

N-Metyyli-2-pyrrolidoni

TYÖTERVEYSLAITOKSEN PERUSTELUMUISTIO N-METYYLI-2-PYRROLIDONIN BIOLOGISEN ALTISTUMISIINDIKAATTORIN TOIMENPIDERAJA-ARVOLLE

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	872-50-4
Indeksi No:	212-828-1
EY No (EINECS No):	606-021-00-7
Kaava:	C ₅ H ₉ NO
Synonyymit:	NMP N-Metyylipyrrolidoni 1-Metyyli-2-pyrrolidoni 1-Metyyli-2-pyrrolidinoni
Molekyylipaino:	99,13
Muuntokerroin:	4,12 mg/m ³ =1 ppm (20 °C, 101 kPa)
Tiheys:	1,028 g/cm ³ (25 °C)
Sulamispiste:	-24,4 °C
Kiehumispiste:	201,8 °C
Höyrynpaine:	0,051 kPa (25 °C)
Leimahduspiste:	96 °C

Fysikaaliset ominaisuudet (Marcus 1998).

N-Metyyli-2-pyrrolidoni (NMP) on väritön neste, jolla on amiinimainen hajua. Se liukenee täydellisesti veteen ja useisiin orgaanisiin liuottimiin. NMP on kosteutta imevä aine (hygroσκοoppinen).

Varoitusmerkki:	T, Xi
Luokitus (EU):	Repr. Cat. 2; R61 – Xi; R36/37/38
R-lauseet:	36/37/38, 61
S-lauseet:	45, 53

Käyttö ja esiintyminen

N-Metyyli-2-pyrrolidonia (NMP) käytetään liuottimena monenlaisissa sovelluksissa (IPCS 2001; ACGIH 2007; SCOEL 2007), mm. maaleissa, petrokemiallisessa teollisuudessa, maalinpoisto- ja puhdistusaineissa elektroniikkateollisuudessa, graffitien (töhryjen) poistoaineissa sekä kloorattujen liuottimien korvaajana (esim. dikloorimetaani). Sitä käytetään myös lääkeaine-, polymeeri- ja kemianteollisuudessa, liuottimena kasvinsuojeluaineissa ja biosideissa sekä myös pigmenttien, värien ja musteiden liuottimena. NMP:tä käytetään myös paikallisesti annosteltavien lääkeaineiden imeytymisen tehostamiseen ja apuaineena kosmetiikassa.

Altistuminen

Työperäinen altistuminen

Mikroelektroniikkatehtaassa NMP-pitoisuudet olivat tyypillisesti alle 6,2 mg/m³ (<1,5 ppm), mutta tietyissä käyttötilanteissa, joissa lämpötila oli noin 80 °C, havaittiin jopa 276 mg/m³ (67 ppm) keskipitoisuus (Beaulieu ja Schmerber 1991).

Graffitien (töhryjen) poistossa 8 tunnin aikapainotetut hengitysvyöhykepitoisuudet olivat alle 5 mg/m³ (lyhytaikaisesti 25 mg/m³) (Anundi, Langworth et al. 2000; Langworth, Anundi et al. 2001).

Maalinpoistossa mitattiin hengitysvyöhykkeellä suurimmillaan 64 mg/m³ pitoisuus (lyhytaikaisesti jopa 280 mg/m³) (Åkesson ja Jönsson 2000) viitattu: (IPCS 2001).

Kahdessa japanilaisessa tehtaassa, joissa puhdistettiin NMP:llä linssejä ja metalliosia 12 h työvuoroissa 5 päivän ajan mitattiin ilmasta keskimäärin alle 2 mg/m³ (0,5 ppm) ja maksimissaan 2,8 mg/m³ (0,69 ppm) NMP-pitoisuuksia (E, Wada et al. 2000).

Saksalaisessa liimatehtaassa on eri työtehtävissä mitattu 0,9-15,5 mg/m³ NMP pitoisuuksia (korkein 5 min lyhytaikainen pitoisuus 85 mg/m³) (Bader, Rosenberger et al. 2006).

Japanilaisessa tehtaassa NMP:tä liuottimena käyttäneet työntekijät altistuivat 13,2±4,5 mg/m³ (3,2±1,1 ppm) ilmapitoisuuksille 8 tunnin ajan (Kubota, Endo et al. 2007).

NMP:tä käytettiin laitteiden puhdistamiseen Japanilaisessa tehtaassa. Ilmapitoisuudet olivat korkeimmillaan 3,3 mg/m³ (0,8 ppm) (Nishimura, Yasui et al. 2009).

Työterveyslaitoksen palvelumittauksissa on vuosina 2004-2007 mitattu NMP:n ilmapitoisuuksia 10 yrityksessä. NMP-pitoisuuksien keskiarvo oli 3,3 mg/m³ ja vaihteluväli 0,01-31 mg/m³ (n=45) (Saalo 2009). NMP:tä käytettiin tekstiiliteollisuudessa huovan valmistuksessa, laitteiden pesussa ja puhdistuksessa. Mittauksia tehtiin myös rakennuspuusepäntuotteiden maalauksessa ja painoteollisuudessa.

Koska NMP imeytyy elimistöön tehokkaasti ihon läpi, on ihon kautta altistuminen työtilanteissa todennäköistä. Kirjallisuudessa on tietoja ihokontaminaation aiheuttamista haitallisista terveysvaikutuksista, mutta näissä tapauksissa hengitystiealtistumisen annosvaikutuksen osuutta ja merkitystä on vaikea arvioida (DFG 1998).

Ei-työperäinen altistuminen

NMP:tä ei esiinny luonnossa, vaan se on synteettinen tuote (IPCS 2001). NMP:n laajan käytön vuoksi ei-työperäinen altistuminen on myös mahdollista (ACGIH 2007). Vuosina 1988-1999 Berliinin yksityisasunnoissa ja julkisissa tiloissa (toimistot, koulut ja sairaalat) on mitattu keskimäärin $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NMP-pitoisuuksia (korkein pitoisuus $302 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (Schleibinger, Hott et al. 2001) viitattu: (Flick, Talsness et al. 2009).

Kulkeutuminen elimistöön

NMP imeytyy nopeasti sekä hengitysteitse että ihon ja ruuansulatuskanavan kautta (Ursin, Hansen et al. 1995; Åkesson ja Jönsson 1997; Åkesson ja Paulsson 1997; Åkesson ja Jönsson 2000; Akrill, Cocker et al. 2002; Jönsson ja Åkesson 2003; Åkesson, Carnerup et al. 2004; Bader, Keener et al. 2005; Bader, Rosenberger et al. 2006; Carnerup, Spanne et al. 2006; Bader, Wrbitzky et al. 2007; Keener, Wrbitzky et al. 2007; Bader, Wrbitzky et al. 2008).

Huolimatta NMP:n suhteellisen vähäisestä haihtuvuudesta (korkea kiuhumispiste ja alhainen höyrynpaine) sen erilaiset käyttötavat työhygieenisesti huonoissa olosuhteissa johtaa altistumiseen myös hengitysteitse (SCOEL 2007). Hengitystiealtistuminen voi tapahtua höyrylle, aerosolille tai niiden sekoitukselle (DFG 1998).

