistettiin NMP-pitoisuuksille 10, 25 tai 50 mg/m<sup>3</sup> 8 tunnin ajan, akustisella rinometrialla ei havaittu muutoksia nenäontelossa eikä spirometrialla keuhkotoiminnoissa (Akesson ja Paulsson 1997). Vapaaehtoisista kaksi tunnisti NMP:n hajunpitoisuudessa 50 mg/m<sup>3</sup>.

Elektroniikkateollisuuden työntekijät, jotka joutuivat käsittelemään lämmintä NMP:tä (80°C) ja altistuivat pitoisuudelle 280 mg/m<sup>3</sup>, kertoivat voimakkaasta silmä-ärsytyksestä ja päänsärystä (Beaulieu ja Schmerber 1991).

### **Toistuvan altistumisen vaikutukset**

Tukholman metrossa 8 tunnin työvuoroissa työskennelleillä graffitien poistajilla (n=38) havaittiin merkityksellisesti lisääntynyttä väsymystä, päänsärkyä ja oireita hengitysteissä, silmissä ja iholla (Langworth ym. 2001). Keskimääräinen 15 min aikapainotettu NMP-pitoisuus oli 4,7±6,2 mg/m<sup>3</sup> (vaihteluväli 0,01–25 mg/m<sup>3</sup>). Työntekijät altistuivat NMP:n lisäksi myös muille liuotainaineille (mm. glykolieetterit, ksyleeni).

NMP:n ihokosketuksen on raportoitu aiheuttaneen työntekijöissä ärsytysihottumaa sekä ihon turpoamista, paksuuntumista ja rakkuloitumista (Jungbauer ym. 2001, ICPS 2001). Herkistymistä NMP:lle ei ole havaittu.

### **Lisääntymistoksisuus**

23-vuotias laborantti altistui työssä NMP:lle 20 ensimmäisen raskausviikkonsa aikana, erityisesti NMP:n läikkymisen yhteydessä 16 viikolla. Hänellä oli huonovointisuutta, päänsärkyä ja pahoinvointia 4 päivää tapahtuman jälkeen, ja viikolla 25 havaittiin sikiön viivästynyttä kehitystä. Suhde pitoisuuksien ja vaikutusten välillä oli kuitenkin heikko. Kuollut sikiö syntyi viikolla 31. Äidin altistuksesta ei ole määrällistä tietoa, ja on mahdotonta päätellä oliko NMP-altistuminen syytekijä (Solomon ym. 1996; Bower 1997).

## Eläinkokeiden havainnot

### Akuutit vaikutukset

NMP:n akuuttimyrkyllisyys koe-eläimissä on vähäistä. LD50-arvo suun kautta annettuna rotassa, hiiressä, kanissa ja marsussa on 3500–7900 mg/kg ja ihon kautta rotassa ja kanissa 4000–10000 mg/kg. Suun kautta ja hengitysteitse annettuna vaikutukset ilmenivät limakalvoärsytyksenä, narkoosina ja epäspesifisinä myrkytysoireina. (Ansell ja Fowler 1988; IPCS 2001)

Kokeessa, jossa rottia altistettiin 100, 500 tai 1000 mg/m<sup>3</sup> pitoisuuksille NMP:tä (6 h/pv, 5 pv/vko, 4 vk), havaittiin kuolemantapauksia pitoisuudessa 1000 mg/m<sup>3</sup> (Lee ym. 1987). Unisuutta ja epäsäännöllistä hengitystä havaittiin kaikilla pitoisuuksilla. Vaikutus oli palautuva 30-45 min altistumisen päätyttyä pitoisuuksilla 100 ja 500 mg/m<sup>3</sup>.

Useissa kaneilla tehdyissä ihokokeissa NMP on osoittautunut vain lievästi ärsyttäväksi (Draize ym. 1944, Ansell ja Fowler 1988). Toisissa tutkimuksissa on raportoitu voimakkaita ihovaikutuksia (IPCS 2001). Herkistymistä NMP:lle ei ole havaittu.

NMP-annos kanin silmiin aiheutti merkittävää sidekalvoärsytystä, johon liittyi sarveiskalvon samentumaa, värikanalon ja sidekalvon tulehdusta (Draize ym. 1944). Vaikutukset olivat palautuvia 21 päivän seurannan aikana.

