

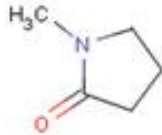
Esitys N-metyylipyrrolidonin HTP-arvoiksi

Yksilöinti ja ominaisuudet

N-Metyylipyrrolidoni, NMP

CAS-nro	872-50-4
Indeksinumero	212-828-1
EY-nro	606-021-00-7

Rakennekaava



Kaava	C ₅ H ₉ NO
	NMP
Synonyymit	1-Metyyli-2-pyrrolidoni 1-Metyyli-2-pyrrolidinoni
Molekyyli massa	99,13
Muuntokerroin	4,12 mg/m ³ = 1 ppm; 20°C, 101 kPa)
Tiheys	1026 kg/m ³
Sulamispiste	- 24°C
Kiehumispiste	202,2°C
Höyrynpaine	0.39 hPa (20°C) j 0.45 hPa (25°C)
Syttymispiste	270°C
Varoitusmerkki	
Luokitus*	Xi; R36/38
R-lauseet	36/38
S-lauseet	(2) 41

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

*EU:ssa on esitetty NMP:lle uutta luokitusta: T, Repr Cat 2: R61- Xi; R36/37/38

Esintyminen ja käyttö

NMP:llä on monenlaista käyttöä liuottimena maaleissa, petrokemiallisessa teollisuudessa, maalinpoistossa ja puhdistusaineissa elektroniikkateollisuudessa, töhryjen (graffiti) poistossa ja kloorattujen liuottimien korvaajana. Sitä käytetään myös lääkeaine-, polymeeri- ja kemianteollisuuden intermediaattina, liuottimena kasvinsuojeluaineissa ja biosideissa sekä myös pigmenttien, värien ja musteiden liuottimena.

NMP:tä käytetään myös paikallisesti annosteltavien lääkeaineiden imeytymisen tehostamiseen ja apuaineena kosmetiikassa.

NMP:tä on laajalti käytetty kloorattujen liuottimien korvaamiseen, esim. dikloorimetaanin sijasta maalinpoistoaineissa.

Altistuminen

Töhryjen poistossa on mitattu pitoisuuksia, jotka ovat olleet jopa 10 mg/m^3 (Anundi, Lind et al. 1993; Anundi, Langworth et al. 2000). Mikroelektronikkateollisuuden pitoisuudet ovat olleet yleensä alle 6 mg/m^3 , mutta tietyssä käyttötilanteissa, joissa lämpötila on ollut 80°C ovat pitoisuudet olleet jopa 280 mg/m^3 (Beaulieu and Schmerber 1984). Maalinpoistossa on mitattu hengitysvyöhykkeellä pitoisuuksia 280 mg/m^3 saakka (Akesson and Jonsson 2000).

Merkittävä ihoteitse altistuminen työtilanteissa on myös todennäköistä tehokkaasta iholäpäisevyydestä johtuen. Kirjallisuudessa on tietoja ihokontaminaation aiheuttamista haitallisista vaikutuksista, mutta näissä tapauksissa hengitystiealtistumisen osuutta ei voida sulkea pois (DFG, 1998).

Terveysvaikutukset

N-Metyylipyrrolidonin imeytyy nopeasti niin hengitysteitse, ihon kuin ruuansulatuskanavan kautta (Ursin, Hansen et al. 1995; Akesson and Jonsson 1997; Akesson and Paulsson 1997; Akesson and Jonsson 2000; Akrill, Cocker et al. 2002; Jonsson and Akesson 2003; Akesson, Carnerup et al. 2004). Vapaaehtoisten hengitystiealtistus (8 h; 10, 25 ja 50 mg/m^3) osoitti NMP:n nopean imeytymisen jälkeen metaboloituvan 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidoniksi (5-HNMP), joka sitten edelleen metaboloituu N-metyylisukkiini-imidiksi (MSI) ja siitä edelleen 2-hydroksi-N-metyylisukkiini-imidiksi (Jonsson and Akesson 2003). Puoliintumisajat olivat NMP:lle 4 h, 5-HNMP:lle 6 h, MSI:lle 8 h ja 2-HNMP:lle 16 h. Virtsaan erittyi 100 % annoksesta ja NMP:n ja sen metaboliittien suhteelliset osuudet olivat NMP - 2 %, 5-HNMP - 60 %, MSI -0,1% ja HMSI - 37% (Akesson and Paulsson 1997). Carnerup työtovereineen (Carnerup, Saillenfait et al. 2005; Carnerup, Spanne et al. 2005) on äskettäin osoittaneet 2-pyrrolidonin olevan vähäinen metaboliitti sekä ihmisessä että rotassa. Yhdisteen on raportoitu olevan mahdollisesti vastuussa niistä lisääntymisriskeistä, joita on havaittu NMP:n eläinkokeissa osoittautunut lisääntymistoksiseksi (Carnerup, Saillenfait et al. 2005; Carnerup, Spanne et al. 2005).

