

Ausgabe: Oktober 2011

Stand: Mai 2011

N-Vinyl-2-pyrrolidon
(CAS-Nr.: 88-12-0)**1. AGW und ERB (Expositions-Risiko-Beziehung)**

Eine quantitative Bewertung der frühen nichtkanzerogenen (mitogenen) Wirkungen von NVP weist auf einen AGW-analogen Schwellenwert von 10 ppb (0,05 mg/m³) hin, der unterhalb des Akzeptanzrisikos bis 2013 liegt. Unterhalb dieser Schwelle ist weder mit nichtkanzerogenen noch mit kanzerogenen Effekten zu rechnen.

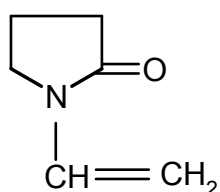
AGW-analoger Schwellenwert:	10 ppb (0,05 mg/m ³)
Spitzenbegrenzung:	II; Überschreitungsfaktor: 2
Perkutane Aufnahme:	H
Reproduktionstoxizität:	Schwangerschaftsgruppe Y

Hintergrundinformation ERB:

Toleranzrisiko	(4:1000): 1,6 mg/m ³ (0,32 ppm)
Akzeptanzrisiko	(4:10.000 bis 2013): 0,16 mg/m ³ (0,032 ppm)
Akzeptanzrisiko	(4:100.000 nach 2013, spätestens 2018): 0,016 mg/m ³ (3.2 ppb)

2. StoffcharakterisierungSummenformel: C₆H₉NO

Strukturformel:



Molekulargewicht:	111,1
CAS-Nr.:	88-12-0
Schmelzpunkt:	14°C (1013 hPa)
Siedepunkt:	218°C (1013 hPa); 193°C (533 hPa); 96°C (18,6 hPa)
Wasserlöslichkeit (20°C):	52.1 g/l

Verteilungskoeffizient (logPo/w):	0,4 bei 25°C
Umrechnungsfaktoren	1 ppm = 4,61 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,217 ppm
Einstufung nach RL 67/548/EWG:	R 20 / 21 / 22; R 48 / 20; R 37; R 41; R 40

3. Einleitung

NVP ist eine wasserlösliche organische Flüssigkeit, die überwiegend zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon bzw. entsprechender Copolymere verwendet wird.

Zu NVP liegen umfangreiche toxikologische Dokumentationen vor (DFG, 1991/2004; sowie EU RAR, 2003), worin die Datenlage detailliert beschrieben ist. Eine Auflistung der verfügbaren Studien liefern ferner die REACH-Dokumente (2010). Somit kann auf diese Quellen für eine detailliertere Darstellung der Sachverhalte verwiesen werden.

NVP wurde von der DFG als Kanzerogen der Kat. 2 eingestuft. Basis ist eine 2-Jahre-Inhalationsstudie an Wistar-Ratten (20, 10 und 5 ppm; Klimisch et al., 1997a; Kap. 7), in der Nasen- und Lebertumoren entstanden sind. Leber und Atemtrakt waren auch Zielorgane bei subchronischer Einwirkung (Kap. 5).

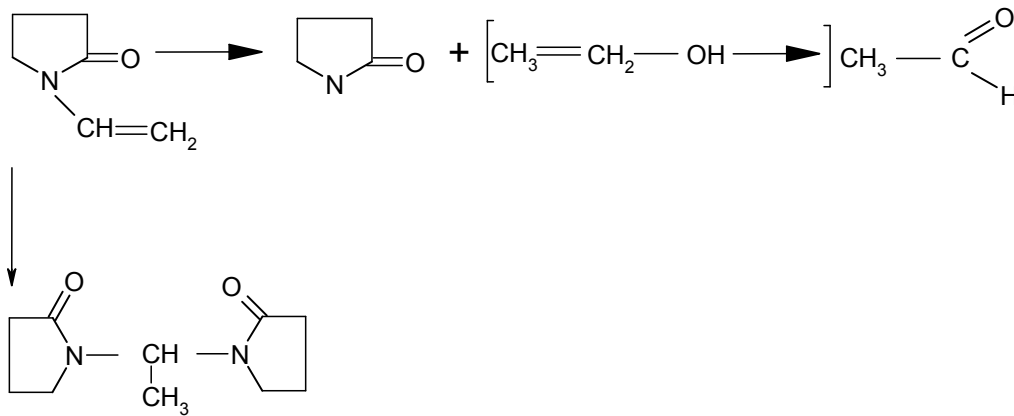
In den vorliegenden in vitro und in vivo Untersuchungen wirkte NVP nicht gentoxisch (Kap. 6).