Useissa tutkimuksissa on todettu NMP:n imeytyvän nopeasti ihon läpi (Akrill, Cocker et al. 2002; Åkesson, Carnerup et al. 2004; Bader, Keener et al. 2005; Keener, Wrbitzky et al. 2007; Bader, Wrbitzky et al. 2008). Ihoaltistumisen osuus voi olla huomattavan suuri NMP:n kokonaisaltistumisesta. Ihoaltistuminen ei johdu pelkästään liuotainroiskeista iholle vaan sitä tapahtuu myös altistuttaessa NMP-höyrylle. Jopa 42 % kokonaisaltistumisesta NMP-höyrylle voi tapahtua ihon kautta (Bader, Wrbitzky et al. 2008).

NMP imeytyy tehokkaasti ruuansulatuskanavan kautta (Åkesson ja Jönsson 1997). Ihmisellä altistuminen ruuansulatuskanavan kautta on kuitenkin ilmeisesti vähäistä. Mahdollisen altistumisen aiheuttaa hengitysilmaasta sylkeen liunneen NMP:n kulkeutuminen ruuansulatuskanavaan.

Aineenvaihdunta ja poistuminen elimistöstä

NMP:n pääasiallinen poistumisreitti elimistöstä on erittyminen virtsaan, mutta pieniä määriä poistuu myös uloshengitysilman ja ulosteiden kautta. NMP metaboloituu vesiliukoisemmiksi aineiksi, jotka erittyvät virtsaan. Imeytymisen jälkeen NMP metaboloituu 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidoniksi (5-HNMP), joka on päämetaboliatuote. 5-HNMP metaboloituu N-metyylisukkiini-imidiksi (MSI) ja edelleen 2-hydroksi-N-metyylisukkiini-imidiksi (2-HMSI) (Åkesson ja Jönsson 1997). Myös 2-pyrrolidonin (2-P) on raportoitu olevan vähäinen metaboliitti (Carnerup, Saillenfait et al. 2005; Carnerup, Spanne et al. 2006). Konjugoituneita metaboliitteja ei ole havaittu (Wells ja Digenis 1988; Åkesson ja Jönsson 1997). NMP:n metaboliatuotteet ovat samat sekä ihmisellä että rotalla, tosin 2-HMSI:n suhteellisen osuuden on havaittu olevan suurempi ihmisillä (Carnerup, Saillenfait et al. 2005; Carnerup, Spanne et al. 2006).

Altistuttaessa hengitysteitse virtsaan erittyneen kokonaisannoksen suhteelliset osuudet ovat 2 % NMP, 60 % 5-HNMP, 0,1 % MSI ja 37 % 2-HMSI (IPCS 2001). Vastaavasti aineiden biologiset puoliintumisajat ovat ≈ 4 h NMP, ≈ 6 h 5-HNMP, ≈ 8 h MSI ja ≈ 16 h 2-HMSI. Kirjallisuudessa ilmoitetuissa puoliintumisajoissa ja suhteellisissa osuuksissa on eroja eri tutkimusten välillä. Ne selittyvät lähinnä erilaisista koeolosuhteista ja myös yksilöiden välisistä

eroista. Ruuansulatuskanavan kautta tapahtuneen imeytymisen jälkeen virtsaan erittyneet suhteelliset osuudet ovat 1 % NMP, 67 % 5-HNMP, 0,1 % MSI ja 31 % 2-HMSI (IPCS 2001). Ihon kautta altistumisen on todettu pidentävän puoliintumisaikoja verrattuna muihin altistumisreitteihin (Akrill, Cocker et al. 2002; Åkesson, Carnerup et al. 2004; Bader, Keener et al. 2005; Keener, Wrbitzky et al. 2007; Bader, Wrbitzky et al. 2008). Ihon kautta altistuttaessa NMP:n ja metaboliittien poistumiseen elimistöstä vaikuttaa ei ainoastaan altistumisjakson pituus ja altistuva ihon pinta-ala vaan myös NMP:n vesiliuoksen väkevyys (Åkesson, Carnerup et al. 2004; Keener, Wrbitzky et al. 2007).

Kinetiikka

Kammioaltistuskokeissa vapaaehtoisilla koehenkilöillä (n=16) on osoitettu, että NMP erittyy virtsaan lähes heti kokokehoaltistumisen (hengitystiet ja iho) alettua ja huippupitoisuus saavutetaan pian 8 h altistumisjakson päätyttyä (Bader, Wrbitzky et al. 2007; Bader, Wrbitzky et al. 2008). Biologisen puoliintumisajan keskiarvoksi saatiin $3,8 \pm 0,2$ h ja NMP oli erittynyt kokonaan 24 h kuluttua altistumisen loppumisesta (kokonaisaika altistumisen alusta 32 h) (Bader, Wrbitzky et al. 2007). Työkuormituksella (lepo tai 75 W teholla tapahtuva kevyt työ), altistuspitoisuudella (10, 40 ja 80 mg/m^3) ja altistuspitoisuuden vaihtelulla (neljä 15 min altistusta 160 mg/m^3 pitoisuudelle 8 h aikana perustason ollessa 25 mg/m^3 ; aikapainotettu keskiarvo 72 mg/m^3) ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta aikaan, jona NMP:n huippupitoisuus saavutettiin, puoliintumisaikaan ja kokonaiserittymisaikaan (Bader, Wrbitzky et al. 2007). Työkuormitus nosti huippupitoisuutta keskimäärin 45 % verrattuna lepotilaan, mutta johtuen yksilöiden välisestä vaihtelevuudesta (≈ 30 %) huippupitoisuuksien ero oli tilastollisesti merkittävä vain 80 mg/m^3 altistuspitoisuudessa. Pelkkä ihoaltistuminen NMP-höyrylle (hengitystiet suojattu kasvomaskilla) aiheutti työkuormituksen mukaan huippupitoisuuden saavuttamiseen noin 4 h viipeen ja puoliintumisaika kasvoi noin 3-4 h verrattuna kokokehoaltistumiseen (Bader, Wrbitzky et al. 2008).

NMP:n päämetaboliatuotteen, 5-HNMP:n, erittyminen virtsaan tapahtuu hieman hitaammin kuin NMP:n, huippupitoisuus saavutetaan noin 2-4 h altistumisjakson (8 h) jälkeen. Yleensä kaikki 5-HNMP on erittynyt 32 h altistumisen päättymisestä (kokonaisaika 40 h). Työkuormituksella, altistumisen suuruudella ja pitoisuuden vaihtelulla altistumisen aikana ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta 5-HNMP:n puoliintumisaikaan $7,4 \pm 1,0$ h (Bader, Wrbitzky et al. 2007). Altistumisen lisäys ja työkuormitus kasvattivat myös 5-HNMP:n huippupitoisuutta. Pelkkä ihoaltistus NMP-höyrylle aiheutti noin 4 h viipeen huippupitoisuuden saavuttamiseen (lepo: $14,1 \pm 1,2$ h; kevyt työ: $15,8 \pm 1,3$ h) ja kasvatti puoliintumisaikaa 1-2 h (lepo: $7,5 \pm 0,8$ h; kevyt työ: $8,8 \pm 1,0$ h) verrattuna kokokehoaltistumiseen (Bader, Wrbitzky et al. 2008).