Tieto ihmisistä

Akuuttimyrkyllisyydestä ihmisessä ei ole tietoja.

Työntekijät on ilmoitettu kokeneen jo lyhytaikaisessa altistuksessa (30 min, 0,7 ppm) mietoa, pistävää hajua ja "kroonista" päänsärkyä (Beaulieu and Schmerber 1984). Muita tätä tukevia raportteja ei ole.

NMP on aiheuttanut ihoärsytystä ja kosketusihottumaa 10/12 työntekijässä jotka altistuivat NMP:lle 2 vuorokautta 8 tuntia päivässä. (Akesson and Jonsson 2000) havaitsivat ihon punotusta, turpoamista paksuuntumista ja rakkuloitumista työntekijöissä, jotka olivat tekemisissä NMP:n kanssa maalinpoistossa. Ärsytysihottumaa havaittiin NMP-altistuksen jälkeen työntekijöissä - tämän katsottiin johtuvan liuottimen nestettä imevästä vaikutuksesta sarveiskalvolla (Jungbauer, Coenraads et al. 2001).

Herkistymistä NMP:lle ei ihmisessä ole havaittu.

Kun kuutta vapaaehtoista altistettiin NMP-pitoisuuksille 10, 25 tai 50 mg/m^3 8 tunnin ajan, akustisella rhinometrialla ei havaittu muutoksia nenäontelossa eikä keuhkotoiminnoissa spirometrialla (Akesson and Paulsson 1997). Vapaaehtoisista kaksi tunnisti NMP:n hajunpitoisuudessa 50 mg/m^3 . Elektronikkateollisuuden työntekijät, jotka joutuivat käsittelemään lämmintä NMP:tä (80°C) altituivat pitoisuudelle 280 mg/m^3 , kertoivat voimakkaasta silmä-ärsytyksestä ja päänsärystä (Beaulieu and Schmerber 1984).

Kun tutkittiin 38 graffitien poistajaa, jotka työskentelivät Tukholman metrossa 8 tunnin työvuoroissa, havaittiin merkityksellisesti lisääntynyttä väsymystä, päänsärkyä ja oireita hengitysteissä, silmissä ja iholla kuin altistumattomissa (Langworth, Anundi et al. 2001). Pitoisuudet olivat alle 20 % Ruotsin silloisen työhygieenisen raja-arvon (20 ppm , 200 mg/m^3), mutta lyhytaikaiset altistumiset ajoittain ylittivät 15 min keskiarvotusajan

rajan. Keskimääräinen 15 min aikapainotettu NMP-pitoisuus oli $4,71 \pm 6,17 \text{ mg/m}^3$ (vaihteluväli 0,01-24,61 mg/m^3).

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, Morse et al. 1996; Bower 1997).

Eläinkokeet

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

Useissa kaneilla tehdyissä ihokokeissa NMP on osoittautunut vain lievästi ärsyttäväksi (Draize ym. 1944, Ansell ja Fowler 1988). Toisen lähteen mukaan taas on havaittu voimakasta punoitusta ja hilseilyä kanikokeissa (IPCS 2001) Toistuvan 450 mg/kg päivittäisen ihoannon jälkeen kaneilla oli kivuliasta, vakavaa verenvuotoa ja ruvenmuodostusta neljän annoksen jälkeen kun annos oli 150 mg/kg/pv vaikutus oli huomaamattomampi. Kun laimentamatonta NMP:tä annettiin päivittäin annoksilla jotka ylsivät 1645 mg/kg/pv, aiheutui vahingoittumattomalla tai hankautuneella kanin iholla vain lievää ärsytystä (GAF 1990).

0,1 ml:n NMP-annos kanin silmiin aiheutti merkittävää sidekalvoärsytystä johon liittyi sarveiskalvon samentumaa, värikalvon ja sidekalvon tulehdusta (Draize, Woodward et al. 1944). Vaikutukset olivat palautuvia 21 päivän seurannan aikana. Kohtalaisesta keskinkertaiseen ärsytykseen on päädytty muissakin kokeissa.