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Zur Kinetik existiert eine Inhalationsstudie über 6 Stunden am Hund (einmalige Exposition; 2 Tiere pro Dosis). Dabei war bei 0,15 ppm am Ende der Expositionsphase kein NVP im Serum nachweisbar. Allerdings hätte die hier erwartete NVP-Konzentration unter der Detektionsgrenze von 0,1 mg/l gelegen; denn bei der nächst höheren Exposition (1,2 ppm) lagen die NVP-Konzentrationen im Serum nur knapp oberhalb der Detektionsgrenze. In den Gruppen mit 5,2 und 13,4 ppm kam es zu einem weiteren dosisabhängigen Anstieg von NVP im Serum. Bei 13,4 ppm betragen die NVP-Konzentrationen im Serum 1,09 und 2,16 mg/l (BASF, 1992).

Für den Metabolismus lässt sich hypothetisch folgendes Schema bilden, wobei bezüglich der Ring-Komponente auf Analogien mit N-Methylpyrrolidon und Pyrrolidon zurückgegriffen werden kann. Überwiegend entstehen Pyrrolidon und Acetaldehyd, in geringem Umfang ist auch eine Dimerisierung möglich. Pyrrolidon wird nach Ring-Hydroxylierungen über den Urin ausgeschieden.

Formelschema:



Die negative DNA-Bindungsstudie mit ^{14}C -Markierungen an Ring und Seitenkette von NVP (IRI, 1985) zeigt ferner, dass eine Epoxydierung nicht stattfindet.

Die N-Vinylgruppe ist demnach unter bestimmten Bedingungen abspaltbar, dabei entsteht (über den instabilen Vinylalkohol) Acetaldehyd, ein Stoff, der in geringem Maße auch endogen vorkommt und im Blut eine natürliche Konzentration von ca. $0,3 \mu\text{g/ml}$ erreicht (Halvorson et al., 1993). Acetaldehyd wird zu Essigsäure weiter oxidiert, kann aber auch mit Proteinen und Nukleinsäuren reagieren.

Nach oraler Aufnahme kann die N-Vinylgruppe des NVP im sauren Milieu des Magens teilweise abgespalten werden; in diesem Fall wäre zumindest ein Teil des Acetaldehyds von vornherein extrazellulär. Bei inhalativer Aufnahme gelangt NVP praktisch nur in den Neutralbereich, hier bleibt die N-Vinylgruppe stabil und kann wohl nur intrazellulär und unter Beteiligung oxidativer Enzyme abgespalten werden. Damit kommt es zu einer überwiegend intrazellulären Bildung von Acetaldehyd in den Geweben mit entsprechender Enzymausstattung (bes. Leber und Riechorgan). Diese sind denn auch die Zielgewebe bereits subakuter Wirkungen.

Die intrazelluläre Bioverfügbarkeit von Acetaldehyd innerhalb der Zielzellen ist nach NVP-Inhalation relativ höher als etwa bei Exposition durch Acetaldehyd oder Vinylacetat, welches bereits extrazellulär im Blut schnell gespalten wird und daher, wie Acetaldehyd, Tumoren nur an der Eintrittspforte erzeugt. Beim NVP aber ist auch die Leber ein Zielorgan und insgesamt erscheint die kanzerogene Wirkung ausgeprägter (vgl. Kap. 7). Der intrazelluläre Acetaldehyd wirkt stark mitogen ohne dass unbedingt Zellnekrosen vorausgegangen sein müssen. Die starke γ -GT-Vermehrung im Leberhomogenat und sogar im Blut bei der Ratte weist auf einen erhöhten Zell-turn-over hin. Die Oxidation des Acetaldehyds zu Essigsäure erfolgt wiederum intrazellulär. Diese könnte den intrazellulären pH absenken. (Bei Vinylacetat-Hydrolyse entstehen Acetaldehyd und Essigsäure; hier wird neben Acetaldehyd auch die pH Absenkung als mitogener Stimulus diskutiert).

5. Toxizität nach wiederholter Belastung (AGW-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung)

Zur Bewertung der Toxizität nach wiederholter Exposition existieren mehrere subakute, subchronische und chronische Studien mit inhalativer und oraler Aufnahme an verschiedenen Ratten-Stämmen (F344, SD und Wistar) sowie an Mäusen (C57 Black). Die Expositionshöhen in den Inhalationsstudien lagen zwischen 5 und 120 ppm (Klimisch et al., 1997 b). Die letztgenannte Dosis war innerhalb einer Woche letal.