### Toistuvan altistumisen vaikutukset

Kokeessa, jossa rottia altistettiin hengitysteitse NMP:lle kahden, neljän tai 13 viikon ajan pitoisuudessa 10–10000 mg/m<sup>3</sup> (6 h/pv, 5 pv/vk), havaittiin nenä-ärsytystä pitoisuudessa  $\geq 1000$  mg/m<sup>3</sup> (BASF:n raportit; IPCS 2001). Kuolemantapauksia havaittiin  $\geq 7000$  mg/m<sup>3</sup> pitoisuuksissa naarasrottien ollessa koiraita herkempiä. Altistumisella  $\geq 3000$  mg/m<sup>3</sup> (13 viikkoa) ja  $\geq 4000$  mg/m<sup>3</sup> (>14 pv) havaittiin hengitystieärsytystä, kivesten painon alentumista ja sukusolupiteelisolujen vähentymistä, painon laskua, lievää maksamyrkyllisyyttä ja lieviä altistumiseen liittyviä verenkuvan muutoksia. NOAEL sekä naarailta että koirailta oli 500 mg/m<sup>3</sup>. Virtsan keltaista värimuutosta havaittiin pitoisuuksien ollessa  $\geq 100$  mg/m<sup>3</sup>; syynä tähän oli joko tunnistamaton värillinen aineenvaihduntatuote tai maksan toimintahäiriö.

2-vuotisessa hengitystiealtistuskokeessa rotilla (40 tai 400 mg/m<sup>3</sup>; 6 h/pv, 5 pv/vk) havaittiin lieviä tulehdusmuutoksia keuhkoissa sekä virtsan värimuutoksia pitoisuudessa 400 mg/m<sup>3</sup> (BASF:n raportit; IPCS 2001).

Toistuvan altistumisen kokeissa, joissa NMP:tä on annosteltu suun kautta rotille, ja hiirille, on havaittu altistumiseen liittyvää painon laskua, histologisia muutoksia maksassa, maksan ja munuaisten suhteellisen painon nousua, kivesten painon alentumista ja histologisia muutoksia kiveksissä (IPCS 2001).

### **Mutageenisuus ja karsinogeenisuus**

Bakteereilla tehdyissä kokeissa tai nisäkässolukokeissa ei ole havaittu mutageenisuutta. Hiivassa NMP:n on havaittu aiheuttava aneuploidiaa. Standardien mukaan tehdyissä *in vivo* -mutageenisuustesteissä ei ole havaittu mutageenisuutta. (IPCS 2001)

2-vuotisessa hengitystiealtistuskokeessa rotilla (40 tai 400 mg/m<sup>3</sup>; 6 h/pv, 5 pv/vk) ei havaittu lisääntyntä syöpäkasvainten esiintyvyyttä (BASF:n raportit; IPCS 2001).

### **Lisääntymistoksisuus**

#### ***Vaikutukset hedelmällisyyteen***

Toistuvan annoksen kokeissa (ks. edellä) NMP-altistuminen on liitetty kivesten alentuneeseen painoon ja histologisiin muutoksiin kuten sukusoluepiteelisolujen väheneemiseen kiveksissä. Fries työtovereineen (Fries ym. 1992) ei kuitenkaan havainnut muutoksia kiveksissä tai siittiöiden morfologiassa tai määrässä rotissa (n=24), joita altistettiin NMP-höyrylle annostasolla 618 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) 90 päivän ajan. Kahden sukupolven kokeessa ei havaittu vaikutuksia lisääntymiskykyyn (Solomon ym. 1995).

#### ***Vaikutukset jälkeläisten kehitykseen***

NMP:llä ei havaittu alkiotoksisia, sikiötoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia kun tiineitä rottia altistettiin annostasoilla 100 tai 360 mg/m<sup>3</sup> (tiineyspäivät 6–15; 6 h/pv) (Lee ym. 1987). Emotoksisuutta ei todettu.

Kokeessa, jossa tiineitä rottia altistettiin pitoisuudessa 680 mg/m<sup>3</sup> (tiineyspäivät 4–20; 6 h/pv), havaittiin kiinnittymistä edeltävää hävikkiä seurantaryhmään verrattuna, mutta ei merkittävää vaikutusta alkion kiinnittymisten määrään emoa kohti tai elävinä syntyneiden poikasten määrään (Frie ym. 1992, Hass ym. 1995). Kallon, kaulanikamien, rintalastan ja jalkapöydän tai varpaiden/sormen luiden viivästynyttä luutumista havaittiin. Kun kliinistä emotoksisuutta ei esiintynyt, epämuodostumat eivät lisääntyneet.

