

dr KRYSZYNA SITAREK  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
90-950 Łódź  
ul. św. Teresy 8

# 1-Metylo-2-pirolidon

## Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 120 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 240 mg/m<sup>3</sup>

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Ft – substancja fetotoksyczna

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.06. 2000

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 26.03.2002

---

**Słowa kluczowe:** *N*-metylo-2-pirolidon, najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS), dopuszczalny poziom narażenia zawodowego.

**Key words:** *N*-methyl-2-pyrrolidone, TLV (MAC), occupational limit.

1-Metylo-2-pirolidon (NMP) jest bezbarwną, higroskopijną cieczą o zapachu amin, stosowaną jako rozpuszczalnik, zmywacz farb, środek do zawieszania pigmentów, półprodukt w przemyśle chemicznym oraz w przemyśle elektrycznym i elektronice. NMP należy do substancji nieklasyfikowanych pod względem toksyczności ostrej.

Głównymi objawami ostrego działania NMP w następstwie inhalacyjnego narażenia szczurów są: ataksja, pobudzenie, a następnie śpiączka. 1-Metylo-2-pirolidon należy do związków o słabym działaniu drażniącym, które dobrze przenikają przez skórę w warunkach *in vitro* – średnia stała przenikania wynosi  $171 \pm 59$  g/m<sup>2</sup> h. NMP nie wykazuje działania mutagennego ani genotoksycznego, a także nie indukuje nowotworów u szczurów narażanych 2 lata na związek o stężeniach 40 i 400 mg/m<sup>3</sup>, należy natomiast do związków zaburzających rozwój prenatalny szczurów (wywiera działanie fetotoksyczne i embriotoksyczne). W państwach skandynawskich NMP zaliczono do grupy I B, tzn. związków prawdopodobnie zaburzających prokreację u ludzi.

W wyniku badania rozmieszczania znakowanego <sup>14</sup>C lub <sup>3</sup>H 1-metylo-2-pirolidonu u szczurów po jednorazowej iniekcji wykazano, że największe stężenie związku występuje w wątrobie. W organizmie ludzi (badania ochotników) NMP ulega przemianie do 5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidonu, którego półokres wydalania z moczem wynosi 4 h.

---

\* Wartości normatywne 1-metylo-2-pirolidonu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metodę oznaczania stężenia 1-metylo-2-pirolidonu opublikowano w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2003, nr 4(38).

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości dopuszczalnych stężeń 1-metylo-2-pirolidonu w powietrzu środowiska pracy ani też w materiale biologicznym. W Unii Europejskiej 1-metylo-2-pirolidon znajduje się na liście substancji, których wartości NDS mają być ustalone w pierwszej kolejności (lista priorytetowa). W Stanach Zjednoczonych żadna z organizacji nie ustaliła wartości normatywów higienicznych środowiska pracy dla NMP.

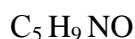
Zaproponowano przyjęcie stężenia 120 mg/m<sup>3</sup> za wartość NDS 1-metylo-2-pirolidonu, biorąc za podstawę wyniki badania 4-tygodniowego, w którym szczury narażano na związek o stężeniach: 1000; 500 i 100 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Przyjmując stężenie 500 mg/m<sup>3</sup> za wartość NOEL NMP i współczynnik uwzględniający różnice międzygatunkowe = 2 oraz współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych = 2, to wyliczona wartość NDS będzie wynosiła: 500 mg/m<sup>3</sup> : 4 = 125 mg/m<sup>3</sup>.

Za wartość NDS 1-metylo-2-pirolidonu przyjęto stężenie 120 mg/m<sup>3</sup>, które powinno zabezpieczać przed szkodliwym działaniem NMP zarówno osoby bezpośrednio narażone, jak i ich potomstwo. Za wartość NDSCh 1-metylo-2-pirolidonu przyjęto stężenie 240 mg/m<sup>3</sup> ustalone na podstawie działania drażniącego związku.

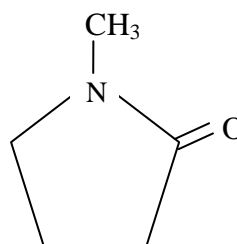
## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (HSDB 1999; CHEMINFO 1999; Guide... 1999):

– wzór sumaryczny



– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna

1-metylo-2-pirolidon

– nazwa w rejestrze CAS

*N*-methyl-2-pyrrolidinone

– numer w rejestrze CAS

872-50-4

– nazwa wg IUPAC

1-methyl-2-pirolidone

– synonimy:

1-metylo-2-pirolidon, *N*-metylo-gamma pirolidon, *N*-metylgamma-butyrolaktam, 1-metyloazacyklopentano-2-on, *N*-metylo-pirolidinon, *N*-metylo-alfa-pirolidinon, *N*-metylo-2-pirolidinon, NMP, *M*-pirol, MP, 1-methyl-2-pyrrolidone, *N*-methyl-gamma-pyrrolidone, *N*-methyl-gamma-butyrolactone, *M*-pyrol i 1-methylaza-cyclopentan-2-one.