Herkistymistä NMP:lle ei eläinkokeissa ole havaittu.

Useita subakuutteja, subkroonisia ja kroonisia hengitystiealtistuskokeita rotilla on tehty käyttäen NMP:tä joko aerosolina tai höyrynä. Näistä luotettavimpina on pidetty Leen työtovereineen (Lee, Chromey et al. 1987) ja BASF:n (siteerattu (IPCS 2001)) on tekemiä NOAEL:n arvioimiseen. Leen ym. kokeissa rottia altistettiin 100, 500 tai 1000 mg/m^3 pitoisuuksille NMP:tä. Liuotin oli ilmassa pääasiassa aerosolina (>95 % alle 10 μm :n pisaroina). Kuolemantapauksia havaittiin pitoisuudessa 1000 mg/m^3 - tähän liittyi luuytimen vajaakehitystä ja lymfaattisten kudosten (kateenkorvan, pernan ja imurauhasten) toksisuutta.

Altistukseen liittyviä histopatologisia muutoksia ei havaittu.

Unisuutta, ja epäsäännöllistä hengitystä havaittiin kaikilla pitoisuuksilla, ja tämä vaikutus oli palautuva 30-45 min altistuksesta pitoisuuksilla 100 ja 500 mg/m^3 .

Nenä-ärsytystä havaittiin rotissa pitoisuudessa 1000 mg/m^3 ja sen yläpuolella kun pitoisuuksilla 10 - 10000 mg/m^3 6 h/pv, 5 pv/vk 2, 4 tai 13 viikkoa (BASF:n raportit, joita PCS on siteerannut). Kuolemantapauksia havaittiin 7000 mg/m^3 ja sitä suuremmissa pitoisuuksissa naarasrottien ollessa koiraita herkempiä. Altistukset, joissa pitoisuus oli 3000 mg/m^3 13 viikkoa tai 4000 mg/m^3 tai yli 14 pv, aiheuttivat hengitysteiden ja keuhkojen ärsytystä, kivesten painon alentumista johon liittyi histopatologisia muutoksia (sukusoluepiteelisolujen vähentymistä) ja näyttöä lievistä systeemisestä toksisuudesta (painon laskua, lievää maksamyrkyllisyyttä ja altistukseen liittyviä verimuutoksia).. NOAEL sekä naarailta että koirailta oli 500 mg/m^3 . Virtsan keltaista värimuutosta havaittiin pitoisuuksien ollessa 100 mg/m^3 tai sen yli - syynä tähän oli joko tunnistamaton värillinen

aineenvaihduntatuote tai maksan toimintahäiriö. Toksisten vaikutusten havaittiin olevan merkittävämpiä kun aerosolihiukkaset olivat tavallista suurempia tai suhteellisen kosteuden suurempi.

Rottien altistaminen MNP-höyrylle pitoisuudessa 1750 mg/m³ 6 h/pv, 5 pv/vk kuuden viikon ajan aikaansai nenäkäytävien lievää ärsytystä, kun taas toistuva altistaminen 6600 mg/m³:n pitoisuudelle oli tappavaa hiirille, muttei rotille, marsuille kaneille eikä kissoille (BASF, siteeraus (IPCS 2001).

2-vuotisessa hengitystiealtistuskokeessa CD-1 -rotia (120 kumpaakin sukupuolta altistustasoa kohti) MNP-höyrypitoisuudet olivat 0, 40 tai 400 mg/m³, 6 h/pv, 5 pv/vk. Kymmenen rottia kumpaakin sukupuolta tapettiin hematologisia ja veri- sekä virtsakokeita varten 3, 6, 12 ja 18 kuukauden altistuksen jälkeen. Loput tapettiin 24 kuukauden altistuksen jälkeen. Lievää keuhkojen tulehtumista havaittiin suurimmalla (400 mg/m³) pitoisuudella. Koirasrotissa, joita oli altistettu 18 kk pitoisuudessa 400 mg/m³, havaittiin vähäistä painon laskua korkeampi hematokriitti ja korkeammat seerumin alkaalisen fosfataasin pitoisuudet kuin vertailuryhmässä. Vastaavia eroja ei nähty 24 kk:n altistuksen jälkeen. 400 mg/m³ altistetut koirasrotat erittivät vertailurottia suurempia määriä virtsaa ja sekä koiraat että naaraat tummankeltaista virtsaa.