Kokeessa, jossa tiineitä rottia altistettiin NMP:lle pitoisuuksissa 125, 250 tai 500 mg/m<sup>3</sup> (tiineyspäivät 6–20, 6 h/pv), havaittiin korkeimmalla pitoisuudella (500 mg/m<sup>3</sup>) alentunutta sikiöiden painonkehitystä (Saillenfait ym. 2003). Myös emojen painon kehitys aleni altistumistasoilla  $\geq 250$  mg/m<sup>3</sup>. Haitallisia vaikutuksia alkion/sikiön elinkelpoisuuteen tai teratogeenisuutta ei havaittu missään ryhmässä.

Kahden sukupolven kokeessa, jossa rottia altistettiin NMP:lle annostasoilla 0, 41, 206 tai 478 mg/m<sup>3</sup> (6 h/pv, 7 pv/vk, 14 vk) (Solomon ym. 1995), havaittiin korkeimmalla annostasolla (478 mg/m<sup>3</sup>) painon kehityksen hidastumista F1-pennuissa ja lievää sikiötoksisuutta sekä vähentynyttä herkkyyttä melulle F2-pennuissa. Vaikutuksia raskauksien määriin, pentueiden määriin ja kokoihin, sikiökuolleisuuteen tai sikiöiden epämuodostumiin tai poikkeamiin ei havaittu.

Käyttäytymisteratologisessa tutkimuksessa, jossa tiineitä rottia altistettiin pitoisuudessa 622 mg/m<sup>3</sup> (tiineyspäivät 7–20, 6 h/pv), havaittiin satunnaisesti lisääntyntä latenssia Morriksen uimatestissä sekä tilastollisesti merkittävyysrajoilla ollutta huonontumista ehdollistumisessa (Hass ym. 1994). Pennuilla oli hieman alentunut ruumiinpaino ja lievää viivettä joissakin kehittymistä ilmaisevissa mittareissa ennen vieroitusta.

Kokeessa, jossa tiineitä kaneja altistettiin NMP:lle pitoisuudessa 200, 500 tai 1000 mg/m<sup>3</sup>, havaittiin lievää sikiötoksisuutta (lisääntynyt ylimääräisen kylkiluun lisääntyminen) korkeimmalla annostasolla (1000 mg/m<sup>3</sup>) (BASF:n raportit; IPCS 2001).

Kokeissa, joissa tiineitä rottia, hiiriä ja kaneja on altistettu NMP:lle ihon ja suun kautta on havaittu alentunutta sikiöiden painonkehitystä, sikiökuolleisuutta ja epämuodostumien lisääntymistä (mm. Becci ym. 1982; IPCS 2001).

## **NMP:n riskiarviointeja**

ECHA:n riskinarviointikomitea (RAC) on NMP:tä koskevassa REACH-rajoitusehdotuksessaan laskenut kehitystoksisiin vaikutuksiin perustuvan raja-arvon työperäiselle altistumiselle (ECHA 2014, 2016). Alkuperäisessä RAC:n kannanotossa (ECHA 2014) käytettiin lähtökohtana rotilla tehdyssä kehitystoksisuustutkimuksessa (Saillenfait ym. 2003) raportoitua suurinta haittavaikutuksia aiheuttamatonta pitoisuutta (NOAEC) 250 mg/m<sup>3</sup>. Myöhemmin RAC korjasi kannanottoaan ja otti lähtökohdaksi toisen kehitystoksisuustutkimuksen (Lee ym. 1987), jossa NOAEC oli 360 mg/m<sup>3</sup> (ECHA 2016). Käyttäen korjaus- ja arviointikertoimia kattamaan altistumisolosuhteisiin liittyvät eroavaisuudet (kerroin 2) sekä epävarmuudet liittyen toksikokineettisiin ja

-dynaamisiin eroihin rottien ja ihmisten sekä eri yksilöiden välillä (kertoimet 2,5 ja 5) päädyttiin molempien tutkimusten pohjalta lähellä toisiaan oleviin raja-arvoehdotuksiin  $10 \text{ mg/m}^3$  ja  $14 \text{ mg/m}^3$  (ECHA 2016).