Työkuormituksella, altistuspitoisuudella ja altistuspitoisuuden vaihtelulla ei havaittu olevan vaikutusta NMP:n toisen päämetaboliatuotteen, 2-HMSI:n, puoliintumisaikaan virtsassa (24 ± 4 h) kokokehoaltistumisessa (Bader, Wrbitzky et al. 2007). Kuten edellä mainittiin, niin puoliintumisajoissa on kirjallisuuslähteestä riippuen pieniä eroja. Hengitystiealtistuskokeissa on 2-HMSI:n puoliintumisajaksi mitattu 18 h (Jönsson ja Åkesson 2003; Carnerup, Spanne et al. 2006). Huippupitoisuus saavutettiin 2-HMSI:n tapauksessa noin 22 h altistumisen päättymisen jälkeen (kokonaisaika 30 h) (Bader, Wrbitzky et al. 2008). NMP-pitoisuuden sekä työkuormituksen lisäykset kasvattivat 2-HMSI:n huippupitoisuutta (Bader, Wrbitzky et al. 2007). Altistuttaessa pelkästään ihon kautta NMP-höyrylle 2-HMSI:n puoliintumisaika oli hieman pidempi kuin kokokehoaltistumisessa, mutta ero ei ollut niin huomattava kuin NMP:n ja 5-HNMP:n tapauksissa (Bader, Wrbitzky et al. 2008). Huippupitoisuusajassa ei iho- ja kokokehoaltistumisen välillä ollut eroa. Ihoaltistumisen huippupitoisuus lepotilassa oli noin 42 % kokokehoaltistumisen huippupitoisuudesta (vastaava lukema kevyen työn kohdalla oli 36 %) (Bader, Wrbitzky et al. 2008).

Määrällisesti vähemmän merkittävien metaboliittien, MSI:n ja 2-P:n, puoliintumisajat virtsassa ovat luokkaa 8-9 h ja 7-9 h (Carnerup, Spanne et al. 2006).

Terveysvaikutukset

Eläinkokeiden havainnot

Toksikokineettisiä NMP-tutkimuksia koe-eläimillä on tehty lukuisia ja tarkemmat kirjallisuusviittaukset löytyvät mm. IPCS:n ja SCOEL:in dokumentaatioista (IPCS 2001; SCOEL 2007).

NMP:n välitön toksisuus koe-eläimissä on matala (SCOEL 2007). Suun kautta annettuna LD₅₀-arvot rotilla, hiirillä, kaneilla ja marsuilla ovat luokkaa 3500-7900 mg/kg ja ihon kautta annettuna rotilla ja kaneilla luokkaa 4000-10000 mg/kg.

Ristiriitaisten tutkimustulosten perusteella voi sanoa, että NMP on eläimille mahdollisesti ärsyttävä ihon tai silmien kautta altistettaessa (SCOEL 2007). NMP:lle herkistymistä ei eläinkokeissa ole havaittu (SCOEL 2007).

Mutageenisuus *in vitro* (SCOEL 2007): bakteereilla tehdyissä kokeissa ei ole havaittu mutageenisuutta metabolisella aktivaatiolla tai ilman sitä. Mutageenisuutta ei ole myöskään havaittu nisäkässolukokeissa. Hiivassa NMP:n on havaittu aiheuttavan aneuploidiaa.

Mutageenisuus *in vivo* (SCOEL 2007): standardien mukaan tehdyissä *in vivo*-mutageenisuustesteissä ei ole havaittu mutageenisuutta.

Karsinogeenisuus: Kahden vuoden karsinogeenisuuskokeessa, jossa 120 Charles River CD-rottaa (kumpaakin sukupuolta) altistettiin hengitysteitse NMP:lle annostasoilla 0, 40 ja 400 mg/m³ 6 h/pv, 5 pv/vk, ei havaittu ryhmien välillä eroja sairastuvuudessa tai kuolleisuudessa eikä näyttöä karsinogeenisuudesta (Lee, Chromey et al. 1987). Hiirillä ja rotilla tehdyssä kokeessa ei havaittu rotissa karsinogeenisuutta ravinnon annostasoilla 15000 mg/kg/pv ja sen alle. Koirashiirissä, jotka saivat 7200 mg/kg/pv ravinnossa (vastaten 10089 mg/kg ruumiinpainoa), huomattiin maksa-adenoomien ja karsinoomien kohonneen (Malley, Kennedy et al. 2001). Käytetty B6C3F1-hiirikanta on kuitenkin tunnettu herkkyydestään maksakasvainten syntymiselle.

Lisääntymistoksisuus: Rotilla tehdyissä kokeissa on havaittu NMP-altistumisen aiheuttamaa lisääntymistoksisuutta (IPCS 2001; Saillenfait, Gallissot et al. 2002; Saillenfait, Gallissot et al. 2003; Saillenfait, Sabaté et al. 2007; Sitarek ja Stetkiewicz 2008). Saillenfaitin työryhmä on tutkinut lisääntymistoksisuutta tiineenä olevissa Sprague-Dawley-rotissa, joita altistettiin NMP:lle joko suun kautta (0, 125, 250, 500 ja 750 mg/kg/pv) tai ilman kautta (0, 123, 247 ja 494 mg/m³; 6h/pv) tiineyden 6.-20. päivänä. Suun kautta annosteltuna NMP:n NOAEL-annokset (No Observed Adverse Effect Level) olivat emotoksisuudelle 250 mg/kg/pv ja kehitystoksisuudelle 125 mg/kg/pv (Saillenfait, Gallissot et al. 2002). Kehitystoksisuuden NOAEL oli siis alle vastaavan emotoksisuuden annoksen. Selvimpänä kehitystoksisuuden indikaattorina pidettiin sikiöiden kasvun hidastumista. NMP aiheutti myös teratogeenisuutta (epämuodostumia) koe-eläimissä (oireita mm. umpinainen peräaukko, puuttuva häntä, voimakas turvotus, epämuodostumia valtasuonistossa ja kaularangassa). Teratogeenisuudelle saatiin NOAEL-annokseksi 250 mg/kg/pv. Ilmapitoisuudelle altistettaessa (kokokeho) vastaavat NOAEL-annokset olivat 123 mg/m³ (30 ppm) emotoksisuudelle ja 247 mg/m³ (60 ppm) kehitystoksisuudelle. Kriittisenä vaikutuksena oli tässäkin tapauksessa sikiöiden painonkehityksen viivästyminen (Saillenfait, Gallissot et al. 2003). Kyseisessä tutkimuksessa ei havaittu haitallisia vaikutuksia alkion/sikiön elinkelpoisuuteen eikä teratogeenisiä vaikutuksia. Leen ryhmän ilma-altistustulokset tukevat tätä havaintoa, sillä altistettaessa rottia NMP-

pitoisuuksille 0, 100 ja 360 mg/m³ (6h/pv) tiineyden 6.-15. päivänä ei havaittu alkio-/sikiötoksisuutta eikä teratogeenisuutta (Lee, Chromey et al. 1987). Altistettaessa rottia ihon kautta NMP aiheutti alkuraskauden keskenmenoja sekä lieviä luustoepämudostumia annostasolla 750 mg/kg/pv (Becci, Knickerbocker et al. 1982). Samalla annostasolla oli

nähtävissä myös lievää emojen painon laskua. NOAEL oli sekä emotoksisuudelle että alkiotoksisille/teratogeenisille vaikutuksille 237 mg/kg.

Sitarek ja Stetkiewicz ovat tutkineet NMP:n vaikutusta koirasrottien lisääntymistoksisuuteen (Sitarek ja Stetkiewicz 2008). Rotille annettiin suun kautta 0, 100, 300 ja 1000 mg/kg/pv NMP:tä 10:n viikon ajan, jonka jälkeen ne paritettiin altistumattomien naaraiden kanssa. Koirasrotilla havaittiin kivistoksisuutta ja hedelmättömyyttä korkeimmalla annostasolla 1000 mg/kg/pv (NOAEL 300 mg/kg/pv). Alhaisemmat pitoisuudet eivät vaikuttaneet koiraiden hedelmällisyyteen. Poikasten elinkelpoisuutta ja kehitystä seurattiin 28 päivän ajan. Ainoastaan alimmalla annostasolla (100 mg/kg/pv) ei havaittu vaikutusta sikiön kehitykseen ja näin ollen NOAEL on 100 mg/kg/pv.