In einer Inhalationsstudie über 7-Wochen wurden Fischer 344-Ratten gegenüber 0, 15 und 45 ppm (n= 20 männliche und 20 weibliche Tiere pro Gruppe) exponiert. Zusätzlich gab es Satellitengruppen mit Expositionszeiten über 1 Woche bzw. 3 Wochen. In der obersten Dosisgruppe traten in der ersten Woche deutliche Allgemeinsymptome auf wie schlechter Allgemeinzustand und Veränderung der Atmung; laborchemisch zeigten sich, ebenfalls in der ersten Woche, Symptome auf lebertoxische Effekte wie Dysproteinämie sowie Erhöhung von Transaminasen und alkalischer Phosphatase. Die meisten Auffälligkeiten verschwanden innerhalb von 3 Wochen trotz weiterbestehender Exposition. Doch gab es auch Effekte, die mit der Dauer der Exposition zunahmen, so z. B. ein leichter Anstieg von Cholesterol im Serum auf 120 bzw. 115 % in der 45- bzw. 15 ppm-Gruppe am Ende der 7. Woche und leichte anämische Effekte. In Leberhomogenaten fand sich zu allen Zeitpunkten eine gesteigerte Aktivität der γ -GT-Aktivität (zwischen 160 und 1440%) und eine Vermehrung von reduziertem Glutathion (110 bis 170 %). Das absolute Lebergewicht war ebenfalls zu allen Zeitpunkten bei den weiblichen Tieren der 45 ppm Gruppe erhöht (110-130%); bei beiden Geschlechtern wirkten die Lebern auffallend hell, besonders zentrilobulär. Histologisch wurden in den ersten 3 Wochen zu allen Zeitpunkten zentrilobuläre Nekrobiosis und Fetteinlagerungen gesehen, und nach 7 Wochen (ebenfalls zentrilobulär) Zellvergrößerungen sowie Glykogen-akkumulierende Foci. Bei 15 ppm wurden keine Lebereffekte beobachtet. In den Nasenhöhlen war bei 45 ppm zu allen drei Zeitpunkten das Riechepithel atrophisch. Bei 15 ppm war dies ebenfalls erkennbar nach einer Woche (weibliche Tiere) und bei beiden Geschlechtern nach 3 und 7 Wochen. Bei 5 ppm (7 Wochen) hatte noch ein Tier fokale Atrophien im Riechepithel. Dieses Tier hatte als einziges auch eine zentrilobuläre Nekrobiosis in der Leber (Klimisch et al., 1997 b; BASF 1988a).

Auch an SD-Ratten wurden nach Inhalation über 90 Tage (20, 10 und 5 ppm; n = 10) ähnliche Effekte beobachtet (es handelte sich hierbei um Satellitengruppen in einem 2-Jahresversuch; s. Kap. 7). Bei den weiblichen Tieren der 20 ppm-Gruppe war γ -GT im Leberhomogenat auf 300 % erhöht. Männliche Tiere zeigten dies nach 12 Monaten. Ferner war bei männlichen Tieren (10 und 20 ppm) die γ -GT-Aktivität nach 18-monatiger Exposition und anschließend 6-monatiger Karenzzeit noch gleichbleibend erhöht (330 - 530 %).

Betroffen war außerdem die Nasen-Mucosa, wo sich entzündliche Prozesse am olfaktorischen Epithel (mit Abflachung und Atrophie) und am respiratorischen Epithel (mit Hyperplasien) fanden; diese Effekte waren auch bei 5 ppm noch erkennbar (Klimisch et al., 1997 b; BASF, 1986 a), aber nicht mehr in einem nachgesetzten 90-Tage-Versuch bei 1 ppm (10 männliche, 10 weibliche Tiere); hier gab es weder an Leber noch an Nase Auffälligkeiten (Klimisch et al., 1997 b; BASF 1986b).

Mäuse zeigten nach Inhalation über 7 Wochen (Satellitengruppen mit Exposition über eine Woche und 3 Wochen) in der 45 ppm Gruppe teilweise Letalität und bei 15 ppm noch vereinzelt Körpergewichtsverminderungen; bei 5 ppm gab es keine äußerlich erkennbaren Effekte mehr. Bei 15 und 45 ppm war besonders zu den frühen Zeitpunkten das reduzierte Glutathion vermehrt (130-280%). Die Mäuse hatten bei 45 ppm außerdem erhöhte Lungengewichte (140-200%) zu allen 3 Zeitpunkten und nach der 3.Woche vermehrt Glycogen-Einlagerungen in der Leber. Im Atemtrakt fanden sich bei Tieren der 45 ppm Gruppe zu allen Zeitpunkten einzelne Zellnekrosen mit leichten Epithelproliferationen und nach 1 Woche kleine granulozytäre Infiltrate der Lungen. Mit steigender Dosis (15 und 45 ppm) und zunehmender Expositionsdauer zeigten sich in den Bronchialepithelien Anomalien

(Fehlanordnungen, Abflachungen, Kernpolymorphien). Olfaktorische Atrophien und katarrhalische bis purulente Rhinitis verstärkten sich ebenfalls mit der Dosis (5 – 45 ppm) und der Expositionsdauer. Bei 45 ppm war dies von einer Lymphocytose begleitet (Klimisch et al., 1997 b; BASF 1988b).