Właściwości fizykochemiczne (Guide... 1999; HSDB 1999):

– postać

bezbarwna, higroskopijna ciecz o zapachu podobnym do amin

– masa cząsteczkowa

99,13

– temperatura wrzenia

202 °C (1013,5 hPa)

– temperatura krzepnięcia

-24,4 °C

– gęstość (w temp. 25 °C)	1,027g/cm <sup>3</sup>
– prężność par (w temp. 20 °C)	0,32 hPa
– granice wybuchowości	1,3 ÷ 9,5% (obj./obj.)
– względna gęstość par	3,4 (powietrze = 1)
– rozpuszczalność:	rozpuszczalny w wodzie, eterze etylowym, acetonie; miesza się z wodą, ketonami, niższymi alkoholami, octanem etylu, chloroformem i benzenem
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm = 4,1 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,25 ppm
– klasyfikacja i znakowanie	zgodne z klasyfikacją i znakowaniem przyjętym w Unii Europejskiej (rozporządzenie MZiOS 1997)
– numer indeksowy	606-021-00-7
– klasyfikacja substancji:	Xi – substancja drażniąca; R36/38 – działa drażniąco na oczy i skórę
– znakowanie substancji:	Xi; R: 36/38.

### **Produkcja, zastosowanie, narażenie zawodowe (HSDB 1999)**

1-Metylo-2-pirolidon (NMP) otrzymuje się w reakcji butyrolaktonu z metyloaminą. Można także otrzymać go z acetonu i formaldehydu, stosując wysokie ciśnienie. NMP jest używany jako środek zastępujący chlorek metylu, jako rozpuszczalnik lub zmywacz farb, a także jako rozpuszczalnik żywic, środek służący do zawieszania pigmentów oraz półprodukt w przemyśle chemicznym, przetwórstwie ropy naftowej, produkcji lakierów i polichlorku winylu. Związek ten jest także stosowany w przemyśle elektrycznym i elektronicznym oraz do produkcji pestycydów i leków weterynaryjnych.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją jedynie fragmentaryczne dane na temat stężenia NMP w środowisku pracy. Pomiar wykonany w laboratoriach ujawnił stężenie 0,2 mg/m<sup>3</sup> NMP w strefie oddychania. Autorzy badań twierdzą jednak, iż wynik ten nie jest reprezentatywny, ponieważ był to pojedynczy pomiar, a próbę pobierano tylko 2 h (*Solomon i in. 1996*).

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI**

### **Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat ostrych zatruc 1-metylo-2-pirolidonom u ludzi.

NMP może powodować ostre zapalenia skóry i towarzyszące im obrzęki, świąd oraz pękające pęcherze u pracujących w rękawicach lateksowych, przez które łatwo przenika. U innych pracowników już po 30 min narażenia na NMP o stężeniu 3 mg/m<sup>3</sup> występowało podrażnienie oczu i bóle głowy (*Beaulien, Schmerber 1991*).

### **Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe**

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat zatruc przewlekłych 1-metylo-2-pirolidonom u ludzi.

## Badania epidemiologiczne

W piśmiennictwie brak danych na temat badań epidemiologicznych narażenia na 1-metylo-2-pirolidon.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Głównymi objawami ostrego działania 1-metylo-2-pirolidonu w następstwie inhalacyjnego narażenia szczurów są: ataksja, pobudzenie, a następnie śpiączka (Lee i in. 1987). Wartość medialnych dawek śmiertelnych NMP po podaniu zwierzętom doświadczalnym podano w tabeli 1. Biorąc pod uwagę wartość medialnej dawki śmiertelnej dla szczura (3914 mg/kg) po podaniu do żołądka, NMP należy do związków nieklasyfikowanych pod względem toksyczności ostrej.