Viimeaikoina on julkaistu tutkimuksia myös NMP-metaboliittien vaikutuksesta lisääntymistoksisuuteen sekä rottakokeissa (Saillenfait, Sabaté et al. 2007) että *in vitro*-kokeissa (Flick, Talsness et al. 2009). Saillenfaitin ryhmä on altistanut Sprague-Dawley-rottia tiineyden 6.-20. päivänä suun kautta 5-HNMP:lle (0, 250, 500, 750 ja 1000 mg/kg/pv), MSI:lle (0, 500, 750, 1000 ja 1250 mg/kg/pv) ja 2-HMSI:lle (0, 250, 500, 750, 1000 ja 1500 mg/kg/pv) (Saillenfait, Sabaté et al. 2007). 5-HNMP ja 2-MSI eivät aiheuttaneet kehitystoksisuutta tutkituilla annoksilla. MSI oli teratogeeninen 1000 ja 1250 mg/kg/pv annoksilla, mutta vähemmän kuin NMP (katso edellä). Yhteenvetona todettiin, että mitä todennäköisimmin suun kautta annosteltuna kyseiset NMP:n metaboliitit eivät ole merkittäviä kehitystoksisuuden aiheuttajia.

Myös 2-P:n on rottakokeissa havaittu olevan lisääntymisterveydelle vaarallinen aine (Bio-Research Laboratories LTD., 1990, projektinumero 83880; <http://ecb.jrc.ec.europa.eu>). Sprague-Dawley-rottia tiineyden 6.-15. päivänä 2-P:llä altistettaessa saatiin NOAEL-annokseksi emotoksisuudelle 190 mg/kg/pv ja vastaavasti teratogeenisuudelle 600 mg/kg/pv.

Flickin työryhmä on tutkinut NMP:n ja sen metaboliittien (5-HNMP, MSI ja 2-HMSI) alkiotoksisuutta *in vitro*-kokeissa (Flick, Talsness et al. 2009). MSI:n ja 2-HMSI:n ei todettu aiheuttavan alkiotoksisuutta, mutta NMP ja 5-HNMP luokiteltiin heikosti alkiotoksisiksi. Tulos on vain siltä osin yhtenevä *in vivo*-kokeiden (Saillenfait, Sabaté et al. 2007) kanssa, että NMP on metaboliitteja alkiotoksisempi. 5-HNMP:n ja MSI:n alkiotoksisuuden suhteen kyseiset *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimustulokset eivät ole yhteneväiset.

Ihmisiä koskevat tiedot

Välittömästi NMP:n myrkyllisyydestä ihmiselle ei ole tietoja, eikä sille herkistymistä ole havaintoja. Epidemiologisia tutkimuksia ei ole julkaistu (SCOEL 2007).

Työperäinen tieto

Tarkempia työperäistä NMP-altistumista käsitteleviä tutkimuksia on julkaistu vain muutama. Mikroelektroniikkatehtaan työntekijöiden on ilmoitettu kokeneen jo lyhytaikaisessa altistuksessa (30 min, 2,9 mg/m³) mietoa, pistävää hajua ja "kroonista" päänsärkyä (Beaulieu ja Schmerber 1991). Muita tätä tukevia raportteja ei ole. Samassa tutkimuksessa raportoitiin lisäksi, että noin 80 °C lämpöistä NMP:tä käsitelleet työntekijät, jotka altistuivat enimmillään 276 mg/m³ keskiarvopitoisuudelle, kokivat voimakasta silmä-ärsytystä ja päänsärkyä.

NMP aiheutti ihoärsytystä ja kosketusihottumaa 10:lle 12:sta sähköalan yrityksen työntekijässä, jotka altistuivat NMP:lle 2 vuorokauden ajan 8 h päivässä (Leira, Tiltnes et al. 1992). Samantapaisia havaintoja on ilmoitettu työntekijöillä, jotka käyttivät NMP:tä puhdistukseen yrityksessä, joka valmistaa auton turvaistuimia (Jungbauer, Coenraads et al. 2001). Tämän katsottiin johtuvan liuottimen nestettä imevästä vaikutuksesta ihon sarveiskalvolla.

NMP:lle altistumista on raportoitu tapahtuvan myös graffitien poistotyössä (Anundi, Lind et al. 1993; Anundi, Langworth et al. 2000), sillä graffitien poistoaineet sisältävät yleensä 10-30 % NMP:tä. Tutkittaessa 38 graffitien poistajaa, jotka työskentelivät Tukholman metro- ja juna- asemilla 8 h työvuoroissa, havaittiin väsymyksen, päänsäryn sekä hengitystie-, silmä- ja iho- oireiden merkittävästi lisääntyneen verrattessa altistumattomiin (Langworth, Anundi et al. 2001). NMP-pitoisuudet $0,03-4,52 \text{ mg/m}^3$ olivat alle 2,5 % Ruotsin silloisesta työhygieenisestä raja-arvosta (200 mg/m^3 , 49 ppm). Työvuoron jälkeen mitatut virtsan 5-HNMP-pitoisuudet olivat luokkaa $0,03-18,3 \text{ mmol/mol}$ kreatiniinia. Lyhytaikaisessa altistumisessa keskimääräinen 15 min aikapainotettu NMP-pitoisuus oli $4,71 \pm 6,17 \text{ mg/m}^3$ (vaihteluväli $0,01-24,61 \text{ mg/m}^3$) (Anundi, Langworth et al. 2000; Langworth, Anundi et al. 2001). Tässäkin tapauksessa pitoisuudet olivat paljon pienempiä ($<10 \%$), kuin Ruotsin silloinen työhygieeninen raja-arvo lyhytkestoiselle altistumiselle (300 mg/m^3 , 73 ppm).

Saksalaisessa liimatehtaassa NMP:lle altistuvista 7:stä työntekijästä 6 altistui $0,9-6,6 \text{ mg/m}^3$ 8 h keskiarvopitoisuudelle (Bader, Rosenberger et al. 2006). Näillä henkilöillä ei havaittu NMP:n aiheuttamia terveysvaikutuksia. Vastaavat virtsan 5-HNMP-pitoisuudet työvuoron päätyttyä olivat luokkaa $4,0-33,5 \text{ mg/g}$ kreatiniinia. Liima-astioiden puhdistustyötä tekevä työntekijä altistui $15,5 \text{ mg/m}^3$ 8 h keskiarvopitoisuudelle ($14,9 \text{ mg/m}^3$ 30 min, $18,0 \text{ mg/m}^3$ 102 min, 85 mg/m^3 noin 5 min) ja hänellä ilmeni ärsytysoireita (silmiä valumista, päänsärkyä, kurkkukipua ja vatsakipua). Työntekijän virtsan 5-HNMP-pitoisuus oli 124 mg/g kreatiniinia. Hänen henkilökohtainen suojavarustuksensa ei aina ollut ohjeiden mukainen. Liimatehtaan keskimääräiset ilmapitoisuudet olivat alle 0,25 %:sta (pullotus- ja lastaustyö) maksimissaan 3,75 %:iin (tuotantotyö) Saksan silloisista MAK (maximale Arbeitsplatz-Konzentration)- ja AGW (Arbeitsplatzgrenzwerte)- raja-arvoista 80 mg/m^3 (19 ppm). Liima-astian puhdistustyössä huippuarvo oli 53 % lyhytaikaisesta raja-arvosta 160 mg/m^3 (39 ppm) (Bader, Rosenberger et al. 2006).