Hamster zeigten nach 90 Tagen bei 45 ppm eine Zunahme der γ -GT-Aktivität im Leberhomogenat; in der Anfangsphase waren Allgemeinsymptome und Reizeffekte zu beobachten. (Klimisch et al., 1997 b; BASF, 1987 b).

Bei Fischer 344-Ratten zeigten sich bei 10 ppm über 180 Tage γ -GT-Erhöhung und andere klinisch-chemische Effekte, aber keine Zunahme von Foci (Klimisch et al., 1997 b; BASF 1988c).

Auch in Trinkwasserstudien mit subakuter bis subchronischer Zufuhr im Rahmen von Trinkwasserversuchen war eine Lebertoxizität zu beobachten, wenngleich in geringerem Ausmaße als nach Inhalation (Klimisch et al., 1997 b; BASF 1986c).

In einer kürzlich durchgeführten Zellproliferationsstudie an Wistar-Ratten (BASF, 2010) wurden die Tiere 6 Stunden pro Tag zunächst gegenüber 0,5 sowie 1 und 5 und 10 ppm exponiert und zwar über 7 bzw. 28 Tage. In einer nachgesetzten Untersuchung kamen Expositionen von 0,5 und 0,2 ppm zur Anwendung. Während der letzten Expositions-Woche erhielten die Tiere eine BrdU-Infusion. Für die immunhistologische Auswertung wurden die Lebern so geschnitten, dass eine Auswertung in 3 Zonen möglich war (Bahnemann und Mellert, 1997).

Nach 7 Tagen Exposition war der „labelling index“ (LI) signifikant erhöht bei 1, 5, und 10 ppm, im Mittel über alle 3 Zonen von 100 auf 142, 217 bzw. 271 %, am deutlichsten in Zone 2. Bei 0,5 ppm gab es noch eine numerische Erhöhung auf 123%. Nach 28 Tagen war der LI signifikant erhöht in allen Dosisgruppen (auf 159, 159, 175 bzw. 311%). Insgesamt bedeutet dies, dass das Ausmaß der Effekte zwischen einer 7-tägigen und 28-tägigen Expositionsdauer nur noch wenig zunimmt.

In der nachgesetzten 28 Tage Studie mit 0,5 und 0,2 ppm gab es bei 0,5 ppm statistische Signifikanz in Zone 2 (202 %) und numerische Erhöhung in Zone 3 (185 %); Zone 1 war auf 60% vermindert. Bei 0,2 ppm war Zone 1 auf 43% vermindert, Zone 2 auf 69% vermindert und Zone 3 auf 142 % numerisch erhöht.

Der Apoptose-index (AI) war nach 7 Tagen bei 1 ppm im Mittel über alle 3 Zonen von 100% auf 303 % erhöht, am deutlichsten in Zone 2. Bei 5 ppm gab es eine mittlere Zunahme auf 179% und bei 0,5 und 10 ppm allenfalls numerische Erhöhungen (jeweils 112%); im oberen Dosisbereich endete also die Dosisproportionalität für die Apoptose. Nach 28 Tagen gab es vermehrt Apoptosen bei 1, 5 und 10 ppm, ohne Dosisbezug, aber mit deutlichen zonalen Unterschieden (bes. Zone 1 und 2).

Im Rahmen des gesamten Studie fanden sich keine Allgemeinsymptome, bei der Sektion gab es keine Auffälligkeiten und in der „klassisch“-histologischen Auswertung keine morphologischen Befunde.

Insgesamt können 0,2 ppm als ungefähre 28-Tage-NOAEC angesehen werden. Ausmaß und Schwelle der Effekte haben sich zwischen 7 und 28 Tagen nur noch wenig verändert. Daher kann für die Extrapolation auf chronische Wirkung vom üblichen default-Faktor 6 abgewichen und ein Zeitextrapolationsfaktor von 4 angesetzt werden. Für Intraspeziesvarianz wird noch der default-Faktor 5 berücksichtigt, der allometrische Faktor für die Interspeziesextrapolation wird auf 1 gesetzt, weil es sich um eine Inhalationsstudie handelt. Damit ließe sich ein AGW von 10 ppb (0,05 mg/m³) ansetzen (vgl. Kap. 9.1).

6. Gentoxizität

In vitro und in vivo wurden keine gentoxischen Effekte beobachtet. Darin unterscheidet sich NVP etwa von Vinylchlorid oder Acrylamid, aber auch von HMPA, welches im MNT am Knochenmark in vivo klastogen wirkte (IARC, 1999). An den Zielorganen für NVP (Leber und Nase) sind jedoch lokale gentoxische Wirkungen, etwa durch intrazellulär gebildeten Acetaldehyd, nicht auszuschließen (s.o.).

