

dr DARIA PAKULSKA
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

1-Metylo-2-pirolidon

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

DSB – 20 mg 2-hydroksy-*N*-metylobursztynianu (2-HMSI)/g kreatyniny w moczu pobranym rano po zakończeniu 8-godzinnej zmiany roboczej, tj. 16 h po zakończeniu narażenia

NDS: 40 mg/m³

NDSCh: 80 mg/m³

NDSP: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Ft – substancja o działaniu toksycznym na płód

I – substancja o działaniu drażniącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2008

Weryfikacja: październik 2009

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 3.03.2010

Słowa kluczowe: 1-metylo-2-pirolidon, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: *N*-methyl-2-pyrrolidinone, occupational exposure, MAC value.

1-Metylo-2-pirolidon (NMP) jest bezbarwną, higroskopijną cieczą o łagodnym zapachu amin. Substancja jest stosowana głównie jako: rozpuszczalnik i zmywacz farb, środek do zawieszania pigmentów, półprodukt w przemyśle chemicznym oraz środek czyszczący w przemyśle mikroelektronicznym.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach wykazano bardzo małą toksyczność ostrą 1-metylo-2-pirolidonu, zarówno po podaniu *per os*, jak i w kontakcie ze skórą (wartość LD₅₀, szczur, *per os*: 3914 mg/kg; LD₅₀ królik, skóra: 8000 mg/kg). Nie ma danych dotyczących wartości medialnych stężeń letalnych po narażeniu inhalacyjnym. Na podstawie wyników badań na szczurach stwierdzono, że ostre narażenie inhalacyjne na związek powoduje podrażnienie błon śluzowych, zaburzenia czynnościowe i depresję czynności ośrodkowego układu nerwowego u szczurów.

¹ Wartości NDS i NDSCh 1-metylo-2-pirolidonu przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy w 2010 r. zostały przedłożone ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 76) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Metoda oznaczania 1-metylo-2-pirolidonu w powietrzu na stanowiskach pracy została zawarta w normie PN-Z-04371:2009 „Ochrona czystości powietrza – Oznaczanie 1-metylo-2-pirolidonu na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej”.

Doniesienia dotyczące siły działania drażniącego 1-metylo-2-pirolidonu u ludzi nie są jednoznaczne. W badaniach na ochotnikach stwierdzono słabe działanie drażniące związku, natomiast doniesienia z przemysłu wskazują raczej na działanie związku od średniego do silnego, co może wynikać z obecności na stanowiskach pracy także innych substancji drażniących.

1-Metylo-2-pirolidon nie wykazywał u szczurów działania mutagennego ani genotoksycznego, nie indukował także nowotworów, ale działał fetotoksycznie. W Niemczech związek zaklasyfikowano do grupy „C”, co oznacza, że nie ma uzasadnionych obaw, iż substancja stwarza ryzyko uszkodzeń zarodka lub płodu, jeśli jest przestrzegana wartość dopuszczalna MAK.

W Polsce, według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy, w 2007 oraz w 2010 r. nie notowano przekroczeń wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) tego związku, tj. stężenia 120 mg/m³. Na podstawie wyników badań, którym poddano ludzi i zwierzęta, wykazano, że substancja dobrze wchłania się niezależnie od drogi jej podania. W badaniach na ochotnikach wchłanianie dermalne par 1-metylo-2-pirolidonu stanowiło 30% całkowitej pobranej dawki inhalacyjnej. Narażenie szczurów na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniu 1000 mg/m³ (całe ciało) przez 14 dni powodowało łagodne zmiany w narządach wewnętrznych, natomiast narażenie tylko przez nos na związek o tym samym stężeniu powodowało jedynie podrażnienie nosa.

Największe stężenie 1-metylo-2-pirolidonu po jednorazowym podaniu dożylnym szczurom stwierdzono w wątrobie. Związek u ludzi ulega biotransformacji do 5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidonu (5-HNMP), a następnie ulega utlenieniu do *N*-metylobursztynianu (MSI), który jest hydroksylowany do 2-hydroksy-*N*-metylobursztynianu (2-HMSI). Półokres wydalania z moczem dla 5-HNMP wynosi 4 h, dla MSI – 8 h, a dla 2-HMSI – 17 h.

Ze względu na dużą korelację między stężeniem 1-metylo-2-pirolidonu w powietrzu środowiska pracy a stężeniem 2-hydroksy-*N*-metylobursztynianu (2-HMSI) w moczu oraz długi półokres wydalania z moczem uznano 2-hydroksy-*N*-metylobursztynian za właściwy bioindykator narażenia na 1-metylo-2-pirolidon.

Proponuje się zmniejszenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1-metylo-2-pirolidonu do wielkości 40 mg/m³. Za podstawę wyprowadzenia wartości NDS przyjęto stężenie 160 mg/m³ związku wywołujące skutki chemosensoryczne u ochotników. Stężenie to uznano za wartość LOAEL. Ze względu na działanie drażniące związku, proponuje się przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) 1-metylo-2-pirolidonu na poziomie 80 mg/m³.

Ponieważ wartości NOAEL dla działania fetotoksycznego i embriotoksycznego 1-metylo-2-pirolidonu znajdują się w przedziale od 206 do 500 mg/m³, proponowana wartość NDS (40 mg/m³) jest około 5 ÷ 12 razy mniejsza od tego zakresu stężeń. Proponowane wartości normatywów powinny zabezpieczyć pracowników nie tylko przed działaniem drażniącym 1-metylo-2-pirolidonu oraz skutkami chemosensorycznymi, lecz także przed szkodliwym wpływem związku na potomstwo.

Proponowane wartości NDS i NDSCh są zgodne z wartościami przyjętymi w Unii Europejskiej, zawartymi w dyrektywie 2009/161/UE.

Biorąc pod uwagę działanie drażniące 1-metylo-2-pirolidonu, jego wchłanianie przez skórę oraz możliwy wpływ na rozwijający się płód, proponujemy pozostawienie dotychczasowego oznakowania związku literami „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, „Ft” – substancja fetotoksyczna oraz „I” – substancja drażniąca.

Zaleca się, zgodnie z ekspertami SCOEL, prowadzenie monitoringu biologicznego i ustalenie wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 1-metylo-2-pirolidonu na poziomie 20 mg 2-HMSI/g kreatyniny w moczu pobranym rano po zakończeniu zmiany roboczej.

CHARAKTERYSTYKA, SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

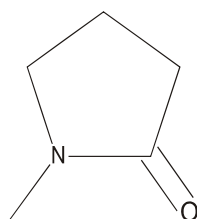
Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka 1-metylo-2-pirolidonu (NMP), (IPCS 2001; SCOEL 2007; HSDB 2011):

– wzór sumaryczny

C₅H₉NO

– wzór strukturalny



| | |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – masa cząsteczkowa | 99,13 |
| – nazwa chemiczna | 1-metylo-2-pirolidon |
| – nazwa CAS | <i>N</i> -methyl-2-pyrrolidinone |
| – numer CAS | 872-50-4 |
| – numer indeksowy | 606-021-00-7 |
| – nazwa IUPAC | 1-methyl-2-pirolidone, |
| – synonimy nazwy: | 1-metylo-2-pirolidon; <i>N</i> -metylo-gamma-pirolidon; <i>N</i> -metylo-gamma-butyrolaktam; 1-metyloazacyklopentano-2-on; <i>N</i> -metylopirolidinon; <i>N</i> -metylo-alfa-pirolidinon; <i>N</i> -metylo-2-pirolidinon; NMP; M-pirol; MP; 1-methyl-2-pyrrolidone; <i>N</i> -methyl-gamma-pyrrolidone; <i>N</i> -methyl-gamma-butyrolactone; M-pyrol; 1-methylazacyclopentan-2-one. |

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne 1-metylo-2-pirolidonu (NMP), (IPCS 2001; SCOEL 2007; HSDB 2011; MSDS 2004):

| | |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – postać | bezbarwna, higroskopijna ciecz o zapachu podobnym do amin |
| – temperatura wrzenia | 202 °C (101,3 Pa) |
| – temperatura topnienia | -24,4 °C |
| – temperatura zapłonu | 90°C (metoda tygła zamkniętego) 95 °C (metoda tygła otwartego) |
| – gęstość | 1,027g/cm ³ w temp. 25 °C |
| – prężność par: | |
| - w temp. 20 °C | 39 Pa |
| - w temp. 25 °C | 45 Pa |
| – granice wybuchowości | 1,3 ÷ 9,5% (obj./obj.) |
| – względna gęstość par | 3,4 (powietrze = 1) |
| – pH | 7 ÷ 8 |
| – rozpuszczalność: | rozpuszczalny w wodzie we wszystkich proporcjach, rozpuszczalny w eterze etylowym, acetonie; miesza się z wodą, ketonami, niższymi alkoholami, octanem etylu, chloroformem, benzenem |
| – współczynnik podziału oktanol-woda (logP _{ow}) | -0,38 |
| – współczynniki przeliczeniowe: | 1 ppm ≈ 4,12 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,24 ppm. |

1-Metylo-2-pirolidon, zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznako-

wania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. L 353, z dnia 31 grudnia 2008 r.), został zaklasyfikowany jako:

- Xi – substancja drażniąca
- R 36/38 – działa drażniąco na oczy i skórę.

Zharmonizowaną klasyfikację oraz oznakowanie 1-metylo-2-pirolidonu, zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz.Urz. WE L 353 z dnia 31 grudnia 2008, 1–1355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie kwasu siarkowego zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 (Dz.Urz. WE L 353)

| Numer indeksowy | Międzynarodowa terminologia chemiczna | Numer WE | Numer CAS | Klasyfikacja | | Oznakowanie | | Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M” | Uwagi |
|-----------------|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|
| | | | | klasa zagrożenia i kody kategorii | kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia | piktogram, kody haseł ostrzegawczych | kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia | | |
| 606-021-00-7 | N-methyl-2-pyrrolidone | 212-828-1 | 872-50-4 | Eye Irrit. 2 Skin Irrit. 2 | H319 H315 | GHS07 Wng | H319 H315 | | |

Objaśnienia:

- Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.
- H319 – działa drażniąco na oczy
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę.



Rys. 1. Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

1-Metylo-2-pirolidon (NMP) otrzymuje się w reakcji butyrolaktonu z metyloaminą lub z acetonu i formaldehydu w podwyższonym ciśnieniu.