Japanilaisessa tehtaassa mitatut suurimmat pitoisuudet olivat $3,3 \text{ mg/m}^3$ (0,8 ppm), joka on alle Japanin työperäisen raja-arvon ($4,1 \text{ mg/m}^3$, 1 ppm) (JSOH 2008). Kliinisten ja psykologisten testien perusteella altistuneiden (n=14) ja altistumattomien työntekijöiden (n=15) välillä ei havaittu mitään terveydellisiä eroja (Nishimura, Yasui et al. 2009).

Altistuskokeet

Akustisella rinometrialla ei havaittu muutoksia nenäontelossa eikä spirometrialla keuhkotoiminnoissa, kun kuutta vapaaehtoista altistettiin NMP-pitoisuuksille 0, 10, 25 ja 50 mg/m^3 8 h ajan (Åkesson ja Paulsson 1997). NMP:n ei todettu aiheuttavan nenä-, silmä- tai hengitysärsytystä kyseisillä pitoisuuksilla. Vapaaehtoisista kaksi tunnisti NMP:n hajun 50 mg/m^3 pitoisuudessa.

Vastaavasti kuutta vapaaehtoista altistettiin 8 h ajan pitoisuuksille 0, 10, 25 ja 50 mg/m^3 ja tutkittiin 5-HNMP:n (Åkesson ja Jönsson 2000) ja 2-HMSI:n (Jönsson ja Åkesson 2003) käyttöä NMP-altistumisen biomarkkerina sekä plasmasta että virtsasta. Molemmissa tutkimuksissa ilman NMP-pitoisuus ja metaboliitin plasma-/virtsapitoisuus korreloivat hyvin. Esim. työvuoron jälkeisen virtsan 5-HNMP pitoisuuden (mmol/mol kreatiniinia, y-arvo) ja ilman NMP-pitoisuuden (mg/m^3 , x-arvo) välisen regressiosuoran yhtälöksi saatiin $y=2,19x-0,065$

(korrelaatiokerroin $r=0,95$) (Åkesson ja Jönsson 2000). Yhtälön avulla NMP:n 8 h HTP-arvoa 40 mg/m^3 vastaavaksi 5-HMSI-pitoisuudeksi saadaan $87,5 \text{ mmol/mol}$ kreatiniinia ($89,1 \text{ mg/g}$ kreatiniinia).

Kyynärvarren ihon kautta tapahtuvaa altistumista puhtaalle (100 %) NMP:lle (6 h, 300 mg) on tutkittu sekä naisilla ($n=6$) että miehillä ($n=6$) (Åkesson, Carnerup et al. 2004). Naisten ja miesten toksikokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja. Lisäksi kolmannella koehenkilöryhmällä ($n=6$) tutkittiin vastaavan suuruisen NMP-annoksen vaikutusta kinetiikkaan 50 % NMP-vesiliuoksella. 5-HNMP:n huippupitoisuus saavutettiin 6-8 h

myöhemmin verrattuna 100 % NMP:hen. 2-HMSI:n kohdalla vastaavaa viivettä ei huomattu. Samanlaiseen lopputulokseen on päädytty myös myöhemmässä tutkimuksessa (Keener, Wrbitzky et al. 2007). Yksikään vapaaehtoisista koehenkilöistä ei kertonut NMP-altistumisen aiheuttavan minkäänlaista ärsytystä.

Suhteellisen kosteuden (RH) vaikutusta NMP:n kokokehoaltistumiseen on tutkittu kuivassa ($\approx 20 \text{ % RH}$) ja kosteassa ($\approx 80 \text{ % RH}$) ilmassa (pitoisuus noin 20 mg/m^3) kuudella vapaaehtoisella koehenkilöllä 8 h ajan (Carnerup, Spanne et al. 2006). Ilman kosteuden ei havaittu aiheuttavan merkittäviä eroja NMP-altistumiseen, mutta erityisesti kosteassa ilmassa koehenkilöiden välillä todettiin huomattavia yksilöllisiä eroja NMP:n ja metaboliittien erittymisessä. Samassa tutkimuksessa varmistettiin 2-P:n olevan NMP:n metaboliitti myös ihmisessä.

NMP:lle altistumista kämmenselän ihon kautta on tutkittu vapaaehtoisilla koehenkilöillä ($n=4$) (Keener, Wrbitzky et al. 2007). Kuten aikaisemmissakin ihoaltistuskokeissa, NMP:n todettiin absorboituvan ihon läpi nopeasti (keskimäärin $5,4 \pm 1,5 \text{ mg NMP cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$ altistuttaessa 100 % NMP:lle 2 h ajan). Vedellä laimennetun 50 % NMP:n absorptio nopeus oli $0,9 \pm 0,5 \text{ mg NMP cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$. Raportissa tähdennettiin, että vaikka työpaikkojen ilmapitoisuudet ovat usein vain joitakin prosentteja asetetuista raja-arvoista, niin ihoaltistuminen saattaa kasvattaa huomattavasti kokonaisaltistumista NMP:lle. Biomonitorointi onkin välttämätöntä, jotta saataisiin luotettava kuva NMP-altistumisesta.

Baderin työryhmä (Bader, Wrbitzky et al. 2007) on hiljattaen altistanut vapaaehtoisia koehenkilöitä ($n=16$) NMP-höyrypitoisuuksille 0, 10, 40 ja 80 mg/m^3 kahdessa 4 h jaksossa, joiden välissä oli 30 min altistumaton jakso. Lisäksi tutkittiin lyhytaikaisen altistumisen vaikutusta: 25 mg/m^3 taustapitoisuus, neljä 15 min jaksoa 160 mg/m^3 pitoisuudella, joiden välissä 2 h (keskimääräinen 8 h aikapainotettu pitoisuus 72 mg/m^3). Tutkimukset tehtiin sekä lepotilassa että kevyttä työtä vastaavissa olosuhteissa (kuntopyöräilyä 75 W teholla 6×10 min jaksoissa). Työvuoron jälkeisten virtsan 5-HNMP pitoisuuksien (mg/g kreatiniinia, y-arvo) ja ilman NMP-pitoisuuksien (mg/m^3 , x-arvo) väliseksi regressiosuoran yhtälöksi saatiin lepotilassa $y=1,47x-0,40$ ($r=0,869$) ja kevyessä työkuormituksessa $y=1,90x-2,45$ ($r=0,913$). Yhtälöistä voidaan laskea NMP:n 8 h HTP-arvoa 40 mg/m^3 vastaavat 5-HNMP-pitoisuudet 58,4 (lepo) ja 73,6 (työ) mg/g kreatiniinia. Tulosten perusteella työkuormituksella on selvä vaikutus NMP-altistumiseen ja tämä tulisi ottaa huomioon biologisia raja-arvoja asetettaessa. Samoihin koejärjestelyihin liittyen vertailtiin myös kokokeho- ja ihoaltistusta NMP-höyrylle (Bader, Wrbitzky et al. 2008). Pelkkää ihoaltistumista edellä mainitussa kokeessa mitattiin suojaamalla hengitystiet kasvomaskilla (hengityksensuojaimella). Ihoaltistumisen todettiin lepotilassa olevan jopa 42 % kokokehoaltistumisen annoksesta. Kuormituksessa vastaava arvo oli 33 %.