Folgende Studien zur Gentoxizität von NVP liegen vor (Tab. 1):

Tab. 1: Gentoxizitätsstudien mit NVP

	Testsystem	Quellen
in vitro	Ames-Test (<i>S. typhimurium</i> TA 98, 100, 1535, 1537; +/- S9 Mix)	BASF (1978)
	L5178Y Maus Lymphoma-Zellen; +/- S9 Mix (HGPRT-/TK-Locus)	GAF (1980a)
	Humanlymphozyten (CA; +/- S9 Mix)	BASF (1987c)
	Rattenhepatozyten; UDS (Autoradiogr.)	GAF (1989b)
in vivo	MNT, Maus, oral (150 – 300, 600 mg/kg bw; 16, 24, 48 h)	BASF (1993)
	DNA-Bindung an Rattenleber (150 und 300 mg/kg bw; 1-mal und 5-mal i.p.) mit N-Vinyl[α,β - ^{14}C]-2-pyrrolidon und N-Vinyl-2-pyrrolidon[5- ^{14}C]	IRI (1985)

7. Kanzerogenität

7.1 Tierexperimentelle Daten

In einer Langzeitinhalationsstudie an Sprague-Dawley-Ratten hat NVP eine ausgeprägte kanzerogene Wirkung gezeigt (Klimisch et al., 1997 a). Dabei wurden die folgenden Tumorbefunde erhoben:

Tab. 2: Tumoren an Leber, Nase und Larynx an Wistar-Ratten nach inhalativer Exposition gegen NVP über 2 Jahre (6h/Tag, 5 Tage/Woche)

NVP-Konz. in ml/m ³ (ppm)		0	5	10	20
Anzahl der Tiere/Gruppe		70	60	60	60
Leber					
– Leberzellkarzinome	m	1	6	5	17
	w	1	3	6	26
– Hämangiosarkome	w				3
Nasenhöhle					
– Adenome	m		8	9	10
	w		2	8	12

– Adenokarzinome	m	4	6
	w		4
Larynx			
– Plattenepithelkarzinome	m		4
	w		4

Es wurden nach 24-monatiger inhalativer Expositionszeit Tumoren von Leber, Larynx und Nase beobachtet. In der niedrigsten Dosisgruppe (5 ppm) waren Adenome der Nasenhöhle und Leberzellkarzinome noch stark vermehrt. Damit ist für NVP eine deutlich stärkere karzinogene Wirkung festzustellen als für den Metaboliten Acetaldehyd selbst (Woutersen et al., 1986) oder für das durch Esterasen bereits extrazellulär leicht hydrolysierbare Vinylacetat. Erklärbar wird dieser Unterschied dadurch, dass im Falle von NVP eine relevante Menge an Acetaldehyd offenbar erst in den Zielzellen freigesetzt wird; möglicherweise erfordert dieser Schritt auch eine Enzyminduktion.

In einem Stopp-Versuch mit 3-monatiger Exposition durch 45 ppm und anschließender 21-monatiger Nachbeobachtung war am Ende der Gesamtlaufzeit ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren zu beobachten (Klimisch et al., 1997b; BASF 1987a).

Es liegen keine weiteren Kanzerogenitätsstudien vor.

7.2 Humandaten

Es liegen keine Fallberichte und keine epidemiologischen Studien vor.

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Die negativen Ergebnisse in den vorliegenden Untersuchungen zur Gentoxizität zeigen keinen gentoxischen Wirkmechanismus an. Doch lassen sich für den Metaboliten Acetaldehyd, insbesondere bei intrazellulärer Bildung in den metabolisch kompetenten Zielzellen solche Effekte nicht ganz ausschließen. Acetaldehyd wirkt in vitro ab ca. 1 mM DNA-Protein-quervernetzend und klastogen (Lambert et al., 1985). So hohe Acetaldehyd-Konzentrationen werden durch NVP-Inhalation zwar nicht erreicht (vgl. Kap. 4), doch lassen sich über Effekte bei intrazellulärer Entstehung derzeit keine Aussagen treffen. Ferner können niedrige Konzentrationen von Acetaldehyd bereits mitogen wirken.

Auch Essigsäure wirkt, nach Ausschöpfung der zellulären Pufferreserve, durch pH-Senkung zytotoxisch und mitogen (Bogdanffy et al., 2001, Lantz et al., 2003). Die klastogenen, zytotoxischen und mitogenen Potenziale beider Metabolite dürften in ihrer Summe zusammenwirken.

Eine kürzlich durchgeführte Zellproliferationsstudie an Wistar-Ratten (vgl. Kap. 5) mit inhalativer Exposition über 7 bzw. 28 Tage mit BrdU-Inkorporation über die jeweils letzten 7 Tage zeigte bei 0,5 ppm nach 28 Tagen noch eine gesteigerte BrdU-Inkorporation. Bei 0,2 ppm liegt etwa die NOAEC für 28 Tage.