Związek jest głównie stosowany jako rozpuszczalnik, w tym rozpuszczalnik żywicy i substytut rozpuszczalników chlorowanych. Gorący 1-metylo-2-pirolidon jest stosowany jako rozpuszczalnik tworzyw sztucznych (Beaulieu, Schmerber 1991). Ostatnio jest stosowany powszechnie jako zmywacz graffiti (Åkesson, Jönsson 2000. Ponadto jest stosowany: jako zmywacz farb, środek

czyszczący w przemyśle mikroelektronicznym, w przetwórstwie ropy naftowej, w produkcji pigmentów, lakierów i polichlorku winylu, do katalizowania reakcji polimeryzacji oraz do produkcji pestycydów i leków weterynaryjnych (IPCS 2001; HSDB 2008).

Roczna produkcja 1-metylo-2-pirolidonu w Unii Europejskiej wynosi w przybliżeniu 38 000 t (Bader i in. 2007).

Narażenie zawodowe na 1-metylo-2-pirolidon jest możliwe podczas jego produkcji i stosowania. Chociaż prężność par substancji nie jest bardzo duża (39 Pa w temp. 20 °C), to ze względu na wszechstronny zakres zastosowań możliwe jest narażenie na 1-metylo-2-pirolidon w postaci: par, aerozolu oraz jako mieszaniny obu, przy czym stosunek par i aerozolu zależy od temperatury i wilgotności względnej powietrza. Prawdopodobieństwo powstawania aerozolu jest małe w temperaturze pokojowej, przy wilgotności względnej wynoszącej 60% i stężeniu związku poniżej 80 mg/m³, natomiast zwiększa się przy większej wilgotności i większym stężeniu związku (Clark i in. 1984).

W Polsce, według Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Bydgoszczy, w 2007 oraz w 2010 r. nie notowano przekroczeń wartości 1-metylo-2-pirolidonu – 120 mg/m³ (Główny... 2007; 2010).

Stężenie 1-metylo-2-pirolidonu w strefie oddychania pracowników usuwających graffiti wynosiło do 10 mg/m³, zarówno podczas krótkotrwałych wzrostów stężenia (Anundi i in. 1993), jak i średnioważonych stężeń w ciągu ośmiogodzinnego dnia pracy (Anundi i in. 2000).

Podczas usuwania odpadów z farb pracownicy byli narażeni na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniu do 64 mg/m³ (w strefie oddychania pracowników podczas 8-godzinnego czasu pracy), a jednogodzinne próby pobrane w czasie pikowego stężenia wykazały nawet wartości do 280 mg/m³ (Åkesson, Jönson 2000).

Pracownicy przemysłu mikroelektronicznego byli narażeni na związek o stężeniu do 6 mg/m³ (w strefie oddychania pracowników podczas 8-godzinnego czasu pracy), a na stanowiskach pracy podczas podgrzewania 1-metylo-2-pirolidonu do temperatury 80° C – na stężenia do 280 mg/m³ (Beaulieu, Schmerber 1991).

Szczególne zagrożenie dla pracowników powstaje podczas rozpylania, ponieważ 1-metylo-2-pirolidon może być nie tylko wdychany w postaci aerozolu, lecz gromadzony na skórze i ubraniu może także zostać wchłonięty przez skórę do organizmu.

Ze względu na wszechstronne zastosowanie i łatwe wchłanianie substancji przez skórę, narażenie dermalne ma duży wpływ na wielkość pobranej dawki związku (Clark i in. 1984).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Narażenie inhalacyjne

Pracownicy przemysłu elektronicznego już po 30 min narażenia na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniu 3 mg/m³ zgłaszali podrażnienia oczu i bóle głowy (Beaulieu, Schmerber 1991).

W badaniach ostrej toksyczności, w których sześciu ochotników narażano na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach: 10; 25 lub 50 mg/m³ przez 8 h, nie stwierdzono zmian w jamie nosowej oraz istotnych różnic w FEV₁ (natężonej objętości wydechowej jednosekundowej), pojemności życiowej lub nasilonej pojemności wydechowej (Jungbauer i in. 2001). Zapach substancji był wyczuwalny, gdy stężenie związku wynosiło około 50 mg/m³. U badanych ochotników nie wystąpiły objawy podrażnienia oczu lub dróg oddechowych ani takie objawy, jak: ból i zawroty głowy czy nudności. U pracowników narażanych na związek o stężeniach do 280 mg/m³ w zakładach przemysłu mikroelektronicznego, gdzie 1-metylo-2-pirolidon był podgrzewany do 80 °C, wystąpi-

ło silne podrażnienie oczu i ból głowy. Ze względu na braki metodologiczne tego badania nie można było ocenić zależności typu dawka-odpowiedź (*Beaulieu, Schmerber 1991*).

Działanie drażniące na skórę

U pracowników usuwających farbę i mających kontakt z 1-metylo-2-pirolidonem (NMP) przez skórę stwierdzono zaczerwienienie, obrzęk, zgrubienie skóry oraz powstawanie pęcherzyków (*Åkesson, Jönsson 1997*). U trzech pracowników niemających wcześniej kontaktu z 1-metylo-2-pirolidonem stwierdzono stany zapalne skóry (dermatozy). Uznano, że wynikały one z właściwości higroskopijnych 1-metylo-2-pirolidonu (*Jungbauer i in. 2001*).

U kobiety zatrudnionej w zakładach produkujących płyty obwodów drukowanych, która pracowała z 1-metylo-2-pirolidonem przez kilka godzin dziennie bez rękawic roboczych, stwierdzono podrażnienie skóry (*Leira i in. 1992*).

Działanie uczulające na skórę

Nie stwierdzono działania uczulającego w następstwie kontaktu skórniego z 1-metylo-2-pirolidonem (NMP), (IPCS 2001). W teście płatkowym wykonywanym na uszkodzonej powierzchni skóry u ludzi (*Lee i in. 1987*) nie stwierdzono objawów uczulenia kontaktowego, chociaż obserwowano przejściowe podrażnienie skóry (od niewielkiego do średniego).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W piśmiennictwie wskazano na działanie drażniące 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) od średniego do silnego w warunkach przewlekłego inhalacyjnego narażenia w środowisku pracy, w przeciwieństwie do łagodnego działania drażniącego na ochotników podczas narażenia ostrego. Może to wynikać z działania innych substancji drażniących obecnych w środowisku pracy oraz z narażenia na pikowe stężenia 1-metylo-2-pirolidonu w trakcie 8-godzinnego dnia pracy.

Na podstawie wyników badania 38 pracowników usuwających graffiti, pracujących w systemie 8-godzinnym w podziemnych przejściach w Sztokholmie i narażonych na mieszaninę rozpuszczalników, w tym 1-metylo-2-pirolidon, wykazano: nasilone zmęczenie, ból głowy oraz objawy ze strony dróg oddechowych, oczu i skóry, w porównaniu z populacją kontrolną (*Langworth i in. 2001*).

U 10 z 12 pracowników zatrudnionych w małych zakładach elektrotechnicznych produkujących płyty obwodów drukowanych (PCP) w Norwegii stwierdzono silne podrażnienie skóry jako wynik kilkudniowej pracy z 1-metylo-2-pirolidonem (*Leira i in. 1992*).

Wrażliwość ludzi na zapach substancji badano na 16 ochotnikach, którzy byli narażeni na 1-metylo-2-pirolidon przez 8 h, raz w tygodniu, przez 8 tygodni, z przerwą 1-tygodniową między kolejnymi czterema sesjami podczas całego okresu badań. W badaniach zastosowano cztery scenariusze narażenia na związek o stężeniach: 10; 40; 80; 25 i 160 mg/m³, w tym szczytowe stężenie o wartości do 160 mg/m³. Stężenie 10 mg/m³ uznano za wyczuwalne, ale niedziałające drażniąco. Intensywność zapachu była w średnim stopniu uciążliwa jedynie podczas szczytowych wartości stężeń. Początkowo zapach był uciążliwy, ale z biegiem czasu był coraz słabiej wyczuwalny. Ani częstotliwość mrugania oczami, ani szybkość oddychania nie wykazywały zależności typu dawka-odpowiedź. W żadnym z zastosowanych testów psychologicznych nie ujawniono zależności między narażeniem na 1-metylo-2-pirolidon a zdolnościami poznawczymi ochotników podczas narażenia. Według autorów, 1-metylo-2-pirolidon jest substancją zapachową bez działania drażniącego w testowanym zakresie stężeń nawet podczas szczytowego poziomu narażenia, tj. stężenia 160 mg/m³ (*Bader i in. 2007*).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących badań epidemiologicznych 1-metylo-2-pirolidonu (NMP).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

1-Metylo-2-pirolidon (NMP) wykazuje małą toksyczność ostrą u zwierząt doświadczalnych. Wartość medialnych dawek śmiertelnych 1-metylo-2-pirolidonu podano w tabeli 2.

Tabela 2.

Medialne dawki śmiertelne 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) dla zwierząt laboratoryjnych (HSDB 2009)

| Gatunek zwierząt | Droga podania | Wartość DL ₅₀ , mg/kg |
|------------------|---------------|----------------------------------|
| Szczur | <i>per os</i> | 3914 |
| Szczur | <i>per os</i> | 4320 |
| Mysz | <i>per os</i> | 5130 |
| Mysz | <i>per os</i> | 7725 |
| Szczur | dożylnie | 2266 |
| Mysz | dożylnie | 1980 |
| Szczur | dootrzewnowo | 2472 |
| Mysz | dootrzewnowo | 3564 |
| Królik | na skórę | 8000 |

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD₅₀) 1-metylo-2-pirolidonu po narażeniu drogą pokarmową u szczurów, myszy, królików i świnek morskich wynoszą 3914 ÷ 7725 mg/kg (Bartsch i in. 1976; Ansell, Fowler 1988), podczas gdy wartość LD₅₀ po narażeniu dermalnym królików – 8000 mg/kg (HSDB 2009). Wartość medialnego stężenia śmiertelnego (LC₅₀) związku otrzymana w badaniach na szczurach narażanych tylko przez nos wynosiła powyżej 5100 mg/m³ (BASF 1988). Ze względu na duże wartości medialnych stężeń i dawek śmiertelnych u różnych gatunków zwierząt, 1-metylo-2-pirolidon należy zaliczyć do substancji wykazujących niewielką toksyczność ostrą. Zgodnie z kryteriami klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych (DzU 2003, nr 171, poz. 1666 ze zmianami; DzU 2004, nr 243, poz. 2440; DzU 2007, nr 174, poz. 1222; DzU 2009, nr 43, poz. 353), substancja nie podlega obowiązkowi klasyfikacji odnośnie do toksyczności ostrej.

