

# N-METIL-2-PIRROLIDONA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE ACRILATO DE N-METIL-2-PIRROLIDONA

DLEP 65

2011

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 10 ppm (40 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>:** 20 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>)

**Notación:** Vía dérmica

**Sinónimos:** metilpirrolidona; NMP; 1-Metil-2-pirrolidona; 1-Metil-2-pirrolidinona; N-metilpirrolidona; 1-metilazaciclopentan-2-ona; N-metil-2-oxipirrolidina

**Nº CAS:** 872-50-4

**Nº CE:** 212-828-1

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La N-metil-2-pirrolidona (NMP) es un líquido higroscópico, incoloro (ligeramente amarillo) de olor característico a amina.

**Peso molecular:** 99,1

**Fórmula molecular:** C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO

**Factor de conversión:**  
(20°C, 101kPa): 4,12 mg/m<sup>3</sup> = 1 ppm

**Solubilidad:** soluble en agua

**Punto de fusión:** -24°C

**Punto de ebullición:** 202°C

**Flash point:** 91°C

**Temperatura de autoignición:** 270°C

**Presión de vapor:** 0,39 hPa a 20°C (0,29 mmHg)

**Densidad:** 1,028 g/cm<sup>3</sup>

**Límite de explosividad:** inferior 0,99% y superior 3,9% (concentración en aire).

**Umbral de olor:** no hay datos concluyentes

## USOS MÁS FRECUENTES Y EXPOSICIÓN LABORAL

La N-metil-2-pirrolidona es un disolvente ampliamente utilizado en la industria: fabricación y decapado de pinturas, industria petroquímica, decapante y limpiador en microelectrónica, limpieza de grafitis y recientemente como sustituto de disolventes clorados (por ejemplo, del diclorometano).

Es un intermedio de reacción de la industria química, de los polímeros y farmacéutica, donde también se usa como vehículo de algunos fármacos de aplicación tópica.

Se han medido niveles de hasta 10 mg/m<sup>3</sup> de NMP en la zona respiratoria de limpiadores de grafitis (Anundi *et al.*, 1993; Anundi *et al.*, 2000), alrededor de 6 mg/m<sup>3</sup> en trabajadores de la industria microelectrónica elevándose hasta 280 mg/m<sup>3</sup> si las operaciones se efectuaban en caliente a 80°C (Beaulieu y Schmerber, 1991). En tareas de decapado se midieron concentraciones de hasta 64 mg/m<sup>3</sup> en la zona respiratoria de los trabajadores, con picos de 280 mg/m<sup>3</sup> (Åkesson and Jönsson, 2000a).

La NMP se absorbe a través de la piel y, en consecuencia, la exposición dérmica puede significar una contribución importante a la dosis interna. También puede existir absorción dérmica a través del contacto con la sustancia en fase vapor. En un estudio con voluntarios cuyo diseño incluía pantallas faciales para reducir la exposición, se concluyó que la

absorción dérmica representaba aproximadamente un 30% de la dosis total por inhalación (Bader *et al.*, 2007).

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La NMP se absorbe fácilmente a través de la piel. Es una sustancia irritante para la piel y las mucosas, neurotóxica y tóxica para la reproducción.

### Toxicocinética y metabolismo

#### *Datos en humanos*

El metabolito principal, en términos cuantitativos, de la NMP es la 5-hidroxi-N-metil-2-pirrolidona (5-HNMP). Éste pasa a N-metilsuccinimida (MSI) y finalmente a 2-hidroxi-N-metilsuccinimida (2-HMSI) (Åkesson and Paulsson, 1997; Åkesson and Jönsson, 2000c, Jönsson and Åkesson, 2003). Se encuentra también NMP libre en orina (Bader *et al.*, 2007), siendo en este estudio las proporciones relativas de los metabolitos 5-HNMP, 2-HMSI y NMP libre de 68:31:1, correspondientes a un nivel ambiental de 40 mg/m<sup>3</sup> de NMP en condiciones de reposo y con vidas medias de 3,9; 7,5 y 28 horas para NMP, 5-HNMP y 2-HMSI respectivamente.

También se ha identificado de forma mucho menos cuantitativa 2-pirrolidona (2-P) en humanos y en ratas, metabolito que podría ser el responsable de los efectos tóxicos para la reproducción observados en estudios con animales

expuestos a NMP (Carnerup *et al.*, 2005, 2006).