EU:n tieteellinen työhygieenisiä raja-arvoehdotuksia valmisteleva komitea (SCOEL) esitti vuonna 2016 NMP:n työhygieeniseksi ohjeraja-arvoksi  $40 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm) kahdeksan tunnin altistumisessa ja  $80 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) lyhytaikaisessa (15 min) altistumisessa (SCOEL 2016). Raja-arvoehdotuksessa huomioitiin vapaaehtoisilla tehdyn 8 tunnin altistuskokeen NOAEC-pitoisuus  $80 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) (van Thriel ym. 2007) sekä kehitystoksisuustutkimuksissa rotilla raportoidut NOAEC-pitoisuudet  $206 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) (Solomon ym. 1995) ja  $250 \text{ mg/m}^3$  (60 ppm) (Sailleinfait ym. 2003). SCOEL perusteli alhaista turvamarginaalia raja-arvoehdotuksen ja eläinkokeiden NOAEC-arvojen välillä eläinkokeissa havaittujen vaikutusten lievyydellä ja palautuvuudella sekä fysiologiaan perustuvalla farmakokineettisellä mallinnuksella tehtyyn arvioon (Poet ym. 2010), jonka mukaan samalla NMP:n ilmapitoisuudella aineen pitoisuus veressä on rotilla korkeampi kuin ihmisellä (SCOEL 2016).

## HTP-arvon perusteet

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää NMP:n HTP-arvoksi  $14 \text{ mg/m}^3$  (3,5 ppm) (8 tunnin vertailuaika), joka vastaa NMP:n REACH-rajoituksen mukaista DNEL-arvoa. Ehdotettu HTP-arvo suojaa työntekijöitä NMP:n eläinkokeissa havaituilta kehitystoksisilta vaikutuksilta sekä muilta terveysvaikutuksilta.

Koska vapaaehtoisilla tehdyissä kokeissa ei havaittu ärsytysvaikutuksia tai muita vaikutuksia altistumistasolla  $80 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm) (8h) tai  $160 \text{ mg/m}^3$  (40 ppm) piikkialtistumisissa, esitetään NMP:lle lyhytaikaisen altistumisen (15 min) HTP-arvoksi  $80 \text{ mg/m}^3$  (20 ppm). NMP:n ihoimeytymisen vuoksi aineelle esitetään asetettavaksi huomautus ”iho”.



## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja N-metyyli-pyrrolidonille:

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huom.
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Suomi	2007	10	40	20	80	iho
Ruotsi	2015	10	40	20	80	iho
Tanska	2000	5	20	10	40	
Ranska	2012	10	40	20	80	iho
Hollanti	2011	10	40	20	80	iho
Saksa (DFG)	1994	20	82	40	164	iho
Englanti		10	40	20	80	iho
EU (IOELV)	2009	10	40	20	80	iho
EU (DNEL)	2018		14,4			
Ehdotus, Suomi	2020	3,5	14	20	80	iho

\* Raja-arvon asettamisvuosi (jos tiedossa).

## Biologisten näytteiden ohjeraja-arvon perusteet

NMP imeytyy helposti ihon kautta ja ihoaltistuminen voi lisätä huomattavasti sisäistä NMP-annosta. 5-Hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidoni (5-HNMP) ja 2-hydroksi-N-metyylisukkiini-imidi (2-HMSI) ovat NMP:n tärkeimpiä virtsan metaboliitteja. Itse NMP poistuu elimistöstä nopeasti ja erittyy vain hyvin pieniä määriä virtsaan, joten se ei ole suositeltu biomarkkeri. 5-HNMP:n biologinen puoliintumisaika hengitysaltistuksen jälkeen on 6–8 tuntia ja 2-HMSI:n 16–28 tuntia (SCOEL, 2016). 5-HNMP on tällä hetkellä useimmiten Euroopassa käytetty biomarkkeri NMP:lle. Jos huomattava ihoaltistus on odotettavissa, 2-HMSI voi kuitenkin olla parempi merkkiaine kuin 5-HNMP, koska puoliintumisaika on pidempi.

Paras mahdollinen näytteenottoaika 5-HNMP:lle on 2–4 tuntia työvuoron jälkeen ja pidemmän puoliintumisajan metaboliitille 2-HMSI:lle näytteenottoaika on 16 tuntia altistumisen jälkeen (aamulla kahdeksan tunnin työvuoron jälkeen). 2-HMSI:n pidemmän puoliintumisajan vuoksi työviikon aikana voi esiintyä kertymistä. Tämä voi aiheuttaa korkeampia tasoja työviikon lopussa verrattuna työviikon toisena aamuna otettuihin näytteisiin.