**Tabela 1.**

**Medialne dawki śmiertelne 1-metylo-2-pirolidonu dla zwierząt laboratoryjnych**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL <sub>50</sub> , mg/kg	Piśmiennictwo
Szczur	<i>per os</i>	3914	HSDB 1999
Mysz	<i>per os</i>	7725	HSDB 1999
Mysz	<i>per os</i>	5320	CHEMINFO 1999
Królik	<i>per os</i>	3500	CHEMINFO 1999
Świnka morska	<i>per os</i>	4400	CHEMINFO 1999
Szczur	dożylnie	2266	HSDB 1999
Mysz	dożylnie	1980	HSDB 1999
Szczur	dootrzewnowo	2472	HSDB 1999
Mysz	dootrzewnowo	3564	HSDB 1999
Królik	na skórę	8000	HSDB 1999

NMP uznano za związek o słabym działaniu drażniącym na skórę. Królikom nałożono na pozbawioną sierści skórę nierozcieńczony NMP. Po 5 ÷ 15 min na skórze pojawiło się niewielkie zaczerwienienie. Nierozcieńczony NMP podany do oka królika powodował zmętnienie rogówki i zapalenie spojówek (Lee i in. 1987).

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczurom, po pięć zwierząt każdej płci w grupie, podawano w paszy 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach: 0; 2000; 6000; 18 000 lub 30 000 ppm przez 28 dni. Także myszom podano w paszy ten związek o stężeniach: 0; 500; 2500; 7500 lub 10 000 ppm. U zwierząt obserwowano mniejszy przyrost masy ciała spowodowany mniejszym spożyciem paszy u szczurów samców z grupy otrzymującej NMP o stężeniu 18 000 ppm oraz u szczurów obu płci z grupy otrzymującej NMP o stężeniu 30 000 ppm (Malek i in. 1997).

U myszy (3 samice i 4 samce z grupy otrzymującej NMP o stężeniu 10 000 ppm i 2 samce z grupy otrzymującej związek o stężeniu 7500 ppm) występowało przyćmienie mięszone i obrzęk nabłonka dystalnej części kanalików nerkowych. U myszy otrzymujących

NMP o stężeniu 2500 ppm i większych oraz u szczurów z grupy otrzymującej NMP o stężeniu 18 000 i 30 000 ppm występowało odbarwienie moczu, co jak komentują autorzy pracy nie było istotnym skutkiem działania toksycznego związku. Ostatecznie uznano, na podstawie otrzymanych wyników badań, że NMP o stężeniu 6000 ppm jest dawką NOAEL dla samców szczura, a stężenie 18000 ppm – dla samic szczura. Dla myszy natomiast wartość NOAEL wynosi 2500 ppm (Malek i in. 1997). Przeliczając stężenia NMP w paszy na masę ciała zwierząt i dobowe spożycie paszy, zwierzęta narażono na NMP o następujących dawkach – szczury: 100; 300; 900 i 1500 mg/kg/dzień, a myszy (około): 30; 150; 450 i 600 mg/kg/dzień. Tak więc, wartość NOAEL dla samców szczura wynosi 300 mg/kg, dla samic szczura – 900 mg/kg. Dla myszy obu płci wartość NOAEL wynosi 150 mg/kg. Powtarzane aplikacje NMP na skórę królików w dawce około 4g/kg/dzień i 0,8 g/kg/dzień powodowały jedynie umiarkowane podrażnienie skóry w miejscu kontaktu. Dawką, która spowodowała zgon jednego spośród czterech narażanych królików, była dawka 1,6 g/kg/dzień. U trzech królików, które przeżyły, nie stwierdzono układowego działania toksycznego ani zmian histopatologicznych narządów wewnętrznych. Nie podano jak długo trwało narażenie zwierząt (CHEMINFO 1999). U zwierząt obserwowano także zaburzenia metabolizmu lipidów, białek i węglowodanów. U świnek morskich, którym na ogoloną skórę naniesiono 50-procentowy wodny roztwór NMP, stwierdzono jedynie niewielkie podrażnienie w miejscu aplikacji (Lee i in. 1987).

Przeprowadzono doświadczenie, w którym szczury narażano przez 4 tygodnie 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu na NMP o stężeniach: 1000; 500 i 100 mg/m<sup>3</sup>. Narażenie na NMP o stężeniu około 1000 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm) spowodowało istotne zaburzenia oddychania, śpiączkę i znaczną śmiertelność zwierząt. Na podstawie wyników badania histopatologicznego stwierdzono ogniska zapalne w płucach, hypoplazję szpiku kostnego oraz zanik tkanki limfatycznej w śledzionie i grasicy. U zwierząt, które przeżyły, zmiany ustępowały po około 2 tygodniach od zakończenia narażenia. U zwierząt narażanych na NMP o mniejszych stężeniach 500 i 100 mg/m<sup>3</sup> nie stwierdzono skutków toksycznego działania NMP (Lee i in. 1987). Wyniki tego badania pozwalają przyjąć stężenie 1000 mg/m<sup>3</sup> NMP za wartość LOAEL, natomiast stężenie 500 mg/m<sup>3</sup> za wartość NOEL.

## ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

Mutagenność 1-metylo-2-pirolidonu oceniano testem Amesa z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej. Nie wykazano wzrostu częstości rewersji mutacji w testowych szczepach *S. typhimurium* (Wells i in. 1988).

W teście mutagenności z użyciem drożdży *Saccharomyces cerevisiae* ujawniono zdolność NMP do indukowania aneuploidów (Mayer, Goin 1988).

Genotoksyczność NMP badano w hodowlach komórek ssaków testem mikrojądrowym i testem dominujących mutacji letalnych, a także na podstawie analizy aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego chomików. Wyniki wszystkich testów były negatywne (Engelhardt, Fleig 1993).

## DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

### Działanie rakotwórcze u zwierząt

Działanie rakotwórcze 1-metylo-2-pirolidonu badano u szczurów narażonych inhalacyjnie przez 2 lata, 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu na związek o stężeniach 400 i 40 mg/m<sup>3</sup>. Nie

stwierdzono wzrostu śmiertelności zwierząt ani też wzrostu częstości nowotworów u narażanych szczurów (*Lee i in.* 1987).

### **Działanie rakotwórcze u ludzi**

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania rakotwórczego 1-metylo-2-pirolidonu u ludzi.

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

Badania embriotoksycznego i teratogennego działania 1-metylo-2-pirolidonu wykonano na myszach, szczurach lub królikach narażanych *per os*, inhalacyjnie, dootrzewnowo lub przez skórę na testowany związek.

Na podstawie wyników badań wykazano, że większe dawki NMP, często nietoksyczne dla samic ciężarnych, wywierają jednak działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, a nawet teratogenne. U myszy, którym NMP podano dootrzewnowo lub dożołądkowo w dawkach  $627 \div 1568$  mg/kg (i.p.) lub  $1055 \div 2637$  mg/kg (*per os*), stwierdzono, zależny od dawki wzrost częstości resorpcji, mniejszą masę i długość płodów oraz rozszczep podniebienia, mimo że dawki te nie były toksyczne dla samic ciężarnych (*Zeller i in.* 1970). U szczurów, którym w okresie organogenezy podawano *per os* NMP w dawce 332 i 997 mg/kg, stwierdzono znaczną śmiertelność wewnątrzmaciczną po podaniu większej dawki, natomiast u młodych zwierząt, które przeżyły, występowały wady wrodzone. Dawki te były nietoksyczne dla samic ciężarnych (*Solomon i in.* 1996).

Inhalacyjne narażenie ciężarnych samic szczura na NMP o stężeniach około  $100 \div 360$  mg/m<sup>3</sup> (25 ÷ 90 ppm) w okresie organogenezy (6. ÷ 15. dnia ciąży) nie powodowało zaburzeń rozwoju prenatalnego i nie wywierało szkodliwych skutków u matek (*Lee i in.* 1987). Natomiast nieco dłużej trwające (od 4. do 20. dnia ciąży) narażenie samic szczura na NMP o większym stężeniu około 660 mg/m<sup>3</sup> (165 ppm), mimo iż nadal nie wywierało toksycznego działania u matek, powodowało jednak wzrost śmiertelności zarodków, opóźnienie procesu kostnienia i zmniejszenie masy ciała płodów (*Jakobsen, Hass* 1990). NMP o stężeniu około 600 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) nie powodował także toksycznych efektów u samic szczura narażanych od 7. do 20. dnia ciąży, wywierał jednak działanie fetotoksyczne i prowadził do zaburzeń neurobehawioralnych w okresie postnatalnym (*Hass i in.* 1994). Nanoszenie NMP na skórę szczurów lub królików w okresie organogenezy na okres 8 lub 6 h dziennie w dziennych dawkach: 75; 237; 750 i 1100 mg/kg (szczury) oraz 100; 300 i 1000 mg/kg (króliki) powodowało po większych dawkach u królików zmniejszenie stężenia białka w osoczu i wzrost masy wątroby, a u szczurów – zmniejszenie przyrostu masy ciała w czasie ciąży i wysuszenie skóry w miejscu aplikacji. Natomiast u potomstwa narażanych samic królika występowały dodatkowe żebra, a u potomstwa szczurów – większa śmiertelność wewnątrzmaciczna, zmniejszenie masy ciała płodów i opóźnienie procesu kostnienia. W grupie szczurów narażanych na największą dawkę NMP (1100 mg/kg/dzień) występowała bardzo duża śmiertelność wewnątrzmaciczna (około 98% zarodków) oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała samic w czasie ciąży (*Solomon i in.* 1996).