Suun kautta annetun toistuvan altistuksen kokeita on tehty rotilla, hiirillä, marsuilla, koirilla ja kissoilla. Näistä kokeista BASF:n (IPCS:n siteeraama) ja Malekin työtovereineen (Malek, Malley et al. 1997), ovat riittävän hyvin raportoituja.

28 pv:n rottakokeessa annosteltiin MNP ruokatorveen annoksin 0, 257, 514, 1028 tai 2060 mg/kg 5 pv/vk (BASF; IPCS:n siteeraama). Annosriippuvaisiin muutoksiin kuuluivat vapina, rauhattomuus, poimuuntunut turkki, painon lasku ja maksan ja munuaisten suhteellisten painojen nousu. Suhteelliset ja absoluuttiset kivetten painot olivat laskeneet annostasolla 2060 mg/kg, tähän liittyi kivetten histologisia muutoksia. NOAEL oli 514 mg/kg (BASF 1978b, sit IPCS).

Rottien ruokintakokeessa (Malek 1997, Malley ym 1999, Malley 2001) annostasot olivat 30 000 mg/kg 28 pv, 18 000 mg/kg 90 pv ja 15 000 mg/kg 2 vuotta. Rauhoittavaa vaikutusta ja yhtäpitävää ruumiinpainon laskua ja painon nousun hidastumista havaittiin suurimmilla annoksilla - tähän liittyi ruuankulutuksen lasku. Maksan sentrilobulaarista liikkakasvua, johon liittyi maksan painonnousua, havaittiin korkeimman annostason naarailla 90 pv:n kokeessa. Munuaisten painonnousuun ei kummallakaan sukupuolella liittynyt histopatologisia muutoksia. Suurimmalla annostasolla 2 vuoden kokeessa koirasrotissa havaittiin merkittävästi lisääntyntä etenevää nefropatiaa. Johon liittyi eloonjäämisen laskua. Lisäksi havaittiin suurimman annostason koirilla lisääntyntä umpisuolen monivaltimotulehdusta, imusolmukkeen ja kiveksen suolilievetulehdusta, ja pigmentoituneiden makrofaagien kerääntymistä pernaan. Koirasrotilla pääasiainen kohde-elin oli maksa, mutta myös kivetten degeneraatio ja surkastuminen olivat merkittäviä muutoksia. Suurimman annostason naaraat havaittiin suolilieveimusolmukkeiden imukuduskatoa sekä pigmentoituneiden makrofaagien kerääntymistä pernaan 2-vuotiskokeessa. Vaikka muutokset olivat annosvasteisia, mitkään eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

90 pv:n kokeessa NOEAL oli 3000 mg/kg ravintoa (vastaten 169 mg/kg painoa koirilla ja 283 mg/kg naarailla). Kahden vuoden kokeessa NOEAL 5000 mg/kg ravintoa (vastaten koirilla 207 mg/kg painoa ja naarailla 283 mg/kg) (Malley, Kennedy et al. 1999; Malley, Kennedy et al. 2001).

28 pv:n, 90 pv:n ja 18 kk:n hiirikokeissa (Malek, Malley et al. 1997; Malley, Kennedy et al. 1999; Malley, Kennedy et al. 2001) altistusten vaikutuksen ruumiinpainoon ja ravinnon kulutukseen olivat vähäisempiä kuin rotissa. Sentrilobulaarista surkastumista johon liittyi maksan painon lisääntyminen nähtiin B6C3F1 -koiras ja naarasrotissa joille oli annettu NMP:tä ravinnossa 7500 mg/kg 90 päivää tai 2 vuotta (vastaa 1931 mg/kg ruumiinpainoa) ja 1200 mg/kg ravintoa koiraille 2 vuotta. Histologisia muutoksia löydettiin 28 päivän kokeissa hiiristä jotka olivat saaneet NMP:tä 2030 mg/kg ravintoa. NOEL 90 päivän kokeessa koirilla oli 1000 mg/kg ravintoa (277 mg/kg ruumiinpainoa) ja 18 kk:n kokeessa 600 mg/kg ravintoa (89 mg/kg ruumiinpainoa) ja naarailla 1200 mg/kg ravintoa (115 mg/kg ruumiinpainoa) (Malley, Kennedy et al. 1999; Malley, Kennedy et al. 2001).