Edellä mainittujen Baderin työryhmän kammioaltistuskokeiden yhteydessä tutkittiin perusteellisesti myös NMP:n aistinvaraisia vaikutuksia (van Thriel, Blaszkewicz et al. 2007). NMP:n haju havaittiin kaikilla pitoisuuksilla ($10\text{-}80 \text{ mg/m}^3$), mutta sen ei todettu aiheuttavan haitalliselta tuntuvaa ärsytystä millään pitoisuudella mukaan lukien lyhytkestoiset altistukset aina 160 mg/m^3 asti. Tämä tulos sekä myös Åkessonin ja Paulssonin kammioaltistuskokeen (Åkesson ja Paulsson 1997) tulokset ovat ristiriidassa joidenkin edellämainittujen työperäisten

tutkimustulosten kanssa. Syynä ristiriitaan saattaa olla sekä erot mittausjärjestelyissä että työperäinen altistuminen useille muille aineille samanaikaisesti NMP:n kanssa (van Thriel, Blaszkewicz et al. 2007).

HTP-arvo

NMP:n HTP-arvot ovat 40 mg/m³ (10 ppm), 8 h aikapainotettu keskiarvopitoisuus ja 80 mg/m³ (20 ppm), 15 min aikapainotettu keskiarvopitoisuus (STM 2009). Lisäksi NMP:lle on annettu huomautus 'iho', jolla varoitetaan aineen ihon läpi imeytymisestä (STM 2009). Kemian työsuojeluneuvottelukunta on laatinut HTP-arvojen perustelut ja tehnyt ohjeraja-arvoesitykset (KETSU 2007).

Virtsan 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidoni NMP-altistumisen indikaattorina

Analyttiset menetelmät ja näytteenotto

Työterveyslaitoksella kehitetyssä menetelmässä 5-HNMP eristetään virtsasta Isolute[®] ENV+ -kiinteäfaasiuuttopylväällä, jonka jälkeen näyte pakastetaan, kylmäkuivataan ja liuotetaan uudelleen määrityksessä käytettyyn ajoliuokseen. Määritys tapahtuu nestekromatografisesti käyttäen massaspektrometriä detektorina. NMP-altistumisen arvioinnin ja analyysitulosten tulkinnan luotettavuuden kannalta näytteenoton oikea ajankohta on erittäin tärkeä. Virtsanäyte suositellaan otettavan työvuoron päätyttyä (iltanäyte) työviikon tai altistumisjakson lopulla (TTL 2009).

Muulla on käytössä myös kaasukromatografisia menetelmiä virtsan 5-HNMP-pitoisuuden mittaamiseen (Jönsson ja Åkesson 1997; Angerer 2007).

Altistumattomien 'viitearvot'

Altistumattomien henkilöiden NMP-metaboliittien mittaustuloksia ei ole käytettävissä, mutta NMP:n ilmapitoisuusmittaukset (Schleibinger, Hott et al. 2001) viittaisivat hyvin pieneen taustapitoisuuteen. Työterveyslaitoksella käytetään altistumattomien viitearvona virtsan 5-HNMP-pitoisuutta 1 µmol/l, kunnes saadaan tarkempaa tietoa ei-työperäisestä NMP-altistumisesta. Kyseinen pitoisuus pystytään luotettavasti mittaamaan jokaisessa mittaussarjassa.

Mittaustulosten tulkintaan vaikuttavia tekijöitä

Biologisten altistusindikaattorien mittaustuloksiin ja altistumisen arviointiin vaikuttavat varsinkin näytteenoton ajankohta (iltanäyte vs aamunäyte) kuin myös näytteestä mitattujen indikaattoriaineiden toksikokinetiikka. Ihon kautta tapahtuva imeytyminen (esim. liuotinoskeet iholle) voi merkittävästi nostaa kokonaisannosta ja 5-HNMP:n pitoisuutta virtsassa verrattuna altistumiseen pelkästään ilman kautta.

NMP:tä käytetään joidenkin paikallisesti annosteltavien lääkeaineiden imeytymisen tehostamiseen (Williams ja Barry 2004), mikä voi aiheuttaa virhettä työperäisen altistumisen määrittämiseen. Etyylialkoholi saattaa vaikuttaa NMP:n metaboliaan ja näin ollen myös 5-HNMP-pitoisuuteen (ACGIH 2007).

Perustelut biologiselle raja-arvolle

Vapaaehtoisilla laboratorio-olosuhteissa tehdyt altistuskokeet viittaavat siihen, että NMP ei aiheuta ihmisillä ärsytys- tai muita terveysvaikutuksia alle 50-80 mg/m³ ilmapitoisuuksissa (Åkesson ja Paulsson 1997; van Thriel, Blaszkewicz et al. 2007). Joissain tutkimuksissa työntekijöillä on raportoitu esiintyvän ärsytysoireita pienemmissäkin pitoisuuksissa, mutta annos-vaste-suhdetta ei ole pystytty määrittämään. Lisäksi monialtistumista useille eri aineille ei aina ole voitu sulkea pois. Sosiaali- ja terveysministeriön asettama 8 h HTP-arvo NMP:lle on 40 mg/m³ (STM 2009), minkä pitäisi estää ärsytysvaikutukset (KETSU 2007). Lineaarinen korrelaatio NMP:n 8 h aikapainotetun keskiarvopitoisuuden ja virtsan työvuoron jälkeen mitatun 5-HNMP-pitoisuuden välillä on raportoitu kahdessa eri tutkimuksessa (Åkesson ja Jönsson 2000; Bader, Wrbitzky et al. 2007). NMP:n 8 h keskiarvopitoisuutta ilmassa vastaa Åkessonin ja Jönssonin tulosten perusteella virtsan 5-HNMP pitoisuus 89,1 mg/g kreatiniinia (1086 µmol/l) ja Baderin ryhmän tulosten perusteella levossa 58,4 mg/g kreatiniinia (712 µmol/l) ja kevyessä työssä 73,6 mg/g kreatiniinia (897 µmol/l). Keskiarvo näistä kolmesta tuloksesta on 73,7 mg/g kreatiniinia (898 µmol/l). Suluissa annetut arvot vastaavat Työterveyslaitoksen käyttämiä yksiköitä. Ne on laskettu huomioimalla, että Työterveyslaitoksen biomonitorointimittaustulosten perusteella virtsan keskimääräinen suhteellinen tiheys on 1,021 g/cm³, joka vastaa 12,4 mmol/l (1,4 g/l) kreatiniinipitoisuutta. Tämän perusteella voidaan esittää, että virtsan 5-HNMP:n keskiarvopitoisuus 900 µmol/l (103,6 mg/l) vastaa 8 h altistumista ilman NMP-pitoisuudelle 40 mg/m³. Pitoisuus on yhdenmukainen EU:n ja Yhdysvaltojen vastaavien biologisten ohjearvojen kanssa, mutta se on pienempi kuin Saksassa annettu raja-arvo (katso alla). On huomioitava, että Saksassa ilmapitoisuuden ohjearvo 82 mg/m³ on suurempi kuin vastaava arvo EU:ssa ja Yhdysvalloissa (40 mg/m³).