W badaniu wielopokoleniowym, w którym NMP podano *per os* w dawkach: 50; 160 i 500 mg/kg/dzień przez 10 tygodni przed kojarzeniem oraz przez okres laktacji, nie stwierdzono efektów toksycznego działania u samic ciężarnych, natomiast u potomstwa pochodzącego od matek narażanych na największą dawkę większa była częstość martwych urodzeń, mniejsza przeżywalność potomstwa i zmniejszenie masy ciała młodych zwierząt. U potomstwa narażanych samic nie stwierdzono wad wrodzonych (*Solomon i in.* 1996).

Podsumowując, należy stwierdzić, że NMP podawany ciężarnym samicom myszy, szczura lub królika w dawkach nietoksycznych lub mało toksycznych dla matek powoduje u potomstwa: wzrost śmiertelności wewnątrzmacicznej, wzrost częstości martwych urodzeń i mniejszą masę urodzeniową. Podobne skutki wywiera NMP podany dootrzewnowo, inhalacyjnie, dożołądkowo lub dermalnie.

Wyniki przytoczonych badań wskazują, że wartość NOAEL NMP, jeśli chodzi o efekt fetotoksyczny, mieści się w granicach  $160 \div 237$  mg/kg, zależnie od drogi narażenia i gatunku zwierząt (Bower 1997).

W badaniu dwupokoleniowym narażeniu poddano samice i samce szczurów. Zwierzęta narażano inhalacyjnie na NMP o stężeniach: 0; 40; 200 i 465 mg/m<sup>3</sup> (0; 10; 51 i 116 ppm) od 34. dnia życia przez 6 h dziennie, 7 dni w tygodniu. Samce narażano do zakończenia okresu kojarzenia płciowego (do 100. dnia narażenia), natomiast samice do zakończenia okresu karmienia potomstwa, z przerwą od 20. dnia ciąży do 4. dnia po porodzie (łącznie 143 dni narażenia). W siedemdziesiątym dniu po porodzie po jednym zwierzęciu każdej płci z każdego miotu kojarzono z nienarażonymi zwierzętami w celu uzyskania pokolenia F<sub>2</sub>. Do oceny rozwoju postnatalnego szczury obu płci narażano na NMP o stężeniu 465 mg/m<sup>3</sup> (116 ppm) lub nie narażano na NMP (grupa kontrolna). Samice sekcjonowano w 21. dniu ciąży celem oceny rozwoju prenatalnego potomstwa. Nie stwierdzono zaburzeń prokreacji. Natomiast w pokoleniu F<sub>1</sub> obserwowano zmniejszenie masy ciała w grupie pochodzącej od rodziców narażanych na NMP o stężeniu 465 mg/m<sup>3</sup>. Skutek ten utrzymywał się do 21. dnia życia młodych zwierząt. W późniejszym okresie nie stwierdzono już różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. W grupach narażanych na NMP o mniejszych stężeniach nie obserwowano zaburzeń rozwoju potomstwa (Solomon i in. 1995).

Przyпуска się, iż fetotoksyczne działanie NMP jest najprawdopodobniej związane z jego przenikaniem przez łożysko. Nie ma jednak wyników badań potwierdzających tę hipotezę (Solomon i in. 1996).

Zgodnie z przyjętymi w państwach skandynawskich kryteriami, pozytywne wyniki badań wskazujących na embriotoksyczność, fetotoksyczność lub zaburzenia rozrodu u dwu lub więcej gatunków zwierząt pozwalają zaliczyć NMP do grupy I B, tzn. związków prawdopodobnie zaburzających prokreację u ludzi (Taskinen 1995).