Mutageenisuus *in vitro*

Bakteereilla tehdyissä kokeissa ei ole havaittu mutageenisuutta metabolisella aktivaatiolla tai ilman sitä. Mutageenisuutta ei ole myöskään havaittu nisäkässolukokeissa. Hiivassa NMP:n on havaittu aiheuttava aneuploidiaa.

Mutageenisuus *in vivo*

Standardien mukaan tehdyissä *in vivo* -mutageenisuustesteissä ei ole havaittu mutageenisuutta

Karsinogeenisuus

2-vuotiskokeessa, jossa 120 rottaa kumpaakin sukupuolta annostasoa kohti altistettiin hengitysteitse NMP:lle annostasoilla 0, 40, tai 400 mg/kg 6 h/pv, 5 pv/vk, ei havaittu ryhmien välillä eroja sairastuvuudessa tai kuolleisuudessa eikä näyttöä karsinogeenisuudesta.

Hiirillä ja rotilla tehdyssä kokeessa ei havaittu rotissa karsinogeenisuutta ravinnon annostasoilla 15 000 mg/kg ja sen alle. Koirashiirissä, jotka saivat 7200 mg/kg ravinnossa (vastaten 10089 mg/kg ruumiinpainoa).

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyys

Toistuvan annon toksisuus (kts. edellä) on osoittanut suurten NMP-annosten liittyvän kivesten laskeneeseen painoon ja histologisiin muutoksiin kuten sukusoluepiteelisolujen vähenemiseen. NMP:n toksikokineettisissä kokeissa radioaktiivisella NMP:llä havaittiin suurimmat radioaktiivisuudet kiveksissä, maksassa, sapessa sekä ohutsuolessa, munuaisissa ja mahalaukussa. Annoksesta 0,9 % havaittiin kiveksissä (Wells and Digenis 1988).

Fries työtovereineen (Fries ym. 1992) ei toisaalta havainnut muutoksia kiveksissä eikä siittiöiden morfologiassa tai määrässä 24 Wistar -rotassa, jotka oli altistettu NMP-höyrylle annostasolla 618 mg/m³ (150 ppm) 90 päivänä. Solomonin ja työtovereiden kahden sukupolven kokeessa ei havaittu vaikutuksia lisääntymiskykyyn (Solomon, Burgess et al. 1995).

Monen sukupolven kokeet

NMP ylittää istukkaesteen saavuttaen tasapainopitoisuuden äidin ja sikiön verenkiertojen välillä (Ravn-Jonsen, Edelflors et al. 1992).

Kahden sukupolven lisääntymiskokeessa (10 koirasta ja 20 naarasta annostasoa kohti) rotat altistettiin Annostasoille 0, 41, 206 tai 478 mg/m³ NMP-höyrylle (suhteellinen kosteus 40-60 %) 6 h/pv, 7 pv/vk, vähintään 14 viikon ajan (Solomon, Burgess et al. 1995). Painon kehityksen väheneminen havaittiin F₁-pennuissa joiden vanhempia oli altistettu 478 mg/m³:ssä ja lievää sikiötoksisuutta sekä vähentynyttä herkkyyttä melulle F₂-pennuissa.

Monen sukupolven kokeessa, jossa rotat altistettiin ravinnon kautta NMP:lle altistustasoilla 50, 160 tai 500 mg/kg ruumiinpainoa, suurin annostaso aiheutti kuolleina syntyneiden määrän lisääntymistä, alentunutta vanhempien ruumin painoa ja ruuan kulutusta, hieman alentunutta koiraiden ja naaraiden hedelmällisyyttä (Exxon 1991 siteerattu (IPCS 2001)). Samalla havaittiin eloonjäämisen vähentymistä ja kasvun hidastumista F₁-polvessa ja kivesten paino oli alentunut koiraspennuissa. Annostasoilla 50 ja 160 mg/kg ruumiinpainoa mitään vaikutuksia ei todettu.

Vaikutukset jälkeläisten kehitykseen

NMP: vaikutuksia jälkeläisten kehittymiseen on tutkittu joukossa kokeita, jotka täyttävä nykyiset testausvaatimukset altistamalla eläimiä hengitysteitse, suun kautta ja ihon kautta.