Se realizó un estudio con 3 voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 100 mg de NMP, el 65% de la cual se recuperó en orina, con las proporciones de 2:67:0,1:31 de NMP libre, 5-HNMP, MSI y 2-HMSI respectivamente. El tercio no recuperado de la dosis total administrada podría no haber sido absorbida en el intestino o bien haber sido excretada a través de metabolitos no identificados (Åkesson and Jönsson, 1997).

En estudios de aplicación dérmica de NMP (sin diluir) se obtuvieron picos de 5-HNMP en orina después de 4 horas (mujeres) y 6 horas (hombres) recuperándose entre el 22 y el 24% de la dosis total aplicada (Åkesson and Jönsson, 2000b), y picos después de 8 h para MSI y después de 24 h para 2-HMSI (Åkesson *et al.*, 2004). Cuando se aplicó NMP diluída se observó una absorción retardada de la sustancia a través de la piel (aproximadamente unas 4 horas de retraso) (Åkesson *et al.*, 2004, Bader *et al.*, 2007, Akrill *et al.*, 2002). De estos estudios puede estimarse que 15 minutos de exposición a una solución acuosa al 15% de NMP equivalen a la inhalación durante el mismo tiempo de 10 mg/m<sup>3</sup>, en términos de metabolización.

Se ha calculado una tasa de permeabilidad de la piel humana a la NMP de 171 ± 59 g/m<sup>3</sup> (Ursin *et al.*, 1995). En otro estudio se demostró la existencia de

una relación significativa entre el contenido en citocromo P450 2E1 (CYP2E1, enzima involucrada en el metabolismo de muchos xenobióticos, especialmente de molécula pequeña como es el caso de la NMP) en el ARN mensajero de los linfocitos de sangre periférica y los niveles de 5-HNMP y 2-HMSI excretados en orina en 24 horas. Dicho estudio sugería que es importante considerar la actividad de esta enzima en cada individuo en la interpretación de los resultados del control biológico de la NMP (Ligocka *et al.*, 2003).

#### *Datos en animales*

Al igual que en humanos, la NMP se absorbe y distribuye rápidamente, con un 80 - 90% de excreción en orina en las 24 horas siguientes. La excreción fecal es de 2-4% y la exhalación como CO<sub>2</sub> y otros compuestos orgánicos volátiles muy limitada. La distribución, estudiada con NMP marcada con radioisótopos, se efectúa a través de todos los tejidos, con niveles más altos en el hígado, el intestino grueso y delgado, riñones, estómago y testículos (Wells and Digenis, 1988). También en animales la absorción disminuye cuando la NMP se aplica diluida (Payan *et al.*, 2003).

En un estudio con ratas se observó que la NMP cruza la barrera placentaria y se establece un equilibrio entre el contenido en sangre materna y fetal. La eliminación de la NMP fue más lenta en las ratas preñadas (Ravn-Jonsen *et al.*, 1992).

El principal metabolito en ratas es también la 5-HNMP, que correspondió a un 70-75% de la dosis administrada por vía intravenosa y a un 60% de una dosis oral de 500 mg/kg (RTI, 1990). En este estudio, un 10 – 15% era un metabolito de la 5-HNMP y un 5% se obtuvo como NMP libre. A una dosis menor (5 mg/kg) la NMP se metabolizó completamente y se detectaron metabolitos urinarios, indicando pues, que las rutas metabólicas se saturan a niveles de dosis más elevados. El estudio no identificó el metabolito 2-HMSI, sí presente en humanos (Åkesson and Paulsson, 1997).

Ligocka *et al.*, demostraron que el principal metabolito en ratas después de una exposición dérmica es 5-HNMP (Ligocka *et al.* 2003). La excreción de este metabolito se vio significativamente reducida en ratas pretratadas con un inhibidor del enzima CYP2E1 (dietiltiocarbamato) confirmando que la enzima CYP2E1 está involucrada en el metabolismo de la NMP en ratas, y en menor grado, en humanos, existiendo diferencias significativas entre individuos (Ligocka *et al.* 2003).

### **Toxicidad aguda**

La NMP muestra bajos niveles de toxicidad aguda en animales. No existe información en humanos. Diversos estudios experimentales sitúan el valor de la DL50 entre 3.500 y 10.000 mg/kg. (Bartsch *et al.*, 1976; Ansell y Fowler, 1988, Clark, 1984).