Saksalainen tutkimusryhmä (Ulrich ym. 2018) määrittä NMP:n metaboliittien taustapitoisuuksia 20–30 vuotiailla opiskelijoilla. Vuonna 2014 tehdyissä mittauksissa 95-persentiili tässä työssään altistumattomassa populaatiossa oli 5-HNMP:lle 202 µg/g krea ja 2-HMSI:lle 131 µg/g krea. Tämän perusteella voidaan asettaa työssään altistumattoman väestön viiterajaksi 5-HNMP:lle 0,2 mg/g krea ja 2-HMSI:lle 0,13 mg/g krea. Tämän tason ylittävät pitoisuudet viittaavat työperäiseen altistumiseen.

NMP:n ilma ja virtsapitoisuuksien välisestä korrelaatiosta on luotettavaa tutkimusnäyttöä vapaaehtoisilla tehdyistä tutkimuksista. Bader ym. (2007) altistivat vapaaehtoisia simuloituissa työpaikkaolosuhteissa 10, 40, 72 and 80 mg/m<sup>3</sup> NMP-pitoisuuksille ja mittasivat virtsan 5-HNMP- ja 2-HMSI-pitoisuudet. Näiden tutkimusten perusteella he laskivat, että 40 mg/m<sup>3</sup> vastaa virtsan 5-HNMP-pitoisuutta 57 mg/g krea levossa ja 81 mg/g krea kohtuullisessa työkuormituksessa ja 2-HMSI-pitoisuutta 19 mg/g krea levossa ja 21 mg/g krea työkuormituksessa. Tutkimuksen perusteella voidaan myös laskea ehdotettua HTP-arvoa 14 mg/m<sup>3</sup> virtsametaboliittien pitoisuudet (Bader ym. 2007; ECHA 2019):

5-HNMP: 25 mg/g kreatiniinia (työvuoron jälkeinen näyte)

2-HMSI: 8 mg/g kreatiniinia (seuraavan aamun näyte)

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää NMP:n biologisten näytteiden ohjeraja-arvoiksi virtsan 5-HNMP-pitoisuutta 25 mg/g kreatiniinia (työvuoron jälkeinen näyte) ja virtsan 2-HMSI-pitoisuutta 8 mg/g kreatiniinia (seuraavan aamun näyte). Ehdotetut ohjearvot vastaavat NMP:n REACH-rajoitusta koskevassa oppaassa esitettyjä vertailupitoisuuksia (ECHA 2019).

Esitetyt biologisten näytteiden ohjeraja-arvot koskevat työntekijän kokonaisaltistusta (hengitysteitse ja/tai ihon kautta). Jos ihon suojauksessa on puutteita, voivat metaboliittien pitoisuudet virtsassa nousta, vaikka NMP:n ilmapitoisuudet olisivat pieniä.

## Viitteet

- Akesson, B. and B. A. Jonsson (1997). "Major metabolic pathway for N-methyl-2-pyrrolidone in humans." *Drug Metab Dispos* 25(2): 267-9.
- Akesson, B. and B. A. Jonsson (2000). "Biological monitoring of N-methyl-2-pyrrolidone using 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone in plasma and urine as the biomarker." *Scand J Work Environ Health* 26(3): 213-8.
- Akesson, B. and K. Paulsson (1997). "Experimental exposure of male volunteers to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine." *Occup Environ Med* 54(4): 236-40.
- Akesson, B., M. A. Carnerup, et al. (2004). "Evaluation of exposure biomarkers from percutaneous absorption of N-methyl-2-pyrrolidone." *Scand J Work Environ Health* 30(4): 306-12.
- Akrill, P., J. Cocker, et al. (2002). "Dermal exposure to aqueous solutions of N-methyl pyrrolidone." *Toxicol Lett* 134(1-3): 265-9.
- Ansell, J. M. and J. A. Fowler (1988). "The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected N-alkyl-2-pyrrolidones." *Food Chem Toxicol* 26(5): 475-9.
- Anundi, H., M. L. Lind, et al. (1993). "High exposures to organic solvents among graffiti removers." *Int Arch Occup Environ Health* 65(4): 247-51.
- Anundi, H., S. Langworth, et al. (2000). "Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal." *Int Arch Occup Environ Health* 73(8): 561-9.
- Bader M., Wrbitzky R., Blaszkewicz M., Schäper M., van Thriel C. (2008). Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase. *Arch. Toxicol.* 82, 13-20.
- Bader, M., Wrbitzky, R., Blaszkewicz, M., van Thriel, C. (2007). Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of N -methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Arch.Toxicol.* 81(5), 335-346.
- Beaulieu, H. J. and K. R. Schmerber (1991). "M-pyrol (NMP) use in the microelectronics industry." *Appl Occup Environ Hyg* 6: 874-880.
- Becci, P. J., M. J. Knickerbocker, et al. (1982). "Teratogenicity study of N-methylpyrrolidone after dermal application to Sprague-Dawley rats." *Fundam Appl Toxicol* 2(2): 73-6.
- Bower, D. B. (1997). "Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2 pyrrolidone." *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 39(5): 393-393.