Narażenie na 1-metylo-2-pirolidon o bardzo dużym stężeniu podawany zwierzętom drogą pokarmową, dermalną lub inhalacyjną powodowało: podrażnienie błon śluzowych, śpiączkę oraz inne niespecyficzne skutki działania toksycznego (BASF 1988; Ansell, Fowler 1988; IPCS 2001).

Działanie drażniące na skórę

Wyniki badań dotyczące siły działania drażniącego 1-metylo-2-pirolidonu nie są jednoznaczne. W badaniach na królikach New Zealand White (*n* = 6), którym jednorazowo na 24 h nałożono 0,5 ml 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) pod opatrunek okluzyjny, stwierdzono niski potencjał drażniący

substancji zarówno po nałożeniu na nieuszkodzoną, jak i uszkodzoną skórę. Zaobserwowano jedynie niewielkie zaczerwienienie (Draize i in. 1944; Ansell, Fowler 1988). Nałożenie nierozcieńczonego 1-metylo-2-pirolidonu na pozbawioną sierści skórę królików, po 5 ÷ 15 min powodowało niewielkie zaczerwienienie (Lee i in. 1987).

U świnek morskich, którym na ogoloną skórę naniesiono 50-procentowy wodny roztwór 1-metylo-2-pirolidonu, stwierdzono niewielkie podrażnienie w miejscu aplikacji (Lee i in. 1987).

W przeciwieństwie do tych wyników, w innych badaniach (BASF 1963) przeprowadzonych na królikach, substancja powodowała rumień i w konsekwencji łuszczenie się skóry w miejscu nałożenia.

Po nałożeniu na skórę szczurów dawek 500 ÷ 2500 mg/kg m.c./25 cm² 1-metylo-2-pirolidonu stwierdzono przesuszenie skóry (Becci i in. 1982).

Wodny roztwór 1-metylo-2-pirolidonu testowano pod kątem pierwotnego działania drażniącego na skórę u 10 samców świnek morskich „Albino”. Po 24 h od nałożenia substancji na skórę stwierdzono niewielkie zaczerwienienie u dwóch osobników, u których zastosowano roztwór 50-procentowy, a nie obserwowano u tych, u których zastosowano roztwór 5-procentowy. Po upływie 48 h nie stwierdzono już podrażnienia skóry (DuPont... 1976b).

Działanie drażniące na oczy

Nierozcieńczony 1-metylo-2-pirolidon (NMP) podany do oka królika powodował zmętnienie rogówki i zapalenie spojówek (Lee i in. 1987).

Badanie działania drażniącego 1-metylo-2-pirolidonu na oczy (Draize i in. 1944) przeprowadzono na królikach New Zealand White ($n = 9$). Zakroplenie do oka 0,1 ml 1-metylo-2-pirolidonu (drugie oko stanowiło kontrolę) spowodowało: zapalenie spojówek, zapalenie tęczówki oraz zmętnienie rogówki. Skutki te ustąpiły w ciągu 21 dni po aplikacji. Kiedy narażone oko było płukane przez 30 s po aplikacji skutki narażenia ustąpiły po upływie 14 dni. Pierwotny indeks drażnienia dla niepłukanych/płukanych oczu wynosił odpowiednio: 41/35, 40/26, 34/18, 8/1, 4/0 i 0/ – po 1., 2., 3., 7., 14. i 21. dniu po narażeniu. Przeprowadzone testy na królikach wskazywały na średni potencjał działania drażniącego badanej substancji na oczy (Ansell, Fowler 1988)

Działanie uczulające

W zmodyfikowanym teście Draize'a na świnkach morskich, powtarzane nałożenie 5-procentowego roztworu 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) nie powodowało żadnych objawów uczulenia (Lee i in. 1987).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Narażenie inhalacyjne

Wykonano dużą liczbę badań dotyczących toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) po narażeniu inhalacyjnym na szczurach, które narażano na związek w postaci pary lub aerozolu.

Szczury narażano na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach: 100; 500 lub 1000 mg/m³ 6 h/dzień, 5 dni/tydzień przez 4 tygodnie. Stężenie 1000 mg/m³ 1-metylo-2-pirolidonu spowodowało u zwierząt: istotne zaburzenia oddychania, śpiączkę i dużą liczbę padnięć zwierząt. W badaniu histopatologicznym 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 1-metylo-2-pirolidon o stężeniu 500 mg/m³ lub 100 mg/m³ nie stwierdzono skutków toksycznego działania związku (Lee i in. 1987). Wyniki tego badania pozwalają przyjąć stężenie 1000 mg/m³ 1-metylo-2-pirolidonu za wartość LOAEL związku, natomiast stężenie 500 mg/m³ za wartość NOAEL.

Na podstawie wyników badań na szczurach (10 osobników każdej płci na dawkę), narażanych inhalacyjnie (tylko przez głowę) na 1-metylo-2-pirolidon w postaci aerozolu 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2, 4 tygodnie lub 13 tygodni o stężeniach $10 \div 10\,000\text{ mg/m}^3$, wykazano działanie drażniące związku o stężeniu 1000 mg/m^3 i większym. Stężenie 7000 mg/m^3 i większe spowodowało wzrost liczby padnięć zwierząt, przy czym samice szczurów były bardziej wrażliwe na działanie związku niż samce. Ciemnożółte zabarwienie moczu stwierdzono po wszystkich poziomach narażenia. Podrażnienie nosa w postaci strupa na krawędzi nosa stwierdzono u zwierząt po narażeniu na związek o stężeniu 1000 mg/m^3 w końcu okresu narażenia. Narażenie przez 13 tygodni na związek o stężeniu 3000 lub o stężeniu 4000 mg/m^3 i większym przez 14 dni spowodowało: podrażnienie górnych dróg oddechowych i płuc, niewielkie objawy toksyczności układowej, w tym spadek masy ciała, słabo nasiloną hepatotoksyczność i zmiany parametrów hematologicznych krwi. Stwierdzono ponadto spadek masy gonad męskich, którym towarzyszyły zmiany histopatologiczne, w tym utrata komórek w nabłonku plemnikotwórczymi. Wartość NOAEL dla samców i samic szczurów wynosiła 500 mg/m^3 (BASF 1994).

Narażenie szczurów na parę 1-metylo-2-pirolidonu o stężeniu 1750 mg/m^3 przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu, w ciągu 6 tygodni spowodowało jedynie niewielkie podrażnienie przewodów nosowych (BASF 1983).

W 2-letnich badaniach inhalacyjnych, szczury CD-1 (120 osobników każdej płci na dawkę) narażano (całe ciało) na 1-metylo-2-pirolidon w postaci pary o stężeniach 40 lub 400 mg/m^3 przez 4 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Minimalny stan zapalny w płucach stwierdzono po narażeniu na związek o największym stężeniu, tj. 400 mg/m^3 . U samców szczurów narażonych na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniu 400 mg/m^3 przez 18 miesięcy wykazano: niewielki spadek masy ciała, podwyższony hematokryt oraz wysoki poziom fosfatazy zasadowej w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie narażonej na związek o stężeniu 400 mg/m^3 samce szczurów wydalaly większe ilości moczu, a ponadto mocz zarówno samców, jak i samic miał ciemnożółte zabarwienie (Lee i in. 1987).

Narażenie inhalacyjne samic szczurów (przez pysk) na związek o stężeniu do 1000 mg/m^3 6 h w ciągu doby, 5 dni w tygodniu, przez 2 tygodni, nie spowodowało skutków innych niż lekkie podrażnienie nosa i zabarwienie moczu, niezależnie od frakcji aerozolu i wilgotności powietrza (BASF 1992; 1995g). Natomiast narażenie (całe ciało zwierząt) na związek o tym samym stężeniu (aerozol o dużych kroplach przy dużej wilgotności względnej) spowodowało: apatię zwierząt, zmniejszenie masy i przyrostów masy ciała, podrażnienie nosa, poważne zmiany w narządach i tkankach oraz padnięcia zwierząt (BASF 1995d; 1995f; 1995g). Narażenie całego zwierzęcia w komorze inhalacyjnej na aerozol o drobnych kroplach zarówno przy dużej, jak i małej wilgotności względnej, nie spowodowało padnięć zwierząt, a skutki narażenia były mniej poważne niż w przypadku aerozolu o dużych kroplach (BASF 1995a; 1995c; 1995e).

W komorach inhalacyjnych 10 samic szczurów narażano (całe ciało) na aerozol (o dużych kroplach) 1-metylo-2-pirolidonu o stężeniu 1000 mg/m^3 , przez 6 h/dobę, 5 dni w tygodniu, przez 4 tygodnie w warunkach małej wilgotności. U narażonych zwierząt zaobserwowano: spadek masy ciała, apatię, napuszoną sierść i podrażnienie dróg oddechowych. Wszystkie zwierzęta przeżyły narażenie (BASF 1995b).

Narażenie dermalne

Powtarzane nakładanie na skórę królika dawki $450\text{ mg/kg m.c./dzień}$ 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) powodowało silne krwawienie i tworzenie strupów po 4. dawce; mniej wyraźna była reakcja po nałożeniu dawki $150\text{ mg/kg m.c./dzień}$ (BASF 1993a).

Powtarzane nakładanie na nieuszkodzoną i uszkodzoną skórę królików przez 20 dni dawek: 411; 822 lub 1645 mg/kg/dzień nierozcieńczonego 1-metylo-2-pirolidonu powodowało jedynie łagodne podrażnienie. Nie stwierdzono działania układowego związku. Padło jedno zwierzę otrzymujące na uszkodzoną skórę dawkę 1645 mg/kg/dzień 1-metylo-2-pirolidonu (GAF 1990).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Badania w warunkach in vitro

W testach Amesa na szczepach *Salmonella* Typhimurium z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej nie wykazano działania mutagennego 1-metylo-2-pirolidonu (NMP), (Wells i in. 1988).

Badania w warunkach in vivo

Nie stwierdzono skutku klastogennego i powstania aneuploidii w teście mikrojądrowym, w którym samce i samice myszy NMRI otrzymywały przez zgłębnik pojedyncze dawki 1-metylo-2-pirolidonu: 950; 1900 lub 3800 mg/kg m.c. (Engelhardt, Fleig 1993).

Podobnie nie stwierdzono skutku klastogennego i powstania aneuploidii w komórkach szpiku kostnego chomików otrzymujących pojedyncze dawki 1900 lub 3800 mg/kg m.c. 1-metylo-2-pirolidonu (Engelhardt, Fleig 1993).

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE

Działanie rakotwórcze na ludzi

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

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W badaniach 2-letnich na szczurach Charles River CD (120 samców i 120 samic) narażonych inhalacyjnie (całe ciało) na 1-metylo-2-pirolidon (NMP) przez 6 h/dzień, 5 dni/tydzień o stężeniu 40 mg/m³ lub 400 mg/m³ nie stwierdzono zwiększenia liczby zwierząt, które padły, ani też wzrostu częstości nowotworów u narażanych szczurów (Lee i in. 1987).