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele danych na temat wchłaniania 1-metylo-2-pirolidonu. Właściwości fizyczne związku pozwalają przypuszczać, że może on łatwo przenikać przez błony biologiczne i skórę, ponieważ jest dobrze rozpuszczalny zarówno w polarnych, jak i niepolarnych rozpuszczalnikach. Wykonano badania przenikania NMP przez skórę, która pochodziła od zdrowych kobiet poddanych operacjom plastycznym. Próby skóry o powierzchni około 0,64 cm<sup>2</sup> poddano narażeniu na różne rozpuszczalniki, w tym także na NMP. Wyniki badania pozwoliły ocenić przenikanie rozpuszczalnika w gramach na metr kwadratowy razy godziny lub w centymetrach sześciennych na metr kwadratowy razy godziny. Średnia stała przenikania NMP wynosiła  $171 \pm 59$  g/m<sup>2</sup>h, podczas gdy wartości te dla dimetylosulfotlenku i etanolu wynosiły odpowiednio 176 i 11,3 g/m<sup>2</sup>h (Ursin i in. 1995), co dowodzi, że NMP należy do związków, które dobrze przenikają przez skórę w warunkach in vitro.

## Rozmieszczanie

Szczurom podano jednorazowo w formie iniekcji 1-metylo-2-pirolidon znakowany  $^{14}\text{C}$  lub  $^3\text{H}$ . Dawka związku wynosiła 45 mg/kg. Następnie oceniono rozmieszczenie znakowanego NMP w tkankach.

Narządy, które badano, uszeregowano w porządku od największej do najmniejszej aktywności: wątroba, jelita, gonady męskie, żołądek, nerki, płuca, mózg, serce, trzustka i śledziona. Minimalną aktywność wykazywały: pęcherz moczowy, tarczyca i przysadka mózgowa (Well, Digenis 1988).

## Metabolizm

Metabolizm 1-metylo-2-pirolidonu badano u trzech ochotników, którym jednorazowo doustnie podano po 100 mg badanego związku. Następnie przez 9 kolejnych dni zbierano od nich mocz. Jakościowej i ilościowej oceny metabolitów dokonano, stosując chromatografię gazową z detekcją masową. W moczu badanych stwierdzono obecność niezmienionej formy NMP (0,8%) oraz 5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidon (44%), *N*-metylo-bursztynian (0,4%) i 2-hydroksy-*N*-metylo-bursztynian (20%). Nie stwierdzono natomiast połączeń w formie glukuronianów ani też siarczanów (Akesson, Jonsson 1997).

## Wydalenie

U ochotników, którym jednorazowo podano doustnie 100 mg 1-metylo-2-pirolidonu, stwierdzono, że około 70% podanej dawki wydaliło się z moczem. Półokres wydalania 5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidonu, głównego metabolitu NMP, wynosił 4 h, *N*-metylo-bursztynianu – 8 h, a 2-hydroksy-*N*-metylo-bursztynianu – 17 h (Akesson, Jonsson 1997).

W innym badaniu sześciu ochotników narażano inhalacyjnie przez 8 h na NMP o stężeniach: 10; 25 i 50 mg/m<sup>3</sup>. Następnie oceniano wydalanie i stwierdzono, że krzywa eliminacji związku z ustroju nie ma charakteru liniowego i że po zakończeniu narażenia średni półokres zaniku NMP w osoczu wynosi około 4 h (2,9 ÷ 5,8 h), a w moczu około 4,5 h (3,5 ÷ 6,6 h). Niezmetabolizowaną formę NMP stwierdzano w próbkach moczu w ciągu 44 h, a jego ilość stanowiła około 2% wchłoniętej dawki. Po zakończeniu narażenia stwierdzono ścisłą korelację między stężeniem w powietrzu, stężeniem NMP w osoczu badanych osób oraz wydalaniem związku z moczem (Akesson, Paulsson 1997). Szczurom znakowany  $^{14}\text{C}$  lub  $^3\text{H}$  NMP podawano w formie iniekcji w dawce 45 mg/kg. Analiza próbek materiału biologicznego z użyciem HPLC pozwoliła stwierdzić, że NMP charakteryzuje szybka faza dystrybucji, następnie wolna eliminacja z około 7-godzinnym okresem połowicznego zaniku w osoczu po podaniu izotopu znakowanego  $^{14}\text{C}$  i około 10-godzinnym okresem po podaniu izotopu znakowanego  $^3\text{H}$ . W ciągu 12 h z moczem wydaliło się 70% dawki NMP (Wells, Digenis 1988).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

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



## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego 1-metylo-2-pirolidonu z innymi związkami.

## ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych pozwalających na analizę zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia.