Koe-eläimillä tehdyissä kokeissa sekä *in vitro*-kokeissa on havaittu NMP-altistumisen aiheuttavan lisääntymistoksisuutta (IPCS 2001; Saillenfait, Gallissot et al. 2002; Saillenfait, Gallissot et al. 2003; Saillenfait, Sabaté et al. 2007; Sitarek ja Stetkiewicz 2008; Flick, Talsness et al. 2009). NMP on EU-luokituksen mukaan määritelty lisääntymisriskille vaaralliseksi aineeksi (Repr. Cat. 2) (<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>). Raskauden aikana lisääntymistoksisille aineille ei tule altistua ja tästä syystä Suomessa sovelletaan biologisena raja-arvona raskauden aikana altistumattomien viite-arvoa 1 µmol/l (Taskinen, Lindbohm et al. 2006).

Raja-arvo biologiselle altistusindikaattorille

Työterveyslaitos esittää NMP:n biologiseksi toimenpideraja-arvoksi virtsan 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidonin pitoisuutta 900 µmol/l (iltanäyte), joka vastaa 8 h HTP-arvoa 40 mg/m³ (10 ppm). Virtsan 5-HNMP-pitoisuudet vastataan korjattuina suomalaisten työntekijöiden keskimääräiseen virtsan suhteelliseen tiheyteen 1,021 g/cm³.

Koska NMP luokitellaan lisääntymisriskille vaaralliseksi aineeksi, raskauden aikana ei tule altistua NMP:lle. Raskaana-oleville sovelletaan raja-arvona altistumattomien viite-arvoa 1 µmol/l.

Muulla asetettuja ohjearvoja

- EU (SCOEL): virtsan 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidonin BLV-arvo (Biological Limit Value) 70 mg/g kreatiniinia (2-4 tuntia työvuoron/altistumisjakson jälkeen) vastaa 8 h keskiarvopitoisuutta 40 mg/m³ (10 ppm) (SCOEL 2007).
- Saksa (DFG): virtsan 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidonin BAT-arvo (Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte) 150 mg/l altistumisjakson/työvuoron jälkeen. MAK-arvo (maximale Arbeitsplatz-Konzentration) 82 mg/m³ (20 ppm) 8 h altistumiselle (DFG 2009).
- Yhdysvallat (ACGIH): virtsan 5-hydroksi-N-metyyli-2-pyrrolidonin BEI-arvo (Biological Exposure Indice) 100 mg/l työvuoron jälkeen, joka pohjautuu 40 mg/m³ (10 ppm) 8 h keskiarvopitoisuuteen (ACGIH 2009).

Muut biologiset indikaattorit

Virtsan 2-HMSI-pitoisuus korreloi hyvin NMP:n ilmapitoisuuksien kanssa 8 tunnin altistumisajanjaksolla (Åkesson ja Jönsson 2000; Jönsson ja Åkesson 2003; Bader, Wrbitzky et al. 2007; Bader, Wrbitzky et al. 2008) ja sitä voidaan myös käyttää NMP-altistumisen indikaattorina (Jönsson ja Åkesson 1997; Jönsson ja Åkesson 1997; Åkesson ja Paulsson 1997; Åkesson, Carnerup et al. 2004; Bader, Wrbitzky et al. 2007; Bader, Wrbitzky et al. 2008). 2-HMSI:n suhteellinen osuus erittyneestä kokonaisannoksesta on noin 30 % ja sen eritysnopeuden on katsottu olevan vähemmän riippuvainen altistumisreitistä kuin 5-HNMP (Bader, Wrbitzky et al. 2008). Lisäksi 2-HMSI:n kinetiikka ei juurikaan riipu siitä onko NMP ihon kautta altistuttaessa 100 %:sta vai vedellä laimennettua, toisin kuin 5-HNMP:n (Åkesson, Carnerup et al. 2004; Keener, Wrbitzky et al. 2007). 2-HMSI:n puoliintumisaika on pidempi, kuin 5-HNMP:n ja näin ollen näytteenotto voidaan suorittaa altistumista seuraavan päivän aamuna. Lisäksi 2-HMSI:n on sanottu kuvaavan 5-HNMP:tä paremmin pitkäaikaista NMP-altistumista. Pitkäaikaisen altistumisen aiheuttamasta 2-HMSI:n kerääntymisestä ei kuitenkaan ole vielä julkaistu tutkimuksia. SCOEL on julkaissut 2-HMSI:lle biologisen raja-arvon (BLV) 20 mg/g kreatiniinia mitattuna altistumispäivän jälkeisenä aamuna (SCOEL 2007). Työterveyslaitoksen mittausmenetelmällä pystytään tarvittaessa määrittämään virtsan 2-HMSI samanaikaisesti 5-HNMP:n kanssa.

Virtsan NMP-pitoisuus korreloi hyvin ilmapitoisuuksien kanssa (Bader, Wrbitzky et al. 2007; Bader, Wrbitzky et al. 2008) ja myös NMP:n mittaamista plasmasta tai virtsasta voidaan käyttää biomonitoroinnissa (Åkesson ja Paulsson 1997; E, Wada et al. 2000; Nishimura, Yasui et al. 2009). Tämän menetelmän heikkoutena on mm. se, että NMP:n puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt, jolloin näytteenotto on ajoitettava tarkasti (heti työvuoron päätyttyä). Lisäksi NMP:n suhteellinen osuus erittyneestä kokonaisannoksesta on pieni. Myös näytteen kontaminaatoriski on suuri. On kuitenkin huomioitava, että NMP-analytiikka ei välttämättä vaadi yhtä työlästä näytteenesikäsittelyvaihetta kuin 5-HNMP:n ja 2-HMSI:n tapauksissa (Bader, Wrbitzky et al. 2007; Bader, Wrbitzky et al. 2008). Työterveyslaitoksen mittausmenetelmällä pystytään tarvittaessa määrittämään virtsan NMP samanaikaisesti 5-HNMP:n kanssa.

Plasman ja virtsan MSI-pitoisuuden määrittäminen on myös mahdollista (Jönsson ja Åkesson 2001; Jönsson ja Åkesson 2003). MSI:n suhteellinen pitoisuus näytteessä ja osuus kokonaisannoksesta ovat kuitenkin niin pienet, että MSI ei sovellu yksinään NMP-altistumisen mittariksi. Työterveyslaitoksen mittausmenetelmällä pystytään tarvittaessa määrittämään virtsan MSI samanaikaisesti 5-HNMP:n kanssa.

Teoriassa myös 2-P:tä voitaisiin käyttää yhtenä NMP-altistumisen indikaattorina (Carnerup, Spanne et al. 2006). 2-P on kuitenkin määrällisesti vähäinen metaboliitti eikä sen merkityksestä NMP-altistumisen biomonitoroinnissa ole vielä ilmestynyt tarkempia tutkimuksia.