W badaniach na szczurach nie wykazano skutków kancerogennych narażenia *per os* na dawki 15 000 mg/kg m.c. i mniejsze 1-metylo-2-pirolidonu (Malley i in. 2001).

U samców myszy B6C3F1 otrzymujących dawkę 1089 mg/kg m.c. 1-metylo-2-pirolidonu stwierdzono istotny wzrost przypadków raka komórek wątroby (13/50 w porównaniu z 4/50 w grupie kontrolnej), (Malley i in. 2001).

W innych badaniach (Parod i in. 2001) u samic myszy otrzymujących tę samą dawkę również stwierdzono wzrost przypadków raka komórek wątroby (3/50 w porównaniu z grupą kontrolną 0/50). Zarówno u samców, jak i u samic myszy stwierdzono wzrost występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego. Według autorów, nowotwór ten powstał na drodze niegenotoksycznej, przez nasilenie proliferacji komórek wątroby.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość ludzi

Dwudziestotrzyletnia laborantka była zawodowo narażona na 1-metylo-2-pirolidon (NMP) w pierwszych 20 tygodniach ciąży, w tym na duże stężenia podczas incydentu rozlania substancji. Kobieta była wtedy w 16. tygodniu ciąży. Zatrucie objawiało się złym samopoczuciem, bólem głowy i nudnościami

i trwało do 4. dnia po incydencie rozlania 1-metylo-2-pirolidonu. Poronienie nastąpiło w 31. tygodniu ciąży. Autorzy konstatują, że trudno jest jednak jednoznacznie stwierdzić, że narażenie na 1-metylo-2-pirolidon było przyczyną poronienia (Solomon i in. 1996).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość zwierząt

Działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływ na rozrodczość 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) były badane po narażeniu inhalacyjnym, pokarmowym, dootrzewnowym i dermalnym na myszach, szczurach i królikach.

Wyniki powtarzanych badań na szczurach wskazują, że narażanie samców na 1-metylo-2-pirolidon o dużym stężeniu powoduje spadek masy gonad męskich i zmiany histopatologiczne w jądrach, w tym utratę komórek gametogenicznych w nabłonku plemnikotwórczym.

Szczurom podawano 1-metylo-2-pirolidon *per os* 10 tygodni przed kojarzeniem i 2 tygodnie po skojarzeniu się par w dawkach: 100; 300 lub 1000 mg/kg m.c./dzień. U samców otrzymujących największą dawkę (1000 mg/kg m.c) związku stwierdzono utratę komórek gametogenicznych w nabłonku plemnikotwórczym. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych w grupach otrzymujących mniejsze dawki 1-metylo-2-pirolidonu (Sitarek, Stetkiewicz 2005).

U samców szczurów Wistar narażonych na pary 1-metylo-2-pirolidonu o stężeniu 618 mg/m³ przez 90 dni nie stwierdzono skutków narażenia na: gonady, morfologię spermy i liczbę plemników (Fries i in. 1992).

Przypuszcza się, iż fetotoksyczne działanie 1-metylo-2-pirolidonu jest najprawdopodobniej związane z jego przenikaniem przez łożysko. Nie ma jednak badań potwierdzających tę hipotezę (Solomon i in. 1996).

Narażenie inhalacyjne

Na podstawie wyników badania ciężarnych szczurów narażonych (całe ciało) na 1-metylo-2-pirolidon (NMP) o stężeniu 100 lub 360 mg/m³ przez 6 h dziennie od 6. do 15. dnia ciąży nie wykazano działania embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego związku. Nie stwierdzono także działania toksycznego związku na ciężarne samice (Lee i in. 1987).

W badaniach na ciężarnych szczurach, które narażano (całe ciało) na pary 1-metylo-2-pirolidonu o stężeniu 680 mg/m³ przez 6 h/dzień od 4. do 20. dnia ciąży, stwierdzono wzrost przedimplantacyjnej śmiertelności zarodków w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono natomiast istotnych skutków narażenia na liczbę zagnieźdżeń na samicę i liczbę żywych płodów. Obserwowano opóźnienie procesu kostnienia: czaszki, kręgów szyjnych, mostka, kości śródstopia i kości palców. Nie stwierdzono skutków toksyczności narażenia u ciężarnych samic (Fries i in. 1992).

W badaniu 2-pokoleniowym, samice i samce szczurów narażano na pary 1-metylo-2-pirolidonu o stężeniach: 41; 206 lub 478 mg/m³ przy wilgotności powietrza 40 ÷ 60% przez 6 h dziennie, 7 dni w tygodniu, przez minimum 14 tygodni. W pokoleniu F₁, pochodzącym od rodziców narażanych na związek o stężeniu 478 mg/m³ obserwowano jedynie zmniejszenie masy ciała. Skutek ten utrzymywał się do 21. dnia życia młodych zwierząt. W późniejszym okresie nie stwierdzono już różnic w porównaniu z grupą kontrolną. W grupach narażanych na związek o mniejszym stężeniu nie obserwowano zaburzeń rozwoju potomstwa, wpływu na rozrodczość i działania toksycznego na ciężarne samice. Wartość NOAEL dla działania substancji na rozrodczość i działania toksycznego na ciężarne samice wynosiła 206 mg/m³ (Solomon i in. 1995).

Inhalacyjne narażenie samic szczura od 4. do 20. dnia ciąży na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniu około 660 mg/m³, mimo iż nie wywierało toksycznego działania na ciężarne samice, powodowało jednak zwiększenie liczby zwierząt, które padły, a także: zniszczenie zarodków, opóźnienie procesu kostnienia oraz zmniejszenie masy ciała płodów (Jakobsen, Hass 1990).

W badaniach na ciężarnych szczurach narażonych (całe ciało) na pary 1-metylo-2-pirolidonu o stężeniach: 125; 250 lub 500 mg/m³ przez 6 h dziennie, od 6. do 20. dnia ciąży obserwowano istotny spadek: przyrostów masy ciała ciężarnych samic i spożycia pokarmu w grupie narażonej na związek o stężeniu 500 mg/m³. Nie stwierdzono szkodliwych skutków narażenia na przeżywalność zarodków i płodów oraz oznak teratogenności po żadnym z testowanych stężeń. Działanie toksyczne na płód wyrażało się zmniejszoną masą ciała płodów w grupie narażonej na związek o stężeniu 500 mg/m³. Wartość NOAEL dla działania toksycznego na ciężarne samice i toksyczności rozwojowej wynosiła odpowiednio 125 i 250 mg/m³ (Saillenfait i in. 2003).

W badaniach neurobehawioralnych prowadzonych na ciężarnych szczurach narażonych (całe ciało) na pary 1-metylo-2-pirolidonu o stężeniu 622 mg/m³ przez 6 h dziennie od 7. do 20. dnia ciąży nie stwierdzono istotnych różnic między wynikami badań na zwierzętach testowanych i kontrolnych (Hass i in. 1994).

Ciężarne króliki narażano (przez głowę) 6 h dziennie na związek o stężeniach: 200; 500 lub 1000 mg/m³ (pary/aerazol) od 7. do 19. dnia po zapłodnieniu. Stwierdzono niewielką fetotoksyczność oraz brak działania toksycznego na ciężarne samice. U potomstwa narażanych samic stwierdzono dodatkowe żebra w grupie narażonej na związek o stężeniu 1000 mg/m³ (BASF 1993a). Wartość NOAEL związku dla toksyczności rozwojowej i działania toksycznego na ciężarne samice wynosiła 500 mg/m³.

Narażenie pokarmowe

U szczurów, które w okresie organogenezy otrzymywały *per os* dawki 332 lub 997 mg/kg m.c. 1-metylo-2-pirolidonu (NMP), stwierdzono po większej dawce związku znaczne zniszczenia zarodków wewnątrzmaciczne, a u młodych zwierząt, które przeżyły, występowały wady wrodzone. Dawki były nietoksyczne dla ciężarnych samic (Solomon i in. 1996).

W badaniach toksyczności rozwojowej na szczurach Sprague Dawley, którym 1-metylo-2-pirolidon podawano przez zgłębnik do żołądka w dawkach: 125; 250; 500 lub 750 mg/kg m.c., obserwowano istotny spadek przyrostów masy ciała i spożycia pokarmu u ciężarnych samic otrzymujących 1-metylo-2-pirolidon w dawkach 500 mg/kg m.c. i większych. W grupie otrzymującej dawkę 250 mg/kg m.c. związku, zarówno przyrosty masy ciała (w dniach między 6. a 21. dniem ciąży), jak i całkowity przyrost masy ciała zmniejszył się o około 10% (w porównaniu z grupą kontrolną) i był związany ze spadkiem masy ciała płodu. Masa płodów zmniejszała się w zależności od wielkości podanej dawki. W grupie otrzymującej dawkę 250 mg/kg m.c./dzień masa płodu zmniejszyła się o 10%, w grupie otrzymującej dawkę 500 mg/kg m.c./dzień – o 30%, a w grupie, która otrzymywała dawkę 750 mg/kg m.c./dzień o 47% w porównaniu z grupą kontrolną. Istotny wzrost częstości wad rozwojowych obserwowano w grupach otrzymujących dawki 500 lub 750 mg/kg 1-metylo-2-pirolidonu i dotyczyły one malformacji zewnętrznej (obrząk tkanki podskórnej, atrezja odbytu), tkanek miękkich (pnia tętniczego) i szkieletu (złanie lub brak łuków kręgów szyjnych), (Saillenfait i in. 2002).

W badaniach na królikach, którym 1-metylo-2-pirolidon podawano przez zgłębnik do żołądka w dawkach: 55; 175 lub 540 mg/kg m.c./dzień, między 6. a 18. dniem ciąży obserwowano: wzrost zniszczeń zarodków, zmiany morfologiczne płodów, wzrost liczby nieprawidłowości kardiowaskularnych oraz kości czaszki, po dawce 540 mg/kg m.c./dzień (GAF 1991). Wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej wynosiła 175 mg/kg m.c./dzień. Toksyczność u ciężarnych samic wyrażała się spadkiem przyrostów masy ciała w grupach otrzymujących dawki 175 lub 540 mg/kg m.c./dzień.