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

### Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ustalono dotychczas wartości dopuszczalnych stężeń 1-metylo-2-pirolidonu w powietrzu środowiska pracy ani też w materiale biologicznym. Normatywy ustalone w innych państwach przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.**

**Normatywy higieniczne 1-metylo-2-pirolidonu w powietrzu środowiska pracy**

Państwo/ organizacja/ instytucja	Rok ustalenia normatywu	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Dodatkowe oznaczenia	Piśmiennictwo
Dania	1999	400 (100)	–	–	RTECS 1999
Holandia	1997	80 (20), (pary)	–	–	RTECS 1999
Irlandia	1997	400 (100)	–	–	RTECS 1999
Niemcy	1993	80 (20), (pary)	400 (100)	II, 2; H; C	Guide... 1999
Rosja	1993	–	100 (25)	–	Guide... 1999
Szwecja	1999	103 (25)	300 (75)	–	RTECS 1999
Szwajcaria	1993	400 (100)	–	–	RTECS 1999
Wlk.Brytania	1993	103 (25)	300 (75)	–	RTECS 1999

\* Kategoria II, 2 – oznacza, że dla substancji o działaniu układowym wartość pikowych stężeń nie może częściej niż 2 razy przez 30 min przekraczać 5-krotnie wartości MAK, tj. w przypadku NMP – 400 mg/m<sup>3</sup>.

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

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

W Unii Europejskiej 1-metylo-2-pirolidon znajduje się na liście substancji, których wartości NDS mają być ustalone w pierwszej kolejności (lista priorytetowa), (Health... 1998). W Stanach Zjednoczonych żadna z organizacji (ACGIH, NIOSH i OSHA) nie ustaliła wartości normatywów higienicznych środowiska pracy dla NMP (Guide... 1999). W Niemczech wartość MAK wynosi 80 mg/m<sup>3</sup> (wartość szczytowa II, 2). NMP należy pod względem fetotoksyczności do grupy C, co oznacza, że nie należy się obawiać ryzyka szkodliwego działania związku na płód o stężeniach < wartości MAK.

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Podstawą wyprowadzenia wartości NDS 1-metylo-2-pirolidonu są wyniki badań inhalacyjnych szczurów narażanych 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez cztery tygodnie na związek o stężeniach: 1000; 500 i 100 mg/m<sup>3</sup> (Lee i in. 1987). Przyjmując stężenie 500 mg/m<sup>3</sup> za wartość NOEL, a także współczynnik uwzględniający różnice międzygatunkowe = 2 i współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych = 2, to wówczas wyliczona wartość NDS wyniesie:

$$500 : 4 = 125 \text{ mg/m}^3.$$

Proponuje się przyjęcie wartości 120 mg/m<sup>3</sup> za wartość NDS 1-metylo-2-pirolidonu. Stężenie to powinno zabezpieczać przed szkodliwym działaniem związku zarówno osoby bezpośrednio narażone, jak i ich potomstwo.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh, koniecznej do ustalenia ze względu na działanie drażniące 1-metylo-2-pirolidonu, należy zastosować wzór:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log S_g$$

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)},$$

w którym:

$u(P)$  – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,5

$S_g$  – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach 1,5 ÷ 2)

$\log S_g$  – w granicach 1,8 ÷ 0,3

$uFs$  – współczynniki niepewności.

Po podstawieniu do wzoru obliczamy wartość NDSCh:

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} = 1,859 \cdot 120 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 120 \text{ mg/m}^3 = 223,08 \div 346,56 \text{ mg/m}^3.$$

Na podstawie przedstawionych obliczeń proponuje się przyjęcie stężenia 240 mg/m<sup>3</sup> za wartość NDSCh 1-metylo-2-pirolidonu. Zaleca się oznakowanie substancji: literą „I” wskazującą na jej działanie drażniące, literami „Ft” oznaczającymi, że jest to substancja fetotoksyczna oraz literami „Sk” oznaczającymi substancję wchłaniającą się przez skórę.

Nie ma podstaw do ustalenia wartości DSB 1-metylo-2-pirolidonu.

## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA*

*specjalista medycyny pracy*

*Instytut Medycyny Pracy*

*90-950 Łódź*

*ul. św. Teresy 8*

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie. Badania czynności wątroby w zależności od wskazań.

### **Zakres badań okresowych**

Ogólne badanie lekarskie. Badania czynności wątroby w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 ÷ 4 lata.

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

Ogólne badanie lekarskie. Badania czynności wątroby.

#### **U w a g a**

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

### **Narządy (układy) krytyczne**

Wątroba.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Przewlekłe choroby wątroby.