Diese deutlich mitogene Wirkung von NVP würde durchaus passen zu einer intrazellulären Freisetzung von Acetaldehyd in enzymatisch entsprechend ausgestatteten Zielzellen.

9. Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes

9.1 Relevante systemische oder lokale nicht krebserzeugende Wirkung

Die mitogene, zellproliferierende Wirkung von NVP wurde an dem für die Kanzerogenität empfindlichen Zielorgan Leber untersucht. Dieser Effekt kann als ein der Kanzerogenität vorgeschalteter Surrogat-Endpunkt aufgefasst werden und NOAEC hierfür (0,2 ppm nach 28 Tagen) als Ausgangspunkt für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) dienen (vgl. Kap. 5). Beaufschlagt mit einem Zeitextrapolationsfaktor von 4 (vgl. Kap.5) und einem Intraspeziesvarianzfaktor von 5 resultiert ein Grenzwert von 10 ppb (0,05 mg/m³).

Eine ERB wird in Kap. 9.2 als Addendum zur Verfügung gestellt.

9.2 Expositions – Risiko – Beziehung bei krebserzeugender Wirkung

9.2.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

Alle beobachteten Tumortypen sind als humanrelevant einzuschätzen.

Im Rahmen einer Gesamtperspektive für die kanzerogene Wirkung werden die im Langzeitexperiment gefundenen Tumordaten auch zu einer BMD₁₀ Berechnung herangezogen und diese linear auf die üblichen Risikozahlen extrapoliert.

Die niedrigste BMD₁₀ war 5,2 ppm für die Summe von Nasenadenomen und Nasenkarzinomen bei den männlichen Tieren.

Dieser Wert lässt sich umrechnen auf eine BMD₁₀ beim Menschen (HBMD₁₀; hier für den exponierten Beschäftigten):

- wegen der jährlichen Exposition des Menschen über maximal 48 statt 52 Wochen kann die BMD um 52/48 höher sein; wegen der täglichen Exposition von 8 statt 6 Stunden wäre sie auf 6/8 abzusenken und wegen einer Lebenszeitexposition von 45 statt 75 Jahren kann sie wiederum um 75/40 höher sein. Als Gesamtfaktor resultiert also 1,52 und damit ein HBMD₁₀ von 7,9 ppm.

Linear extrapoliert würde dies bedeuten, dass bei 0,8 ppm noch ein Tumorrisiko von 1 % bestünde und bei 0,2 ppm (1 mg/m³; zugleich NOAEC bezüglich gesteigerter Zellproliferationsrate nach 28 Tagen) ein Tumorrisiko von ca. 2,5 : 1000.

Nach diesen Ableitungsmodalitäten lauten die Risikozahlen (zusätzliches nominelles Risiko, bei inhalativer Exposition über Arbeitslebensdauer an Krebs zu erkranken):

Risiko	Konzentration
“Point of Departure”: HBMD ₁₀	39,5 mg/m ³ ; 7,9 ppm
4:1.000 (Toleranzrisiko):	1,6 mg/m ³ ; 0,32 ppm
4:10.000 (Akzeptanzrisiko bis 2013):	0,16 mg/m ³ ; 0,032 ppm
Extrapolierter Schwellenwert für nichtkanzerogenen Wirkung sowie Surrogat-Endpunkt mitogene Wirkung (Basis NOAEC 0,2 ppm, subakut Ratte, Zeitextrapolationsfaktor 4, Intraspeziesvarianzfaktor 5)	0.05 mg/m ³ ; 10 ppb
4:100.000 (Akzeptanzrisiko nach 2013, spätestens 2018):	0,016 mg/m ³ ; 3,2 ppb

9.2.2 Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

American TLV (TWA): 0,05 ppm (ACGIH).

9.3 Schlussfolgerung

Eine quantitative Bewertung der mitogenen Wirkung von NVP weist auf einen AGW-analogen Schwellenwert von 10 ppb (0.05 mg/m³) hin. Dieser Wert liegt unterhalb des Akzeptanzrisikos (bis 2013). Unterhalb dieser Schwelle ist weder mit nichtkanzerogenen noch mit kanzerogenen Effekten zu rechnen.

Überschreitungsfaktor

Der AGW basiert auf einer resorptiven Wirkung (Zellproliferation an der Leber) und ihrer NOAEC. Vor diesem Hintergrund wird ein Überschreitungsfaktor von 2 angesetzt (Spitzenbegrenzung II).

Fruchtschädigende und fruchtbarkeitsbeeinträchtigende Wirkungen:

Im Rahmen einer pränatalen Toxizitätsstudie an der Ratte (OECD 414) wurden keine fruchtschädigenden Wirkungen beobachtet (BASF, 2001). Die Untersuchungen der chronischen und subchronischen Toxizität (vgl. Kap. 5 und 7) zeigen keine adversen Effekte an den Sexualorganen. Weitere Untersuchungen sind wegen der kanzerogenen Wirkungen von NVP nicht prioritär. Die Exposition ist streng zu überwachen.