W badaniu wielopokoleniowym, w którym 1-metylo-2-pirolidon podawano *per os* w dawkach: 50; 160 lub 500 mg/kg/dzień przez 10 tygodni przed kojarzeniem oraz przez okres laktacji, nie stwierdzono skutków toksycznego działania związku u samic ciężarnych, natomiast u potomstwa samic narażanych na największą dawkę związku stwierdzono, że: większa była częstość po-

rodów martwego płodu, mniejsza przeżywalność potomstwa oraz zmniejszenie masy ciała młodych zwierząt. U potomstwa narażanych samic nie stwierdzono wad wrodzonych (Solomon i in. 1996).

Narażenie dermalne

W badaniach na ciężarnych szczurach, którym codziennie od 6. do 15. dnia ciąży nakładano 1-metylo-2-pirolidon (NMP) na skórę w dawkach: 75; 237 lub 750 mg/kg m.c./dzień w 20. dniu ciąży, po największej dawce związku stwierdzono: spadek przyrostów masy ciała, wzrost resorpcji zarodków, spadek masy ciała płodów oraz nieprawidłowości szkieletowe, w tym nieprawidłowości w budowie: mostka, żeber, kości potylicznych i kości gnykowej. Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie tkanek miękkich. Wartość NOAEL dla toksyczności u ciężarnych samic i toksyczności rozwojowej wynosiła 237 mg/kg m.c./dzień (Becci i in. 1982).

W badaniach na królikach, którym наносzono na skórę 40-procentowy roztwór wodny 1-metylo-2-pirolidonu w dawkach: 100; 300 lub 1000 mg/kg m.c., przez 6 h/dzień od 7. do 19. dnia po zapłodnieniu wykazano niewielką fetotoksyczność (dodatkowe żebra u potomstwa narażanych samic). Wartość NOAEL związku dla działania toksycznego na ciężarne samice i toksyczności rozwojowej wynosiła 300 mg/kg m.c./dzień (BASF 1993a).

Podsumowując, należy stwierdzić, że w większości badań 1-metylo-2-pirolidon podawany ciężarnym samicom; myszy, szczura lub królika w nietoksycznych lub mało toksycznych dawkach, powoduje: wzrost zniszczeń zarodków, wzrost częstości martwych urodzeń i mniejszą masę urodzeniową potomstwa. Podobne skutki wywiera 1-metylo-2-pirolidon podany: dootrzewnowo, inhalacyjnie, dożołądkowo lub dermalnie.

Wyniki przytoczonych badań wskazują, że najmniejsza wartość NOAEL, jeśli chodzi o skutek fetotoksyczny 1-metylo-2-pirolidonu w wyniku narażenia inhalacyjnego wynosi 206 mg/m³, w wyniku narażenia *per os* – 125 mg/kg, a wyniku narażenia dermalnego – 237 mg/kg m.c.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Na podstawie wyników badań prowadzonych na ochotnikach i na zwierzętach wykazano, że 1-metylo-2-pirolidon (NMP) dobrze wchłania się drogą: inhalacyjną, pokarmową i dermalną zarówno w postaci ciekłej, jak i w postaci par, a wchłanianie w postaci par przez skórę rąk, ramion, szyi oraz przez zanieczyszczoną odzież i zanieczyszczone powierzchnie stanowi około 30% całkowitej wchłoniętej dawki (Bader i in. 2007).

Podczas badań na ochotnikach (6 mężczyznach), których narażano inhalacyjnie przez 8 h na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach: 10; 25 lub 50 mg/m³, wykazano szybkie wchłanianie związku przez skórę (Jonsson, Akesson 2003).

Ursin i in. (1995) wykazali, że 1-metylo-2-pirolidon należy do związków, które dobrze przenikają przez skórę w warunkach *in vitro*. W badaniach na skórze pochodzącej od zdrowych kobiet poddanych operacjom plastycznym, ustalono średnią stałą przenikania 1-metylo-2-pirolidonu, która wynosiła 171 ± 59 g/m²/h.

Po aplikacji 1-metylo-2-pirolidonu znakowanego węglem ¹⁴C na skórę w dawkach: 0,2; 2 lub 20 mg/cm² na powierzchnię 12 cm² stwierdzono 50-procentowe wchłanianie po dawkach: 0,2 i 2 mg/cm² oraz 75-procentowe wchłanianie po podaniu 20 mg/cm² związku (RTI 1990).

W badaniach na ochotnikach, którym 1-metylo-2-pirolidon nałożono na spód ręki pod opatrunek okluzyjny, stężenie metabolitów w moczu w wyniku 2 h narażenia na nierozcieńczony

związek wzrastało gwałtownie. Stężenie 5-HNMP osiągnęło maksimum w 4 ÷ 5 h, a 2-HMSI po 26 ÷ 29 h po narażeniu. Narażenie dermalne na wodny roztwór 1-metylo-2-pirolidonu powodowało około 6-godzinne opóźnienie w pojawieniu się maksymalnego stężenia 5-HNMP w porównaniu z narażeniem na nierozcieńczoną substancję (Keener i in. 2007).

W badaniach nad wchłanianiem 1-metylo-2-pirolidonu w czystej postaci oraz jako 30-procentowego roztworu wodnego i 30-procentowego roztworu w dipentanie wykazano wchłanianie 1-metylo-2-pirolidonu w ilości odpowiednio: 31; 3,5 i 72%. Wyniki badań wskazują na istotną rolę nośnika związku na intensywność wchłaniania (Huntingdon... 1998).

Payan i in. (2003) wykazali, że wchłanianie 1-metylo-2-pirolidonu przez skórę było wprost proporcjonalne do stężenia związku i zależało od grubości skóry. Autorzy sugerują, że wchłanianie 1-metylo-2-pirolidonu może odbywać się na drodze dyfuzji pasywnej. Maksymalne wchłanianie po dawce 10 lub 20 mg/cm³ związku wynosiło odpowiednio 20 i 40 μl/cm², a szybkość wchłaniania zmniejszyła się wraz ze wzrostem stopnia rozcieńczenia czystego 1-metylo-2-pirolidonu. Obecność takich rozpuszczalników, jak: estry dwuzasadowe, d-limonen czy węglowodory w preparacie zawierającym 1-metylo-2-pirolidon, wzmacniały wchłanianie związku przez skórę.

Rozmieszczenie

Szczurom podano jednorazowo dożylnie 1-metylo-2-pirolidon (NMP) znakowany izotopem ¹⁴C lub ³H. Dawka związku wynosiła 45 mg/kg m.c. Następnie oceniono rozmieszczenie znakowanego 1-metylo-2-pirolidonu w tkankach. Tkanki uszeregowano w porządku od największej do najmniejszej aktywności: wątroba, jelita, gonady męskie, żołądek, nerki, płuca, mózg, serce, trzustka, śledziona. Minimalną aktywność wykazywały: pęcherz moczowy, tarczyca i przysadka mózgowia (Wells, Digenis 1988).

W badaniach na szczurach, które były narażane na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniu 618 mg/m³ (całe ciało) przez 6 h, wykazano, że 1-metylo-2-pirolidon przechodzi przez barierę łożyskową, a następnie zostaje ustalona równowaga między krwią płodu a krwią samicy (Ravn-Jonsen i in. 1992).

Metabolizm

1-Metylo-2-pirolidon (NMP) jest najpierw hydroksylowany do 5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidonu (5-HNMP), a następnie ulega utlenieniu do *N*-metylobursztynianu (MSI), który z kolei jest hydroksylowany do 2-hydroksy-*N*-metylobursztynianu (2-HMSI), (Åkesson, Jönsson 1997; Åkesson, Jönsson 2000; Jönsson, Åkesson 2003).

Metabolizm 1-metylo-2-pirolidonu badano u trzech ochotników, którym jednorazowo doustnie podano po 100 mg badanego związku, a następnie przez 9 kolejnych dni zbierano od nich mocz. W moczu badanych stwierdzono obecność: niezmienionej formy 1-metylo-2-pirolidonu (0,8%) oraz 5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidonu (44%), *N*-metylo-bursztynianu (0,4%) i 2-hydroksy-*N*-metylobursztynianu (20%). Nie stwierdzono natomiast połączeń w formie glukuronianów ani też siarczanów (Åkesson, Jönsson 1997). 5-Hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidon jest związkiem rekomendowanym jako marker dla monitoringu biologicznego u narażonych na 1-metylo-2-pirolidon (Ligoeka i in. 2002).

Ostatnio przeprowadzone badania przez Carnerup i in. (2005; 2006) wykazały, że 2-pirolidon (2-P) jest głównym metabolitem 1-metylo-2-pirolidonu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt.

Wydalanie

U ochotników, którym jednorazowo podano doustnie 100 mg 1-metylo-2-pirolidonu (NMP), stwierdzono, że około 70% podanej dawki zostało wydalone z moczem. Półokres wydalania

5-hydroksy-*N*-metylo-2-pirolidonu, głównego metabolitu 1-metylo-2-pirolidonu, wynosił 4 h, *N*-metylo-bursztynianu – 8 h, a 2-hydroksy-*N*-metylo-bursztynianu – 17 h (Åkesson, Jansson 1997).

W innym badaniu sześciu ochotników narażano inhalacyjnie na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach: 10; 25 lub 50 mg/m³ przez 8 h. Po zakończeniu narażenia średni półokres zaniku 1-metylo-2-pirolidonu w osoczu wynosił około 4 h (2,9 ÷ 5,8 h), a półokres eliminacji z moczem około 4,5 h (3,5 ÷ 6,6 h). Niezmetabolizowaną formę 1-metylo-2-pirolidonu stwierdzano w próbkach moczu zebranych w ciągu 44 h. W tej postaci wydaliło się około 2% wchłoniętej dawki. Po zakończeniu narażenia stwierdzono korelację między stężeniem 1-metylo-2-pirolidonu w powietrzu, stężeniem związku w osoczu badanych osób oraz wydalaniem związku z moczem (Åkesson, Paulsson 1997).

Badania na szesnastu ochotnikach (mężczyźni), których inhalacyjnie narażano na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach: 10; 40; 80 lub 25/160 mg/m³ wykazały, że 1-metylo-2-pirolidon jest wydalany z moczem w postaci: 5-HNMP, 2HMSI oraz w formie niezmodyfikowanej w stosunku odpowiednio: 61:33:1,2, a półokres eliminacji z moczem wynosił odpowiednio: 3,8; 7,4 i 24 h dla zmienionej postaci: NMP, 5-HNMP i 2HMSI (Bader, van Thriel 2006).