Carnerup, M. A., A. M. Saillenfait, et al. (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(9): 1441-7.

Carnerup, M. A., M. Spanne, et al. (2005). "Levels of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and its metabolites in plasma and urine from volunteers after experimental exposure to NMP in dry and humid air." *Toxicol Lett*.

Draize, J. H., G. Woodward, et al. (1944). "Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes." *J Pharmacol Exp Therapeut* 82(377-390).

ECHA (2014) Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on 1-Methyl-2-pyrrolidone.

ECHA (2016) ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) Joint Opinion to resolve differences in scientific opinion as regards exposure levels for N-Methyl-2-Pyrrolidone.

ECHA (2019) REACH-asetuksen rajoituksen 71 noudattaminen, NMP:n (1-metyyli-2pyrrolidonin) käyttö-opas.

Hass, U., S. P. Lund, et al. (1994). "Effects of prenatal exposure to N-methylpyrrolidone on postnatal development and behavior in rats." *Neurotoxicol Teratol* 16(3): 241-9.

IPCS (2001). "Concise International Chemical Assessment Document No. 35, N-Methyl-2-Pyrrolidone. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC), World Health Organization, Geneva."

Jonsson, B. A. and B. Akesson (2003). "Human experimental exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): toxicokinetics of NMP, 5-hydroxy- N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylsuccinimide and 2-hydroxy- N-methylsuccinimide (2-HMSI), and biological monitoring using 2-HMSI as a biomarker." *Int Arch Occup Environ Health* 76(4): 267-74.

Jungbauer, F. H., P. J. Coenraads, et al. (2001). "Toxic hygroscopic contact reaction to N-methyl-2-pyrrolidone." *Contact Dermatitis* 45(5): 303-4.

Langworth, S., H. Anundi, et al. (2001). "Acute health effects common during graffiti removal." *Int Arch Occup Environ Health* 74(3): 213-8.

Lee, K. P., N. C. Chromey, et al. (1987). "Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic, and two-year inhalation studies." *Fundam Appl Toxicol* 9(2): 222-35.

Poet, T.S., Kirman, C.R., Bader, M., et al. (2010). Quantitative risk analysis for N-methyl pyrrolidone using physiologically based pharmacokinetic and benchmark dose modelling. *Toxicol Sci* 113: 468-482.

Saillenfait, A. M., F. Gallissot, et al. (2003). "Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone in rats following inhalation exposure." *Food Chem Toxicol* 41(4): 583-8.

SCOEL (2016). Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-methylpyrrolidone: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits; 2016

Solomon, G. M., E. P. Morse, et al. (1996). "Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of the literature." *J Occup Environ Med* 38(7): 705-13.

Solomon, H. M., B. A. Burgess, et al. (1995). "1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat." *Drug Chem Toxicol* 18(4): 271-93.

TTL (2009). N-Metyyli-2-pyrrolidoni (NMP) -altistuminen Suomessa ja sen biomonitorointi. Työterveyslaitos, Helsinki.

Ulrich, N., Bury, D., Koch, H.M., Rütther, M., Weber, T., Käfferlein, H.-U., Weiss, T., Brüning, T., Kolossa-Gehring, M. (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, 1073-1082.

Ursin, C., C. M. Hansen, et al. (1995). "Permeability of commercial solvents through living human skin." *Am Ind Hyg Assoc J* 56(7): 651-60.

Van Thriel, C., Blaszkewicz, M., Schäper, M., Juran, S.A., Kleinbeck, S., Kiesswetter, E., Wrbitzky, R., Stache, J., Golka, K., Bader, M. (2007). Chemosensory effects during acute exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Toxicol. Lett.* 175, 44-56.