NVP wird der Schwangerschaftskategorie Y zugeordnet.

Hautresorption

Untersuchungen zur akuten Toxizität mit dermalen Exposition zeigen die Möglichkeit einer Hautresorption toxikologisch relevanter Mengen (BASF, 1979). Bei Kontakt mit flüssigem NVP (eine kanzerogene Wirkung lässt sich auch an der Haut nicht ausschließen). Es wird mit dem Zeichen H gewarnt.

10. Literatur

Bahnemann, R., Mellert, W. (1997). Lobule-dependent zonal measurement (LZM) method for the determination of cell proliferation in the liver. *Exp. Toxicol. Pathol.* 49, 189-196

BASF (1978). Ames Test for Vinylpyrrolidone. Unpublished Results; Report No.: 77/241 (30.5.78). BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein

BASF (1979). Report on the Determination of the Acute Dermal Toxicity (LD50) and Inhalation Toxicity, LC50 of Vinylpyrrolidone in a 4 Hour Exposure Period on Sprague-Dawley Rats. Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Report No. 77/753 (22.1.79), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1986a). Study of the Sub-Chronic Inhalation Toxicity of N-Vinyl-2-Pyrrolidone in Sprague-Dawley Rats (3-Month Study). Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 42J0165/8005 (12.3.86), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1986b). Study of the Sub-Chronic Inhalation Toxicity of N-Vinyl-2-Pyrrolidone as a Vapour in Sprague-Dawley Rats after 3-Month Inhalation (Supplementary Study). Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 42I0186/8233 (12.3.86), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1986c). Report on the Study of the Toxicity of N-Vinyl-2-Pyrrolidone in Rats after 3-Months Administration in the Drinking Water. Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 32C0250/8417 (21.2.86), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1987a). Preliminary Study on the Reversibility of the Sub-Chronic Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone-2 in Female Sprague-Dawley Rats, (3-Month Exposure and Subsequent Recovery Periods of 9 and 21 Months). Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 51I0186/8234 (8.12.87), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1987b). Preliminary Study on the Sub-Chronic Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone-2 in Syrian Hamsters (3-Month Study). Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 52I0186/8235 (8.12.87), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1987c). *In-Vitro* Cytogenetic Investigations of N-Vinylpyrrolidone-2 in Human Lymphocytes. Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 30M0161/8616 (26.11.87), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1988a). The Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone (Extra Pure) as Vapour on Fischer 344 Rats (7-Week Test). Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 43I0459/8470 (16.12.88), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1988b). The Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone (Extra Pure) as Vapour on C 57 Black Mice (7-Week Test). Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 44I0459/8471 (16.12.88), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1988c). The Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone (Extra Pure) as Vapour on Fischer 344 Rats (6-Month Test). Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 60I0459/8481. (9.12.88), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1988d). The Inhalation Toxicity of N-Vinylpyrrolidone (Extra Pure) as Vapour on C 57 Black Mice (6-Month Test). Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 62I0459/8482 (9.12.88), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1992). Two Year Inhalation Study on N-Vinylpyrrolidone-2 (N-VP) as a Vapour in Sprague-Dawley Rats with Interim Kills of Satellite Subgroups after 3 Month and 12 Month Exposure Periods and a Third Satellite Subgroup that was Exposed for 18 Months and Killed at 2 Years. Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 71I0459/8478 (14.8.92), Ludwigshafen/Rhein

BASF (1993). Cytogenetic study In Vivo of N-Vinylpyrrolidone-2 (N-VP) in Mice, Micronucleus Test, Single Oral Administration. Unpublished Results. BASF AG, Department of Toxicology, Project No. 26M0133/924090 (26.1.93), Ludwigshafen/Rhein

BASF (2010). Investigation on liver cell proliferation after NVP-inhalation (Proj. No. 07038)

BASF (2011): N-Vinylpyrrolidone – prenatal developmental inhalation study in Wistar rats vapor exposure Proj. 31R0050/00003. Report date 05.04.2001

DFG (1991/93): MAK-Dokumentation N-Vinylpyrrolidon 16.05. 1991 Occupational Toxicants V, 249-261, Wiley –VCH; H. Greim ed., 1993

Digenis GA (1990). Disposition and Pharmacokinetics of N-VP. Unpublished Report. BASF AG, Department of Toxicology, Ludwigshafen/Rhein

Digenis GA and McClanahan JS (1982). N-vinyl-2-pyrrolidone: Disposition and metabolism studies. *The Toxicologist* **2**(1), 165-166.