W badaniach na siedmiu ochotnikach, którym nałożono na skórę 1045 mg 1-metylo-2-pirolidonu pod opatrunek okluzyjny na 2 h, próby moczu pobierano: przed narażeniem, podczas narażenia i 72 h po narażeniu. Stężenie 1-metylo-2-pirolidonu w moczu wzrastało gwałtownie na początku narażenia do 1 h po narażeniu. Maksymalne stężenie wynosiło 1,836 ± 863 µg/l, a półokres wydalania z moczem wynosił 3,2 h. Około 0,5% wchłoniętej dawki zostało wydalone w niezmodyfikowanej formie. Obliczono, że średnie wchłanianie dermalne wynosiło 5,5 mg/cm²/h i znacznie zwiększyło całkowitą absorpcję tej substancji w miejscu pracy. Tak więc, monitoring biologiczny może być ważnym narzędziem nadzoru medycznego w narażeniu na 1-metylo-2-pirolidon (Bader i in. 2005).

W innych badaniach szesnastu ochotników narażano na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach: 10; 40 lub 80 mg/m³ przez okres 2 · 4 h z 30-minutową przerwą. Stwierdzono dużą korelację między stężeniem substancji w moczu po zmianie roboczej, a stężeniem 1-metylo-2-pirolidonu w powietrzu. Narażenie pracowników w warunkach bez wysiłku fizycznego na związek o stężeniu 80 mg/m³ (wartość stężenia MAK obecnie obowiązująca w Niemczech) powodowało maksymalne stężenie związku w moczu równe 2400 µg NMP/L, 117 mg 5-HNMP/g kreatyniny i 32 mg 2-HMSI /g kreatyniny, a przy wysiłku fizycznym: 3400 µg NMP/L, 150 mg 5-HNMP /g kreatyniny i 44 mg 2-HMSI/g kreatyniny. Różnice między obliczoną a obserwowaną całkowitą liczbą metabolitów w moczu wskazują na znaczny udział wchłaniania przez skórę. Ten aspekt, łącznie z wpływem wysiłku fizycznego, powinien być rozważony przy ocenie dopuszczalnych wielkości stężeń 1-metylo-2-pirolidonu w materiale biologicznym (Bader i in. 2007).

W innym badaniu, dwaj ochotnicy byli narażani na 1-metylo-2-pirolidon przez włożenie ręki do wodnego roztworu o stężeniu od 5 do 25% na 15 min. Zbadano ilość wydalonego 5-HNMP, którego największą ilość stwierdzono po 10 h, a wydalanie tego metabolitu trwało przez 48 h po narażeniu. Półokres wydalania wynosił około 11 h (Akrill i in. 2002).

W badaniach nad wydalaniem 1-metylo-2-pirolidonu i jego metabolitów po podaniu *per os* szczurom, którym podano jednorazową dawkę 1-metylo-2-pirolidonu znakowanego węglem ¹⁴C w dawce 800 mg/kg m.c. w 17., 18. i 19. dniu ciąży. Rozmieszczenie i wydalanie substancji oceniano przez pomiar radioaktywności, badając zawartość 1-metylo-2-pirolidonu w narządach i tkankach samicy i płodu. Na podstawie otrzymanych wyników badania stwierdzono, że mocz stanowi główną drogę wydalania 1-metylo-2-pirolidonu po podaniu pojedynczej dawki *per os*. W pierwszych 24 h około 54% ¹⁴C było wydalone z moczem i 2,3% drogą pokarmową. Najwyższy poziom radioaktywności w komórkach samicy stwierdzono pierwszego dnia po podaniu substancji. We wszystkich badanych narządach i tkankach ciężarnych samic obserwowano spadek zawartości ¹⁴C wraz z upływem czasu. Największą zawartość ¹⁴C stwierdzono w płynie owodni. Po 72 h od podania jedynie około 1,3% początkowej dawki pozostawało w organizmach samic i płodów. Całkowita

ilość wydalonego ^{14}C wraz z moczem i kałem oraz pozostałego w tkankach samic i płodu 72 h po podaniu *per os* wynosiła 92% (Sitarek 2003).

Szczurom podawano znakowany ^{14}C lub ^3H 1-metylo-2-pirolidon w formie iniekcji w dawce 45 mg/kg. Analiza próbek materiału biologicznego z użyciem HPLC wykazała, że 1-metylo-2-pirolidon charakteryzuje szybka faza dystrybucji, następnie wolna eliminacja z około 7-godzinnym okresem połowicznego zaniku w osoczu po podaniu izotopu znakowanego ^{14}C i około 10-godzinnym okresem po podaniu izotopu znakowanego ^3H . W ciągu 12 h z moczem wydalilo się 70% pobranej dawki 1-metylo-2-pirolidonu (Wells, Digenis 1988).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Na podstawie wyników badań w warunkach *in vitro* wykazano, że embriotoksyczność 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) stwierdzona w badaniach na zwierzętach jest głównie spowodowana przez substancję wyjściową związku, a nie jej metabolity (Klug i in. 2005). W piśmiennictwie nie znaleziono innych danych dotyczących mechanizmu działania toksycznego 1-metylo-2-pirolidonu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat działania łącznego 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W badaniach toksyczności rozwojowej na szczurach Sprague Dawley, którym 1-metylo-2-pirolidon (NMP) podawano przez zgłębnik do żołądka w dawkach: 125; 250; 500 lub 750 mg/kg m.c., masa płodów zmniejszała się w zależności od podanej dawki. W grupie otrzymującej dawkę 250 mg/kg m.c./dzień 1-metylo-2-pirolidonu masa płodów zmniejszyła się o 10%, w grupie otrzymującej dawkę 500 mg/kg m.c./dzień – o 30% i w grupie otrzymującej dawkę 750 mg/kg m.c./dzień – o 47% w porównaniu z grupą kontrolną (Saillenfait i in. 2002).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIA W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM

Istniejące wartości NDS

W Polsce wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) w powietrzu środowiska pracy wynosi 120 mg/m³, a wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) – 240 mg/m³. Substancja została oznakowana jako: fetotoksyczna „Ft”, drażniąca „I” i wchłaniająca się przez skórę „Sk”. Nie ustalono wartości dopuszczalnych stężeń tej substancji w materiale biologicznym (DSB). Normatywy 1-metylo-2-pirolidonu ustalone w różnych państwach przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.**Normatywy higieniczne 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) w powietrzu środowiska pracy**

| Państwo/ instytucja/ organizacja | Rok publikacji | Wartość NDS, mg/m ³ (ppm) | Wartość NDSCh, mg/m ³ (ppm) | Dodatkowe oznaczenia | Piśmiennictwo |
|---------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|---------------|
| Austria | 2006 | 80 (20) | 320 (80) | Sk | |
| Dania | 2002 | 20 (5) | – | – | |
| Finlandia | 2005 | 100 (25) | – | – | |
| Holandia | 2003 | 80 (20) (pary) | – | – | RTECS 2011 |
| Irlandia | 2002 | 101 (25) | – | Sk | |
| Niemcy | 2005 | 82 (20) (pary) | – | II 2; H; C ^a | DFG 2011 |
| Nowa Zelandia | 2001 | 103 (25) | 309 (75) | Sk | |
| Norwegia | 1999 | 200 (50) | – | – | RTECS 2011 |
| Polska | 2000 | 120 | 240 | Sk, Ft, I | 62 |
| Szwecja | 1999 | 200 (50) | 300 (75) | – | RTECS 2011 |
| Szwajcaria | 2009 | 80 | 160 | Sk | |
| Unia Europejska Dyrektywa 2009/161/WE | 2009 | 40 (10) | 80 (20) | Skin | 76 |
| Wielka Brytania | 2005 | 103 (25) | 300 (75) | Sk | RTECS 2011 |
| USA: | | | | | |
| – ACGiH | | | nie ustalono | | ACGIH 2011 |
| – OSHA | | | nie ustalono | | ACGIH 2011 |
| – NIOSH | | | nie ustalono | | ACGIH 2011 |

Objaśnienia:

^a Kategoria II 2 oznacza, że dla substancji o działaniu układowym wartość pikowych stężeń nie może częściej niż 4 razy przez 15 min przekraczać 2-krotnie wartość MAK, tj. w przypadku NMP – 164 mg/m³

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

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

– Sk – substancja wchłaniająca się przez skórę

– Ft – substancja działająca toksycznie na płód

– I – substancja o działaniu drażniącym.

W Stanach Zjednoczonych żadna z organizacji (ACGIH, NIOSH, OSHA) nie ustaliła wartości normatywów higienicznych środowiska pracy dla 1-metylo-2-pirolidonu (ACGIH 2008).

W Niemczech 1-metylo-2-pirolidon został zaliczony do substancji o działaniu układowym. Wartość MAK dla par 1-metylo-2-pirolidonu wynosi 82 mg/m³, a wartość pikowego stężenia nie może częściej niż 4 razy przez 15 min przekroczyć dwukrotnej wartości MAK, tj. w przypadku 1-metylo-2-pirolidonu – stężenia 164 mg/m³. Pod względem fetotoksyczności 1-metylo-2-pirolidon zaliczono do grupy „C”, co oznacza, że nie należy się obawiać ryzyka jego szkodliwego działania na płód, gdy stężenie związku jest mniejsze od wartości MAK.

W Wielkiej Brytanii wartość TLV – 103 mg/m³ i STEL – 300 mg/m³ ustalono, przyjmując za skutek krytyczny działanie drażniące związku na górne drogi oddechowe.

W Niemczech, Wielkiej Brytanii i Unii Europejskiej 1-metylo-2-pirolidon został oznakowany jako substancja wchłaniająca się przez skórę.

W Unii Europejskiej wartość OEL ustalono na poziomie 40 mg/m³, a wartość chwilową na poziomie 80 mg/m³ (dyrektywa 2009/161/WE).

W SCOEL przy propozycji wartości OEL rozważano następujące kierunki działania toksycznego 1-metylo-2-pirolidonu:

- działanie drażniące na układ oddechowy oraz skutki chemosensoryczne zarówno u ludzi, jak i u zwierząt
- działanie narkotyczne związku, gdy jego stężenia są większe od wartości normatywnych
- działanie fetotoksyczne stwierdzone w badaniach na zwierzętach.

Nie stwierdzono działania drażniącego ani innych skutków zdrowotnych u ochotników narażonych na 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach: 10; 25 lub 50 mg/m³ przez 8 h (*Åkesson, Paulsson 1997*). Doniesienia z przemysłu wskazują, że 1-metylo-2-pirolidon o stężeniach do 280 mg/m³ powoduje silne podrażnienie oczu i bóle głowy, co może być związane z obecnością innych substancji drażniących w powietrzu środowiska pracy. W badaniach tych nie stwierdzono zależności typu dawka-odpowiedź (*Beaulieu, Schmerber 1991*). W SCOEL zaproponowano przyjęcie wartości OEL na poziomie 40 mg/m³ na podstawie wyników badań na 16 ochotnikach, które wykazały, że stężenie 160 mg/m³ 1-metylo-2-pirolidonu było w średnim stopniu uciążliwe dla badanych, ale nie stwierdzono wówczas działania drażniącego substancji (*Bader i in. 2007*). Działanie fetotoksyczne i w niewielkim stopniu działanie substancji na płodność zostało stwierdzone w badaniach na szczurach, królikach i myszach po podaniu: inhalacyjnym, skórny i pokarmowym.