Hengitystiealtistukset

NMP:llä ei havaittu alkiotoksisia, sikiötoksisia tai teratogeenisiä kun tiineitä rottia altistettiin annostasolla 0, 100, tai 360 mg/m³ 6 h/pv, päivinä 6-15 tiineyden aikana (Lee, Chromey et al. 1987). Emotoksisuutta ei todettu. Tiineiden rottien altistaminen 680 mg/m³:ssa 6 h/pv 4-20. tiineyspäivinä aiheutti kiinnittymistä edeltävää hävikkiä seurantaryhmään verrattuna, mutta merkittävää vaikutusta alkion kiinnittymisten määrään emoa kohti tai elävinä syntyneisiin ei nähty (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. Solomon ym (Solomon, Burgess et al. 1995) tekivät kehitystoksisuuskokeen osana aikaisemmin mainittua monen sukupolven lisääntymistoksisuuskoetta. Mitään vaikutuksia raskauksien lukuisuuteen, elokelpoisten pentueiden määrään, keltarauhasiin kiinnittymisiin, sikiökuolleisuuteen, resorptioihin, pentueen kokoihin sikiöiden epämuodostumiin tai poikkeamiin ei raportoitu vaikkakin keskimääräinen sikiöiden paino oli lievästi alentunut. Saillenfaitin ym. kokeessa (Saillenfait, Gallissot et al. 2003) tiineitä rottia altistettiin NMP-höyrylle pitoisuuksissa 0,30, 60 ja 120 ppm (0, 125, 250 tai 500 mg/m³) 6 h/pv tiineyden 6-20. päivinä. 120 ppm:n ryhmässä havaittiin emon painon kehityksen ja ruuan kulutuksen alenemista samoin lievää painon kehityksen alenemista 60 ppm:n ryhmässä. Haitallisia vaikutuksia alkion/sikiön elinkelpoisuuteen eikä näyttöä teratogeenisuudesta havaittu missään ryhmässä. Sikiötoksisuutta, jota ilmensi alentunut sikiöpaino esiintyi 120 ppm:n ryhmässä. NOEL emotoksisuudelle oli 30 ppm (125 mg/m³) ja kehitystoksisuudelle 60 ppm (250 mg/m³).

Käyttäytymisteratologisessa tutkimuksessa (Hass, Lund et al. 1994) tiineitä rottia altistettiin pitoisuudessa 622 mg/m³ 6 h/pv 7. - 20. tiineyspäivinä ja useimmissa käyttäytymistesteissä ei ollut eroja altistettujen ja kontrollien kesken. Satunnaisesti lisääntyntä latenssia Morriksen uimatestissä sekä tilastollisesti merkittävyysrajoilla ollutta huonontumista ehdollistumisessa johon liittyi viivästynyttä avaruudellista vaihtelua huomattiin altistettujen jälkeläisissä. Pennuilla oli hieman alentunut ruumiinpaino ja hieman viivästynyttä joiden kehittymistä ilmaisevissa mittareissa ennen vieroitusta.

Tiineitä kaneja altistettiin 6 h/pv 0, 200, 500 tai 1000 mg/m³ NMP:lle (höyry/aerosoli ; aerodynaaminen massamediaanihalkaisija 2,7-3,5 µm 7. 19. siemennyksen jälkeen. Lievää sikiötoksisuutta ilman emotoksisuutta ilmeni lisääntyneenä 13. kylkiluiden ylimääräisenä esiintymisenä 1000 mg/m³ ryhmässä (BASF 1993b siteerattu (IPCS 2001)). Kehitys- ja emoksisuuden NOEL oli 500 mg/m³.

Altistukset suun kautta

Tiineille rotille annettiin mahalaukkuun NMP:a päivittäin 0, 40, 125 tai 400 mg/kg ruumiinpainoa tiineyden 6. - 15. päivinä. Emo- ja sikiötoksisuutta havaittiin suurimmalla annostasolla. Emojen ruumiinpainon kehitys väheni, samoin sikiöiden painot (Exxon 1992, siteerattu (IPCS 2001)). Mahalaukkuun annosteltuna 997 mg/kg ruumiinpainoa 6. - 15. tiineyspäivinä lisäsi resorptioiden määrää (95 %) ja epämuodostumia kahdeksassa (8) viidestätoista (15) eloonjääneestä sikiössä. Tähän liittyi myös sikiökuolleisuus, madaltuneet kohdun ja sikiöiden painot sekä sikiöiden pituuden lyheneminen (BASF 1971 siteerattu (IPCS 2001)).