Los efectos observados después de la exposición inhalatoria fueron: irritación de las mucosas, narcosis y síntomas no específicos de toxicidad (estudio de BASF citado en IPCS, 2001; Ansell y Fowler, 1988).

### **Irritación y corrosividad**

#### *Datos en humanos*

Se ha descrito irritación de la piel y dermatitis de contacto (Leira *et al.*, 1992), enrojecimiento, inflamación y engrosamiento y vesiculación de la piel en trabajadores de la industria de la pintura, así como dermatitis de contacto en los trabajadores expuestos por primera vez (Åkesson y Jönsson, 2000a, estudio citado en IPCS).

#### *Datos en animales – Piel*

Se han realizado varios estudios de irritación sobre la piel de conejos, observándose irritación tras una única aplicación de 0,5 ml de NMP con un apósito oclusivo (Draize *et al.*, 1944; Ansell y Fowler, 1988). Una administración diaria de 450 mg/kg a conejos causó hemorragia severa y formación de costras después de 4 días de aplicación; la reacción frente a una dosis de 150 mg/kg•día fue menos acusada (estudio de BASF citado en IPCS, 2001). La aplicación durante 20 días de NMP sin diluir, en dosis diarias de hasta 1645 mg/kg/día a la piel intacta o dañada de conejos sólo les causó una

ligera irritación (estudio de GAF citado en IPCS, 2001).

#### *Datos en animales – Ojos*

Un estudio observó irritación conjuntival, opacidad corneal, iritis y conjuntivitis en conejos albinos, después de instilar 0,1 ml NMP en los ojos (Draize *et al.*, 1944), efectos que remitieron después de 21 días. Otros estudios han mostrado también irritación ocular en conejos (estudios de BASF y GAF citados en IPCS, 2001; Ansell y Fowler, 1988).

### **Sensibilización**

No existen evidencias de sensibilización de trabajadores después de contacto dérmico con NMP y tampoco en estudios con animales.

### **Toxicidad crónica**

#### *Datos en humanos*

Los trabajadores de una industria de microelectrónica expuestos a niveles de hasta 280 mg/m<sup>3</sup> sufrieron irritación ocular grave y dolor de cabeza (Beaulieu y Schmerber, 1991), sin que pudiera establecerse una relación dosis-respuesta.

Un estudio realizado con 38 trabajadores que limpiaban grafitis y expuestos a una mezcla de disolventes, entre ellos NMP, mostró una prevalencia significativamente mayor de síntomas como cansancio, dolor de cabeza y afección de las vías respiratorias, ojos y piel, respecto a la

población general. No pudieron establecerse relaciones dosis-respuesta específicas por tratarse de exposiciones combinadas (Langworth *et al.*, 2001).

En un estudio con 16 voluntarios para investigar los posibles efectos quimiosensoriales (afectación de la función de los sentidos, especialmente olfato y gusto, y también vista) de la NMP (Bader *et al.*, 2007, estudio citado en informe SCOEL) se ensayaron 4 escenarios de exposición: 10, 40, 80 y 160 mg/m<sup>3</sup>, con picos de hasta 160 mg/m<sup>3</sup>. Los efectos se evaluaron de la siguiente forma: (1) número de veces que se abrían y cerraban los ojos (mediante electromiografía), (2) flujo de aire nasal, (mediante rinomanometría), (3) tasa de respiración (basada en medidas electrofisiológicas), (4) pruebas de atención neuroconductuales y psicológicas, (5) síntomas agudos subjetivos (incluyendo síntomas agudos de percepción del olor y efectos a través del sistema trigémino), (6) intensidad de sensaciones quimiosensoriales (e.g. intensidad del olor, intensidad de la irritación ocular). El estudio incluía también la exposición por vía dérmica del vapor en la que la evitaba la exposición inhalatoria mediante protección respiratoria y muestras de orina de los trabajadores.

Los resultados mostraron que la NMP puede olerse (observándose una cierta habituación al olor durante el turno de

trabajo) y el olor fue descrito por los voluntarios como algo molesto.

Sin embargo, no se midieron otros síntomas relacionados con la irritación o estimulación del sistema trigémino. La mayoría de pruebas efectuadas mostraron resultados negativos. Los autores concluyeron que la NMP no era irritante, incluso a niveles de pico de  $160 \text{ mg/m}^3$  y que puede ser caracterizada por su olor. No se propone un umbral de olor.

#### *Datos en animales*

La información de este apartado procede de estudios de BASF (citados en IPCS, 2001).