Wartości NOAEL dotyczące działania fetotoksycznego 1-metylo-2-pirolidonu w badaniach inhalacyjnych znajdowały się w przedziale 206 ÷ 500 mg/m³. Uwzględniając fakt, że działanie fetotoksyczne 1-metylo-2-pirolidonu obserwowano jedynie w wyniku narażenia na duże stężenia związku, uznano, że wartość NDS na poziomie 40 mg/m³ będzie także chronić pracowników przed ewentualnym wpływem narażenia na potomstwo. Wartość NDSCh 1-metylo-2-pirolidonu na poziomie 80 mg/m³ została zaproponowana w celu ograniczenia szczytowych wartości narażenia, które mogłyby wywołać podrażnienie.

Na podstawie wyników 2-letnich badań inhalacyjnych na szczurach nie stwierdzono wzrostu częstości nowotworów, nawet po największym stężeniu 400 mg/m³ 1-metylo-2-pirolidonu (*Lee i in. 1987*). W SCOEL nie uznano wzrostu liczby przypadków gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego (*Malley i in. 2001*) za właściwą podstawę do ustalenia wartości OEL 1-metylo-2-pirolidonu ze względu na stwierdzoną podatność myszy na rozwój nowotworów wątrobowokomórkowych i wyniki badań genotoksycznych.

Z uwagi na to, że 1-metylo-2-pirolidon łatwo wchłania się przez skórę, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt oraz wykazuje działanie układowe po narażeniu dermalnym, zaproponowano w SCOEL oznaczenie związku literami „Skin” oznaczającymi substancję wchłaniającą się przez skórę.

Z uwagi na wchłanianie substancji przez skórę, zalecono w SCOEL monitoring biologiczny, uznając metabolity 5-HNMP i 2-HMSI za wskaźniki narażenia. W przypadku 5-HNMP zalecono zbieranie prób po dwóch pierwszych godzinach po narażeniu, a w przypadku 2-HMSI, w związku z dłuższym okresem jego połowicznego wydalania – po 16 h po narażeniu.

W SCOEL zalecono, aby monitoring biologiczny rozpoczynać od metabolitu o dłuższym okresie półtrwania, tj. od 2-HMSI. Wartość NDS 1-metylo-2-pirolidonu na poziomie 40 mg/m³ koresponduje z wartością substancji w moczu na poziomie około 16 mg/g kreatyniny 16 h po zakończeniu narażenia u pracowników nieobciążonych pracą fizyczną i 22 mg/g kreatyniny u pracowników w średnim stopniu obciążonych pracą fizyczną. Zalecono również przyjęcie wartości BLV na poziomie 20 mg/g kreatyniny dla 2-HMSI, w próbce moczu pobranej rano po 8-godzinnej zmianie pracy. Ta wartość leży w przedziale między wartością odnoszącą się do warunków środowiska pracy bez obciążenia pracą fizyczną a warunkami pracy ze średnim obciążeniem pracą fizyczną.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Przy wyrowadzaniu wartości NDS 1-metylo-2-pirolidonu (NMP) rozważono:

- działanie drażniące związku na drogi oddechowe u ludzi i zwierząt oraz działanie chemosensoryczne

- działanie fetotoksyczne stwierdzone w badaniach na zwierzętach.

Zaproponowano wyprowadzenie wartości NDS 1-metylo-2-pirolidonu na podstawie wyników badań na ochotnikach, u których narażenie na związek do stężenia 160 mg/m³ powodowało skutki chemosensoryczne (Bader i in. 2007). Zaproponowano przyjęcie za wartość LOAEL stężenia 160 mg/m³ 1-metylo-2-pirolidonu.

Określono wartości następujących współczynników niepewności:

- $A = 2$ – współczynnik związany z różnicami we wrażliwości indywidualnej u ludzi
- $B = 1$ – przyjęcie wyników badań na ochotnikach
- $C = 1$ – ochotnicy byli narażeni na 1-metylo-2-pirolidon przez 8 h raz w tygodniu, przez 8 tygodni, z przerwą 1-tygodniową między kolejnymi czterema sesjami podczas całego okresu badań
- $D = 2$ – zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Podstawiając przyjęte wielkości współczynników niepewności do wzoru, obliczono wartość NDS 1-metylo-2-pirolidonu:

$$\text{NDS} = \frac{160 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2} = 40 \text{ mg/m}^3.$$

Zaproponowano przyjęcie stężenia 40 mg/m³ 1-metylo-2-pirolidonu za jego wartość NDS. Ze względu na działanie drażniące 1-metylo-2-pirolidonu proponuje się przyjęcie stężenia 80 mg/m³ za wartość NDSCh związku.

Ponieważ wartości NOAEL dla działania fetotoksycznego leżą w przedziale 206 ÷ 500 mg/m³ (Lee i in 1987), proponowane wartości normatywów higienicznych powinny zabezpieczyć pracowników nie tylko przed działaniem drażniącym 1-metylo-2-pirolidonu i skutkami chemosensorycznymi, lecz także przed wpływem ich narażenia na potomstwo.

Biorąc pod uwagę działanie drażniące 1-metylo-2-pirolidonu, wchłanianie przez skórę oraz możliwy wpływ na rozwijający się płód, proponujemy pozostawienie dotychczasowego oznakowania związku literami: „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód oraz „I” – substancja o działaniu drażniącym.

Proponuje się ustalenie wartości dopuszczalnego stężenia materiału biologicznego (DSB) 1-metylo-2-pirolidonu na poziomie 20 mg 2-hydroksy-*N*-metylobursztynianu (2-HMSI)/g kreatyniny w moczu pobranym rano po zakończeniu zmiany roboczej. Wartość ta odnosi się do 1-metylo-2-pirolidonu o stężeniu 40 mg/m³ przy umiarkowanym wysiłku fizycznym.

Proponowane wartości są zgodne z wartościami przyjętymi przez SCOEL i opublikowanymi w dyrektywie 2009/161/WE (DzUrz WE L 338 z dnia 19 grudnia 2009, 87).

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

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA

specjalista medycyny pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 4 lata.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: badania czynności wątroby.

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia:

Ciąża, przewlekłe choroby wątroby.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2011) Guide to occupational exposure values. Cincinnati.

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

Åkesson B., Jönsson B. (2000) Occupational study in paint stripping workers. Lund, University Hospital, Department of Occupational & Environmental Health. Unpublished report [cyt. za SCOEL 2007].

Åkesson B., Jönsson B. (2000) Biological monitoring of *N*-methyl-2-pyrrolidone using 5-hydroxy-*N*-methyl-2-pyrrolidone in plasma and urine as the biomarker. *Scan. J. Work. Env. Health* 26, 213–218.

Åkesson 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. *Occupational and Environmental Medicine* 54, 236–240.

Akrill P., Cocker J., Dixon S. (2002) Dermal exposure to aqueous solutions of *N*-methylpyrrolidone. *Toxicol. Lett.* 134, 265–269.

- Ansell J.M., Fowler J.A.* (1988) The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected *N*-alkyl-2-pyrrolidones. *Food and Chemical Toxicology* 26, 475–479.
- Anundi H.* i in (1993) High exposures to organic solvents among graffiti removers. *Int. Arch. Occup. Env. Health* 65, 47–251.
- Anundi H.* i in. (2000) Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal. *Int. Arch. Occup. Env. Health* 73, 561–569.
- Bader, M., van Thriel C.* (2006) Human volunteer study on chemosensory effects and evaluation of a threshold limit value in biological material of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) after inhalational and dermal exposure. Final Report to the NMP Producers Group, c/o Bergeson & Campbell, P.C., 1203 Nineteenth Street, NW, Suite 300, Washington, DC, USA [cyt. za SCOEL 2007].
- Bader M.* i in. (2007) Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions *Arch. Toxicol.* 81(5), 335–46.
- Bader M.* i in. (2008) Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase *Arch. Toxicol.* 82(1), 13–20.
- Bartsch W., Sponer G., Dietmann K., Fuchs G.* (1976) Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. *Arzneimittel-Forschung*, 26, 1581–1583.
- BASF (1963) Bericht über die acute Toxizität von *N*-methylpyrrolidon dest. Ludwigshafen BASF Aktiengesellschaft. [Unpublished report, cyt. za SCOEL 2007].
- BASF (1978a) Evaluation of the toxicity of *N*-methylpyrrolidone in the rat by the 4 week oral intubation test. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (XXV/436) [cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1983) Bericht über die orientierende Prüfung der subakuten Inhalationstoxizität von *N*-methylpyrrolidon für Sprague-Dawley-Ratten. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft [Unpublished report, cyt. za SCOEL 2007].
- BASF (1988) Prüfung der akuten inhalationstoxizität LC50 von *N*-methylpyrrolidone als Flüssigkeitsaerosol an Ratten. Exposition über 4 Stunden. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 13I0548/877054) [cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1992) Study on the inhalation toxicity of *N*-methylpyrrolidone in rats. 14-day study. Head-nose exposure to a liquid aerosol. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 36I0794/87088) [cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1993a) Study of the prenatal toxicity of *N*-methylpyrrolidone in rabbits after dermal application. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 44R0544/90078) [cyt. za SCOEL 2007].
- BASF (1994) Study on the inhalation toxicity of *N*-methylpyrrolidone as a liquid aerosol in rats. 90 day test. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 50I0544/90061) [cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1995a) Respiration measurement during 2-week inhalation of *N*-methylpyrrolidone as a liquid aerosol/vapour in rats. Whole body exposure (fine/generation mode). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 36I0587/89054) [cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1995b) Study on the inhalation toxicity of *N*-methylpyrrolidone as a liquid/aerosol/vapour in rats. 4 week test whole body exposure (coarse/dry mode). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 36I0587/89023) [cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1995c) Study on the inhalation toxicity of *N*-methylpyrrolidone as a liquid/aerosol/vapour in rats. 2 week test whole body exposure (fine/dry generation mode). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 36I0587/89042) [cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1995d) Study on the inhalation toxicity of *N*-methylpyrrolidone as a liquid/aerosol/vapour in rats. 2 week test whole body exposure (coarse/wet mode). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 36I0587/89044) [Unpublished report, cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1995e) Study on the inhalation toxicity of *N*-methylpyrrolidone as a liquid/aerosol/vapour in rats. 2 week test whole body exposure (fine/wet generation mode). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 36I0587/89045) [cyt. za IPCS 2001].
- BASF (1995f) Study on the inhalation toxicity of *N*-methylpyrrolidone (25% aqueous solution) as a liquid/aerosol/vapour in rats. 2 week test whole body exposure (coarse/wet generation mode). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 36I0587/89070) [Unpublished report, cited in IPCS 2001].