Viitteet

- ACGIH (2007). N-Methyl-2-pyrrolidone BEI, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- ACGIH (2009). TLVs and BEIs, Signature Publications.
- Akrill, P., J. Cocker, et al. (2002). "Dermal exposure to aqueous solutions of N-methyl pyrrolidone." Toxicology Letters 134: 265-269.
- Angerer, J., Ed. (2007). Biomonitoring Methods. The MAK Collection for Occupational Health and Safety: Part IV, Volume 11. Weinheim, Wiley-VCH.
- Anundi, H., S. Langworth, et al. (2000). "Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal." International Archives of Occupational and Environmental Health 73(8): 561-569.
- Anundi, H., M. L. Lind, et al. (1993). "High exposures to organic solvents among graffiti removers." International Archives of Occupational and Environmental Health 65(4): 247-251.
- Bader, M., S. A. Keener, et al. (2005). "Dermal absorption and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone." International Archives of Occupational and Environmental Health 78(8): 673-676.
- Bader, M., W. Rosenberger, et al. (2006). "Ambient monitoring and biomonitoring of workers exposed to N-methyl-2-pyrrolidone in an industrial facility." International Archives of Occupational and Environmental Health 79(5): 357-364.
- Bader, M., R. Wrbitzky, et al. (2008). "Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase." Archives of Toxicology 82(1): 13-20.
- Bader, M., R. Wrbitzky, et al. (2007). "Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions." Archives of Toxicology 81(5): 335-346.
- Beaulieu, H. J. ja K. R. Schmerber (1991). "M-Pyrol® (NMP) use in the microelectronics industry." Applied Occupational and Environmental Hygiene 6(10): 874-880.
- Becci, P. J., M. J. Knickerbocker, et al. (1982). "Teratogenicity study of N-methylpyrrolidone after dermal application to Sprague-Dawley rats." Fundamental and Applied Toxicology 2(2): 73-76.
- 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 and Chemical Toxicology 43(9): 1441-1447.
- Carnerup, M. A., M. Spanne, et al. (2006). "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." Toxicology Letters 162: 139-145.
- DFG (1998). N-Methyl-2-Pyrrolidone (vapour). Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. H. Greim. Weinheim, Wiley-VCH. 10.
- DFG (2009). List of MAK and BAT Values 2009. Weinheim, Wiley-VCH.
- E, X., Y. Wada, et al. (2000). "A linear pharmacokinetic model predicts usefulness of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) in plasma or urine as a biomarker for biological monitoring for NMP exposure." Journal of Occupational Health 42(6): 321-327.

- Flick, B., C. E. Talsness, et al. (2009). "Embryotoxic potential of N-methyl-pyrrolidone (NMP) and three of its metabolites using the rat whole embryo culture system." Toxicology and Applied Pharmacology 237(2): 154-167.
- 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.
- JSOH (2008). "Recommendation of Occupational Exposure Limits (2008-2009) The Japan Society for Occupational Health." Journal of Occupational Health 50(5): 426-443.
- Jungbauer, F. H. W., P. J. Coenraads, et al. (2001). "Toxic hygroscopic contact reaction to N-methyl-2-pyrrolidone." Contact Dermatitis 45(5): 303-304.
- Jönsson, B. A. G. ja B. Åkesson (1997). "Analysis of 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in plasma." Chromatographia 46(3-4): 141-144.
- Jönsson, B. A. G. ja B. Åkesson (1997). "Determination of 5-hydroxy-N-methylpyrrolidone and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in human urine." Journal of Chromatography B 694(2): 351-357.
- Jönsson, B. A. G. ja B. Åkesson (2001). "N-Methylsuccinimide in plasma and urine as a biomarker of exposure to N-methyl-2-pyrrolidone." International Archives of Occupational and Environmental Health 74(4): 289-294.
- Jönsson, B. A. G. ja B. Åkesson (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." International Archives of Occupational and Environmental Health 76(4): 267-274.
- Keener, S. A., R. Wrbitzky, et al. (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." International Archives of Occupational and Environmental Health 80(4): 327-334.
- KETSU (2007). Esitys N-metyylipyrrolidonin HTP-arvoiksi, Kemian työsuojeluneuvottelukunta.
- Kubota, R., Y. Endo, et al. (2007). "SPE-GC/FTD determination of N-methyl-2-pyrrolidone and its metabolites in urine." Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 854(1-2): 204-210.
- Langworth, S., H. Anundi, et al. (2001). "Acute health effects common during graffiti removal." International Archives of Occupational and Environmental Health 74(3): 213-218.
- Lee, K. P., N. C. Chromey, et al. (1987). "Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic, and two-year inhalation studies." Fundamental and Applied Toxicology 9(2): 222-235.
- Leira, H. L., A. Tiltnes, et al. (1992). "Irritant cutaneous reactions to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP)." Contact Dermatitis 27(3): 148-150.
- 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 and Chemical Toxicology 24(4): 315-338.
- Marcus, Y. (1998). The Properties of Solvents. Chichester, Wiley.
- Nishimura, S., H. Yasui, et al. (2009). "A Cross-sectional Observation of Effect of Exposure to N-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP) on Workers' Health." Industrial Health 47(4): 355-362.
- Saalo, A., Vainiotalo, S., et al. (2009). Työympäristön kemikaalien altistumismittaukset 2004-2007. Työympäristötutkimuksen raporttisarja. Helsinki, Työterveyslaitos: käsikirjoitus.
- Saillenfait, A. M., F. Gallissot, et al. (2002). "Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone administered orally to rats." Food and Chemical Toxicology 40(11): 1705-1712.

- Saillenfait, A. M., F. Gallissot, et al. (2003). "Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone in rats following inhalation exposure." Food and Chemical Toxicology 41(4): 583-588.
- Saillenfait, A. M., J. P. Sabaté, et al. (2007). "Comparative developmental toxicities of the three major metabolites of N-methyl-2-pyrrolidone after oral administration in rats." Journal of Applied Toxicology 27(6): 571-581.
- Schleibinger, H., U. Hott, et al. (2001). "VOC-concentrations in Berlin indoor environments between 1988 and 1999." Gefahrstoffe Reinhaltung Der Luft 61(1-2): 26-38.
- SCOEL (2007). Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-methylpyrrolidone: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.
- Sitarek, K. ja J. Stetkiewicz (2008). "Assessment of reproductive toxicity and gonadotoxic potential of N-methyl-2-pyrrolidone in male rats." International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 21(1): 73-80.
- STM (2009). HTP-arvot 2009. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisu 2009:11. Helsinki, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö.
- Taskinen, H., M.-L. Lindbohm, et al. (2006). Ohjeet vaaran arvioimisesta erityisäitiysvapaan tarvetta harkittaessa. Helsinki, Työterveyslaitos.
- TTL (2009). Kemikaalialtistumisen biomonitorointi, Näytteenotto-ohje 2009-2010. Helsinki, Työterveyslaitos.
- Ursin, C., C. M. Hansen, et al. (1995). "Permeability of commercial solvents through living human skin." American Industrial Hygiene Association Journal 56(7): 651-660.
- van Thriel, C., M. Blaszkewicz, et al. (2007). "Chemosensory effects during acute exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP)." Toxicology Letters 175(1-3): 44-56.
- Wells, D. A. ja G. A. Digenis (1988). "Disposition and metabolism of double-labeled [3H and 14C] n-methyl-2-pyrrolidinone in the rat." Drug Metabolism and Disposition 16(2): 243-249.
- Williams, A. C. ja B. W. Barry (2004). "Penetration enhancers." Advanced Drug Delivery Reviews 56(5): 603-618.
- Åkesson, B., M. A. Carnerup, et al. (2004). "Evaluation of exposure biomarkers from percutaneous absorption of N-methyl-2-pyrrolidone." Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 30(4): 306-312.
- Åkesson, B. ja B. A. G. Jönsson (1997). "Major metabolic pathway for N-methyl-2-pyrrolidone in humans." Drug Metabolism and Disposition 25(2): 267-269.
- Åkesson, B. ja B. A. G. Jönsson (2000). "Biological monitoring of N-methyl-2-pyrrolidone using 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone in plasma and urine as the biomarker." Scandinavian Journal of Work Environment & Health 26(3): 213-218.
- Åkesson, B. ja B. A. G. Jönsson (2000). Occupational study in paint stripping workers. Lund, University Hospital.
- Åkesson, B. ja K. Paulsson (1997). "Experimental exposure of male volunteers to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): Acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine." Occupational and Environmental Medicine 54(4): 236-240.