#### **U w a g a**

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz stopień zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

## **PIŚMIENNICTWO**

*Akesson B., Paulsson K.* (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), 236-4.

*Akesson B., Jonsson B.A.* (1997) Major metabolic pathway for *N*-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug. Metab. Dispos.* 25 (2), 267-9.

CHEMINFO (1999).

Guide to occupational exposure values (1999) Cincinnati, ACGIH.

HSDB (1999).

RTECS (1999).

*Beaulien H.J., Schmerber K.R.* (1991) *N*-Pyrrol (NMP) use in the microelectronic industry. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 6, 874-880.

*Bower D.B.* (1997) Stillbirth after occupational exposure to *N*-methyl-2-pyrrolidone (letter, comment). *J. Occup. Environ. Med.* 39, (5), 393-4.

*Engelhardt G., Fleig H.* (1993) 1-Methyl-2-pyrrolidinone (NMP) does not induce structural and numerical chromosomal aberrations in vivo. *Mutat. Res.* 298, 149-155.

*Hass U., Lund S., Elsner J.* (1994) Effects of prenatal exposure to *N*-methylpyrrolidone on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 16, 241-249.

Health occupational exposure limits (1998) Luxembourg, European Union, Official Publications of the European Communities.

*Jakobsen B.M., Hass U.* (1990) Prenatal toxicity of *N*-methylpyrrolidone inhalation in rats: a teratogenicity study. Presentation at the 18th conference of the European Teratology Society. *Teratology* 42, 18A-19.

*Lee K.P.* i in. (1987) Toxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) teratogenic, subchronic, and two-years inhalation studies. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9, 222-235.

*Leira H.L.* i in. (1992) Irritant cutaneous reactions to *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Contact Dermatitis.* 27, 148-150.

*Malek D.E.* i in. (1997) Repeated dose toxicity study (28 days) in rats and mice with *N*-methyl-pyrrolidone (NMP). *Drug. Chem. Toxicol.* 20, 63-77.

List of MAK and BAT values (1998) VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, MAK.

*Mayer V.W., Goin C.J.* (1988) Investigations of aneuploidy-inducing chemical combinations in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 201, 413-421.

Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. DzU RP Załącznik do nr. 105, poz. 671 z dnia 10 września 1997 r. Załączniki do nr. 1 i 2. Substancje chemiczne stwarzające zagrożenie dla zdrowia lub życia.

*Solomon G.M.* i in. (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.* i in. (1995) 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. *Drug. Chem. Toxicol.* 18 (4), 271-93.

*Taskinen H.K.* (1995) Nordic criteria for reproductive toxicity. *J. Occup. Environ. Med.* 8, 970-973.

*Ursin C.* i in. (1995) Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 56, 651-660.

*Wells D.A., Digenis G.A.* (1988) Disposition and metabolism of double-labeled *N*-methyl-2-pyrrolidinone in the rat. *Drug. Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 16, 243-249.

*Wells D.A., Thomas H.F., Digenis G.A.* (1988) Mutagenicity and cytotoxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidinone and 4-(methylamino)-butanoic acid in the salmonella/microsome assay. *J. Appl. Toxicol.* 8, 135-139.

*Zeller H., Peh J.* (1970) BASF Corporation report on testing of *N*-methylpyrrolidone for possible mouse teratogenicity. Environmental Protection Agency Office of Technical Services.

*Zellers E.T., Sulewski E.* (1993) Modeling the temperature dependence of *N*-methylpyrrolidone permeation through butyl- and natural-rubber gloves. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54, 465-479.

*KRYSTYNA SITAREK*

## ***N*-Methyl-2-pyrrolidone**

### **A b s t r a c t**

*N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) is an industrial solvent. NMP can be absorbed through the skin. This chemical is not mutagenic, genotoxic or carcinogenic.

NMP belongs to the chemicals, which disturb fetal development of laboratory animals as a result of maternal exposure.

It is embryotoxic, fetotoxic and teratogenic at doses which are non-toxic to the mothers. Considering that it disturbs prenatal development in more than one animal species, in the Scandinavian countries NMP has been classified into the IB group, which comprises substances probably harmful to human reproduction.

Based on the NOAEL value obtained in an experimental study (500 mg/m<sup>3</sup>) and appropriate uncertainty factors, a TLV has been calculated and proposed at 120 mg/m<sup>3</sup>, and the STEL value as 240 mg/m<sup>3</sup>.

The Expert Group for Chemical Agents suggested additional notations: I (irritative substance), Sk (substance absorbed through the skin), Ft (fetotoxic substance).