BASF (1995g) Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone as a liquid aerosol vapour in rats. 2 week test. Comparison between whole-body and head-nose exposure (coarse/wet generation mode). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (project nr 36I0587/89069) [cyt. za IPCS 2001].

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

Becci P.J. i in (1982) Teratogenicity study of N-methylpyrrolidone after dermal application to Sprague-Dawley rats. Fundamental and applied toxicology 2, 73–76.

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

Carnerup M.A., Saillenfait A.M., Jönsson B.A.G. (2005) Concentrations of *N*-methylpyrrolidone (NMP) and its metabolites in plasma and urine following oral administration of NMP to rats. Food. Chem. Toxicol. 43, 1441–1447.

Carnerup M.A., Spanne M., Jönsson B.A.G. (2006) Levels of *N*-methylpyrrolidone (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.

Clark B. i in. (1984) Dermal toxicity of dimethyl acetylene dicarboxylate, *N*-methyl pyrrolidone, triethylene glycol dimethyl ether, dioxane and tetralin in the rat. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), (1998). [Red.] H. Greim. Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Volume 10, *N*-Methyl-2-Pyrrolidone (vapour). Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto [cyt za SCOEL 2007].

DFG (2011) List of MAK and BAT Values (2009) Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Report 45 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (ed.).

Die Bedeutung der Arbeitsleistung für die Inhalationskinetik. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. [Red.] H. Greim, G. Lehnert. Deutsche Forschungsgemeinschaft. 27. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim [cyt. za Bader i in. 2007].

Draize J.H., Woodward G., Calvery H.O. (1944) Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. Journal of pharmacology and experimental therapeutics 82, 377–390.

Dyrektywa Komisji 2009/161/UE, z dnia 17 grudnia 2009 r. ustanawiająca trzeci wykaz wskaźnikowych wartości narażenia zawodowego w celu wykonania dyrektywy Rady 98/24/WE oraz zmieniająca dyrektywę Komisji 2000/39/WE. Dz.Urz. Unii Europejskiej L 338 z dnia 19 grudnia 2009, 87–89.

Du Pont de Nemours and Company (1976b) Primary skin irritation and sensitization test on guinea pigs (Haskell Laboratory report nr 307-776) [cyt. za IPCS 2001].

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.

Fries A.S. i in. (1992) Toxic effects of *N*-methylpyrrolidone on foetal development, the central nervous system, testes and semen in rats. Copenhagen, Arbejdsmiljøfondet (report 790037) [cyt. za SCOEL 2007].

GAF (1990) M-Pyrol® (*N*-Methylpyrrolidone). Summary of toxicity information. GAF Chemical Corporation, Wayne, USA. Unpublished report [cyt. za SCOEL 2007].

GAF (1991) Developmental toxicity study in New Zealand White rabbits. Prepared by GAF Chemicals Corporation, Wayne, NJ, for the International Research and Development Corporation [Unpublished report, cyt. za SCOEL 2007].

Główny Inspektorat Sanitarny. Dane wg Stacji Sanitarно-Epidemiologicznej w Bydgoszczy 2007; 2010.

Huntingdon Life Sciences (1998) [¹⁴C]-*N*-methylpyrrolidone. Topical application: dermal absorption study in the rat. Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Science [cyt. za IPCS 2001].

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) European Union, Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2009).

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

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

Jonsson B.A., Åkesson B. (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, 267–74.

Jungbauer F.H., Coenraads P.J., Karadaun S.H. (2001) Toxic hygroscopic contact reaction to *N*-methyl-2-pyrrolidone. *Contact Dermatitis* 45, 303–304.

Keener S.A., Wrbitzky R., Bader M. (2007) Human volunteer study on the influence of exposure duration and dilution of dermally applied *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on the urinary elimination of NMP metabolites. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 80(4), 327–34.

Klug S. i in. (2005) Assessment of in vitro toxicity of *N*-Methyl-pyrrolidone and its metabolites using the whole embryo culture test. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 371(Suppl 1), R125-r126.

Langworth S. i in. (2001) Acute health effects common during graffiti removal. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 74, 213–218.

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.

Ligocka D., Lison D., Haufroid V. (2002) Quantitative determination of 5-hydroxy-*N*-methylpyrrolidone in urine for biological monitoring of *N*-methylpyrrolidone exposure. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 778, 223–30.

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.

Malley, L.A. i in. (1999) 90-Day subchronic toxicity study in rats and mice fed *N*-methylpyrrolidone (NMP) including neurotoxicity evaluation in rats. *Drug. Chem. Tox.* 22, 455–480.

Malley L.A. i in (2001) Chronic toxicity and oncogenicity of *N*-methylpyrrolidone (NMP) in rats and mice by dietary administration. *Drug. Chem. Tox.* 24, 315–338.

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

MSDS (2004) Material Safety Data Sheet No. BE1006 *N*-methyl pyrrolidone. Lyondell.

Parod R. J. i in. (2001) Liver tumours in mice *N*-methylpyrrolidone (NMP) acts via enhanced cell proliferation. *The Toxicologist* 60, 1360–1365.

Payan J.P. i in. (2003) Toxicokinetics and metabolism of *N*-[(14)C]*N*-methyl-2-pyrrolidone in male Sprague-Dawley rats: in vivo and in vitro percutaneous absorption. *Drug. Metab. Dispos.* 31, 659–669.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (zwane rozporządzeniem GHS), (Dz.Urz. Unii Europejskiej z dnia 31 grudnia 2008 r. (L 353)].

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833.

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 września 2003 r. w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych. DzU 2003, nr 171, poz. 1666 ze zm.; DzU 2004, nr 243, poz. 2440; DzU 2007, nr 174, poz. 1222; DzU 2009, nr 43, poz. 353.

Ravn-Jonsen A. i in. (1992) The kinetics of *N*-methyl-2-pyrrolidone in pregnant rats and their foetuses compared with non-pregnant rats. *Toxicol. Let. (suppl.* 136). Abstract P5/P8 [cyt. za SCOEL 2007].

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2011) Cincinnati, NIOSH, U.S. Department of Health and Human Services.

RTI (1990) Absorption, distribution, metabolism and elimination of *N*-methyl-2-pyrrolidone in rats after oral and dermal administration. Research Triangle Park, NC, Research Triangle Institute (Report RTI/3662/00-13P) [Unpublished report, cyt. za SCOEL 2007].

Saillenfait A.M. i in. (2002): Developmental toxicity of *N*-Methyl-2-Pyrrolidone administered orally to rats Food and Chemical Toxicology 40, 1705–1712.

Saillenfait A. M., Gallissot F., Morel G. (2003) Developmental toxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidone in rats following inhalation exposure. Food. Chem. Toxicol. 42, 583–588.

SCOEL (2007) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for *N*-Methyl-2-Pyrrolidone. SCOEL/SUM/119-revised.

Sitarek K. (2003) Excretion and maternal-fetal distribution of *N*-methyl-2-pyrrolidone in rats. Reprod. Toxicol. 17(4), 505.

Sitarek K., Stetkiewicz J. (2005) Fertility and gonadotoxicity of *N*-methyl-2-pyrrolidone in male rats. Reprod. Toxicol. 20(3), 482.

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.

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.

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.

DARIA PAKULSKA, SŁAWOMIR CZERCZAK

1-Methyl-2-pyrrolidone

Abstract

1-Methyl-2-pyrrolidone is a colorless, hygroscopic liquid with a mild odor of amines. The vapor pressure of the substances is not very high (39 Pa at 20 °C), but due to the wide range of applications, 1-methyl-2-pyrrolidone may exist in vapor and aerosol forms in the workplace, and as a mixture of both. The substance is well absorbed regardless of the route of its administration, as demonstrated in animal and human studies. In studies on volunteers, dermal absorption of 1-methyl-2-pyrrolidone vapors accounted for 30% of the total absorbed dose. Exposure of a rat's whole body to 1-methyl-2-pyrrolidone at 1000 mg/m³ for 14 days resulted in changes in the internal organs, but exposure through nose to the same concentration resulted merely in nasal irritation. 1-Methyl-2-pyrrolidone has low acute toxicity (LD₅₀, oral: 3914 mg/kg LD₅₀ rabbit, skin: 8000 mg/kg).

Acute inhalation exposure to the compound causes irritation of mucous membranes, functional disorders and depression of the central nervous system in rats.

1-Methyl-2-pyrrolidone did not show genotoxic potential in *in vivo* and *in vitro* test systems and did not induce tumors in rats, but acted as a fetotoxic agent. The NOAEL values for the reproductive and developmental toxicity ranged from 206 to 500 mg/m³.

Due to the high correlation between the concentration of 1-methyl-2-pyrrolidone in workplace air and the concentration of its metabolite (2-hydroxy-N-methylsuccinimide - 2-HMSI) in urine as well as its slow excretion process, 2-HMSI was considered an appropriate bioindicator of exposure to 1-methyl-2-pyrrolidone.

In setting exposure limits, the concentration of 160 mg/m³, which caused a chemosensory effect in volunteers, is taken into account following the SCOEL experts' approach. This concentration was considered the LOAEL value. It was proposed to reduce the current value of the maximum allowable concentration (MAC-TWA) of 1-methyl-2-pyrrolidone from 120 to 40 mg/m³. Due to the irritating properties of the compound, the MAC-STEL at 80 mg/m³ was proposed.

Since the proposed MAC-TWA value (40 mg/m³) is about 5-12 times smaller than the NOAEL values for the reproductive and developmental toxicity, the proposed values of MAC will not only protect workers from exposure to irritation of 1-methyl-2-pyrrolidone and its chemosensory effects, but also against its harmful effects on offspring. The proposed MAC-TWA and MAC-STEL values are consistent with the values adopted in the European Union, laid down in Directive 2009/161/EU.

The following notations are considered appropriate for 1-methyl-2-pyrrolidone: "Sk" - substance absorbed through the skin, "Ft" - fetus toxic substance and "I" - irritating substance.

In accordance with the Scientific Committee (SCOEL) proposal in the European Union, the value of BEI is recommended (20 mg of 2-HMSI/g in urinary creatinine collected after the morning shift).