Kaneissa mahalaukkuun annosteltu NMP (55, 175 tai 540 mg/kg ruumiinpainoa) tiineyden 6. -15. päivinä aiheutti kehitystoksisia muutoksia mitkä ilmenivät munasolujen kiinnittymisen jälkeisenä hävikkinä, morfologisina sikiömuutoksina sekä sydänverisuonien ja kallon epämuodostumina suurimmalla annostasolla (GAF 1991). Kehitystoksisuuden NOEL oli 175 mg/kg ruumiinpainoa. Emotoksisuutta ruumiinpainon lisääntymisen vähenemisenä ilmeni kahdella suurimmalla annostasolla.

Hiirissä suun kautta annetut päivittäiset annokset 0, 1055 tai 2637 mg/kg ruumiinpainoa kohti tiineyden 11. -15.

päivinä lisäsivät resorptioiden ja kitukasvuisten määrää, vähensivät sikiöiden painoa ja pituutta sekä lisäsivät epämuodostumia, joihin kuului suulakihalkiot korkeimmalla annostasolla (BASF 1970) Alempi annostaso ei aiheuttanut havaittavaa sikiötoksisuutta. Toisaalta emotoksisuutta koskevat tiedot tässä tutkimuksessa eivät olleet riittävän yksityiskohtaisia.

Ihoaltistuminen

Tiineille rotille annettiin päivittäin ihoannokset 0, 75, 237 tai 750 mg/kg ruumiinpainoa tiineyden 6. - 15. päivinä. (Becci, Knickerbocker et al. 1982). Emo- ja kehitystoksisuus olivat selviä suurimmalla annostasolla. Nämä ilmenivät emon painonkehityksen vähentymisenä, lisääntyneinä resorptioina ja pienentyneinä sikiön painoina ja luuston epämuodostumina. Pehmytkudoksen poikkeamien esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Emo-kehitystoksisuuden NOAEL oli 237 mg/kg ruumiinpainoa.

Kaneissa, jotka saivat iholle NMP:tä 0, 100, 300 tai 1000 mg/kg ruumiinpainoa 40 % liuksena 7. - 19. päivinä hedelmöityksen jälkeen, esiintyi sikiötoksisuutta ilmeten lisääntyneinä 13. kylkiluun määrinä suurimmalla annostasolla. Emotoksisuudesta ei ollut viitteitä (BASF 1970 siteeraattu (IPCS 2001)). Emo- ja kehitystoksisuuden NOAEL oli 300 mg/kg ruumiinpainoa.

Muut altistustiet

Intraperitoneaalialtistusten jälkeen on havaittu NMP:n kehitystoksisuutta hiirissä. On havaittu aivopullistumaepämuodostumia, avoimia silmäluomia, pienisilmäisyyttä, kitalakihalkioita, vajaasormisuutta (-varpaisuutta), lyhentyneitä tai kiertyneitä häntiä, niska ja rangan fuusioita ja kaartumista sekä rintalastan ja kylkiluiden fuusioita (BASF 1970 siteerattu in (IPCS 2001), (Schmidt 1976)). Johtopäätöksiä näistä tuloksista ei voi tehdä epäsovikuvan altistamistavan ja yksityiskohtaisten emotoksisuustietojen puuttuessa.

HTP-ehdotus ja sen perustelu

Vapaaehtoisten altistamien 10, 50 tai 50 mg/m³ (8 h) ei aiheuttanut ärsytys- tai muita terveysvaikutuksia (Akesson and Paulsson 1997). Työntekijät, jotka olivat altistuneet aina 280 mg(m³ pitoisuuteen saakka kokivat voimakasta silmä-ärsytystä ja päänsärkyä - annos-vaste suhdetta ei voitu kuitenkaan määrittää (Beaulieu and Schmerber 1984).

HTP-arvoksi (8-tunnin keskiarvotusaika) suositetaan 10 ppm (40 mg/m³) koska tuossa pitoisuudessa ei havaittu ärsytysoireita altistettaessa pitoisuuksille 10, 25 tai 50 mg/m³ (Akesson and Paulsson 1997) 8 tunnin altistuksessa. 15 minuutin keskiarvotusajan pitoisuudeksi esitetään 20 ppm (80 mg/m³) minkä pitäisi ehkäistä ärsytysvaikutukset.