GAF (1980a): Mutagenicity Evaluation of V-Pyrol (N-Vinyl-2-Pyrrolidone) in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay. Testing laboratory: Litton Bionetics, Inc., 5516 Nicholson Lane, Kensington, Maryland 20795. Report no.: 20989. Owner company: ISP Management, Inc. (formerly GAF Corporation), 1361 Alps Road, Wayne, New Jersey 07470. Report date: 1980-02-01.

GAF (1980b): Evaluation of V-Pyrol (N-vinyl-2-pyrrolidone) in the Primary Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay. Testing laboratory: Litton Bionetics, Inc., 5516 Nicholson Lane, Kensington, Maryland 20795. Report no.: 20989. Owner company: ISP Management, Inc. (formerly GAF Corporation), 1361 Alps Road, Wayne, New Jersey 07470. Report date: 1980-02-01.

IARC (1999): Monogr. Eval. Carcinog. Risks to Humans. Re-evaluation of some organic chemicals, Hydrazine and Hydrogen peroxides, 71, 1181-1188

IRI (1985). N-Vinyl-2-Pyrrolidone: Association of ¹⁴C-Labelled Chemical with Rat Liver DNA. Unpublished Results. Inveresk Research International, IRI Project No. 732496 (March 1985), Musselburgh, Scotland.

Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Küttler K and Roe FJC (1997a). Long-term inhalation toxicity of N-vinylpyrrolidone-2 vapours. Studies in rats. *Fd. Chem. Toxicol.* **35**, 1041-1060.

Klimisch HJ, Deckardt K, Gembardt C, Hildebrand B, Küttler K and Roe FJC (1997b). Sub-chronic inhalation and oral toxicity of N-vinylpyrrolidone-2. Studies in rodents. Fd. Chem. Toxicol. **35**, 1061-1074.

McClanahan JS, Lin YC and Digenis GA (1984). Disposition of N-vinyl-2-pyrrolidone in the rat. Drug Chem. Toxicol. **7**(2), 129-148.

Simmon VF and Baden JM (1980). Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides. Mut. Res. **78**, 227-231.

Anhang

Detailberechnungen und Detailtabellen

Daten: 24 Monate Inhalations-Studie, Ratte; Tumorinzidenzen und BMD-Berechnungen

Leberzellkarzinome, männliche Tiere

0 ppm	1 / 70
5 ppm	6 / 60
10 ppm	5 / 60
20 ppm	17 / 60

Leberzellkarzinome, weibliche Tiere

0 ppm	1 / 70
5 ppm	3 / 60
10 ppm	6 / 60
20 ppm	26 / 60

Hämangiosarkome, männliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	0 / 60
10 ppm	0 / 60
20 ppm	3 / 60

Nasenhöhlenadenome, männliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	8 / 60
10 ppm	9 / 60
20 ppm	10 / 60

Nasenhöhlenadenome, weibliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	2 / 60
10 ppm	8 / 60
20 ppm	12 / 60

Nasenhöhlenadenokarzinome, männliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	0 / 60
10 ppm	4 / 60
20 ppm	6 / 60

Nasenhöhlenadenokarzinome, weibliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	0 / 60
10 ppm	0 / 60
20 ppm	4 / 60

Nasenhöhlenadenome und -adenokarzinome, männliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	8 / 60
10 ppm	13 / 60
20 ppm	16 / 60

Nasenhöhlenadenome und -adenokarzinome, weibliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	2 / 60
10 ppm	8 / 60
20 ppm	16 / 60

Nasenhöhlenadenome und -adenokarzinome, männliche und weibliche Tiere

0 ppm	0 / 140
5 ppm	10 / 120
10 ppm	21 / 120
20 ppm	32 / 120

Larynx, männliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	0 / 60
10 ppm	0 / 60
20 ppm	4 / 60

Larynx, weibliche Tiere

0 ppm	0 / 70
5 ppm	0 / 60
10 ppm	0 / 60
20 ppm	4 / 60

	BMD ₁₀ (ppm)	T ₂₅ (ppm)
Leberzellkarzinome, männliche Tiere	9.0	14.4
Leberzellkarzinome, weibliche Tiere	10.2	28.8
Hämangiosarkoma, weibliche Tiere	26.6	100.0
Nasenhöhlenadenome, weibliche Tiere	7.5	9.4
Nasenhöhlenadenome, weibliche Tiere	9.5	18.8
Nasenhöhlenadenokarzinome, männliche Tiere	18.4	37.5
Nasenhöhlenadenokarzinome, weibliche Tiere	24.1	75.0
Nasenhöhlenadenome und -adenokarzinome, männliche Tiere	5.2	9.4

Nasenhöhlenadenome und -adenokarzinome, weibliche Tiere	9.3	18.8
Nasenhöhlenadenome und -adenokarzinome, männliche und weibliche Tiere	6.2	15.0
Larynx, männliche Tiere	24.1	75.0
Larynx, weibliche Tiere	24.1	75.0