Suosituksista tukevat 2-vuotisen rottakokeen tulokset, jossa lievää keuhkotulehdusta ja lievää systeemistä toksisuutta todettiin korkeimmalla 400 mg/m³ pitoisuudella. Maksa-adenoomien ja karsinoomien kohonneen esiintymisen hiirissä annostasolla 7200 ppm ravinnossa 18 kk:n kokeessa ei katsota olevan relevantti huomio HTP:n asettamisessa, koska NMP ei ole osoittautunut genotokseksi *in vivo* ja *in vitro* -kokeissa. Käytetty B6C3Fi -hiirikanta on tunnettu herkkyydestään maksakasvainten syntymiselle. Kehitystoksiset vaikutukset ja lievät vaikutukset hedelmällisyyteen ovat esiintyneet emotoksisilla annoksilla. Näin ollen katsotaan esitetyn HTP-arvon noudattamisen ehkäisevän myös lisääntymistoksisten vaikutusten syntymisen.

Koska NMP imeytyy hyvin ihon läpi ja systeemistä toksisuutta on havaittu ihoimeytymisen jälkeen, iho-huomautus katsotaan aiheelliseksi.

Nykyiset mittausmenetelmä eivät aseta rajoituksia esitettyjen raja-arvojen mittaamisessa.

Työhygieenisiä raja-arvoja eri maissa

	Vuosi	ppm (8h)	mg/m ³ (8h)	ppm (15 min)	mg/m ³ (15 min)	Huom.
N-Metyylipyrrolidoni						
Suomi	2005	25	100			iho
Ruotsi	2005	50	200	75	300	
Norja	2003	5	20			iho, R
Tanska	2005	5	20			iho
Hollanti	2005	20	80			
Saksa	2005	20	82			iho, C*
Englanti	2005	25	103	75	309	iho
ACGIH	-	-	-	-	-	-
EY (SCOEL-esitys)		10	40	20	80	iho
Ehdotus	2007	10	40	20	80	iho

C = ei tarvetta pelätä alkion tai sikiön vahingoittumisriskiä, jos MAK- tai BAT-arvoa noudatetaan

R = lisääntymistoksinen aihe

Kirjallisuus

HTP-ehdotuksen perustelussa on käytetty seuraavia dokumentaatioita:

- SCOEL. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-methylpyrrolidone: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits; January 2005.
- 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.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (1998), Ed. H. Greim. Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Volume 10, N-Methyl-2-Pyrrolidone (vapour). Wiley-VCH, Weinheim
- Bader, M., W. Witt, et al. (2002). "N-Methyl-2-pyrrolidone - Arbeitsmedizinische Bedeutung und Toxikologie." *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 37: 422-428.
- Hervé-Bazin, B. (1997). "Proposition d'une valeur limite d'exposition professionnelle à la N-méthylpyrrolidone (NMP)." *Cachiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail*, 3^e trimestre 1997

Muu kirjallisuus:

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.

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.

- 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., S. Langworth, et al. (2000). "Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal." Int Arch Occup Environ Health **73**(8): 561-9.
- 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.
- Beaulieu, H. J. and K. R. Schmerber (1984). "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).
- 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.
- Malek, D. E., L. A. Malley, et al. (1997). "Repeated dose toxicity study (28 days) in rats and mice with N-methylpyrrolidone (NMP)." Drug Chem Toxicol **20**(1-2): 63-77.
- Malley, L. A., G. L. Kennedy, et al. (1999). "90-day subchronic toxicity study in rats and mice fed N-methylpyrrolidone (NMP) including neurotoxicity evaluation in rats." Drug Chem Toxicol **22**(3): 455-80.
- Malley, L. A., G. L. Kennedy, et al. (2001). "Chronic toxicity and oncogenicity of N-methylpyrrolidone (NMP) in rats and mice by dietary administration." Drug Chem Toxicol **24**(4): 315-38.
- Ravn-Jonsen, A., S. Edelflors, et al. (1992). "The kinetics of N-methyl-2-pyrrolidone in pregnant rats and their foetuses compared with non-pregnant rats." Toxicol Lett (Suppl 136) Abstract P5/P8.

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.

Schmidt, R. (1976). "Tierexperimentelle Untersuchungen zur embryotoxischen und teratogenen Wirkung von *N*-Methyl-Pyrrolidon." Biologische Rundschau **14**(38-41).

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.

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.

Wells, D. A. and G. A. Digenis (1988). "Disposition and metabolism of double-labeled [³H and ¹⁴C] N-methyl-2-pyrrolidinone in the rat." Drug Metab Dispos **16**(2): 243-9.