En estudios de toxicidad crónica con ratas, con NMP en forma de aerosol a concentraciones de 100, 500 y  $1000 \text{ mg/m}^3$  se observó letargia y respiración irregular en todos los niveles y, efectos letales con alteraciones en el sistema linfático e hipoplasia en la médula ósea cuando la exposición fue al nivel más alto.

En otros estudios de exposición inhalatoria con ratas, con aerosoles líquidos de NMP, a concentraciones entre 10 y  $10.000 \text{ mg/m}^3$ , se observó irritación a partir de  $1000 \text{ mg/m}^3$  y mortalidad a partir de  $7000 \text{ mg/m}^3$ . También se observaron efectos sistémicos (cambios en el peso corporal, atrofia testicular, atrofia del timo, inflamación de los tubos renales distales). Se obtuvo un NOAEL de  $500 \text{ mg/m}^3$ .

### **Genotoxicidad**

Las pruebas de toxicidad in vitro ofrecen resultados negativos. Los estudios de mutagenicidad in vivo en animales no cumplen con los estándares de calidad requeridos.

### **Carcinogenicidad**

Los estudios revisados en animales no muestran evidencia de carcinogenicidad, excepto uno que muestra un incremento de carcinoma hepatocelular y adenomas hepatocelulares en ratas, aunque no estadísticamente significativos.

No se han publicado estudios epidemiológicos de carcinogenicidad en humanos.

### **Toxicidad para la reproducción**

#### *Datos en humanos*

Se ha encontrado solamente un estudio en humanos (publicado en 2 artículos, Solomon *et al.*, 1996 y Bower, 1997), sin indicación de las dosis de exposición y sin resultados concluyentes. Se trataba de una técnica de laboratorio de 23 años expuesta laboralmente a NMP hasta las 20 semanas de embarazo, y expuesta a un pico en la semana 16 a causa de una fuga de la sustancia. Sufrió malestar, dolor de cabeza y náuseas durante los 4 días posteriores al accidente. En la semana 25 se detectó retraso en el crecimiento fetal, y a las 31 semanas el parto con muerte fetal. Sin embargo, esta información no permite extraer conclusiones acerca de la implicación de

la exposición a NMP en el desarrollo del embarazo.

#### *Datos en animales*

#### **Fertilidad**

Numerosos estudios han asociado la exposición a altos niveles de NMP de ratas a bajo peso testicular y cambios histopatológicos (estudios de BASF citados en IPCS, 2001; Malek *et al.*, 1997). Un estudio toxicocinético en ratas con NMP marcada radiactivamente detectó altos niveles de la sustancia en testículos, hígado, intestino, riñones y estómago, recuperándose un 0,9% de la dosis administrada en los testículos (Wells and Digenis, 1988). Fries and co-workers no hallaron ningún efecto en los testículos o espermatozoides en un estudio con 24 ratas expuestas a un nivel ambiental de 618 mg/m<sup>3</sup> (150 ml/m<sup>3</sup>) durante 90 días (Fries *et al.* 1992).

#### **Estudios de multigeneración**

En un estudio con ratas se observó que la NMP cruza la barrera placentaria y se establece un equilibrio entre el contenido en sangre materna y fetal. La eliminación de la NMP fue más lenta en las ratas preñadas (Ravn-Jonsen *et al.*, 1992). En un estudio con 2 generaciones en 10 ratas macho y 20 ratas hembra para cada nivel de dosis (0, 41, 206 y 478 mg/m<sup>3</sup> de NMP, a una humedad relativa de 40–60%) expuestas durante 6 h/día, 7 días/semana, durante un mínimo de 14 semanas (Solomon *et al.*, 1995), se aparearon las ratas después de 12

semanas de exposición y tanto los padres como la descendencia fueron examinados en relación a efectos reproductivos. No se observó deterioro de la capacidad reproductiva, sí baja ganancia de peso de las crías (para la dosis más alta), y moderada fetotoxicidad en la segunda generación. El NOAEL para toxicidad reproductiva y toxicidad materna se fijó en 206 mg/m<sup>3</sup> (Solomon *et al.*, 1995).

En un estudio multigeneración en ratas, con administración oral de NMP a través de la dieta con dosis de 50, 160, o 500 mg/kg, la dosis más alta causó un aumento de la incidencia de muerte fetal, disminución del peso de los padres y del consumo de alimentos y ligera reducción de la fertilidad (estudio de Exxon citado en IPCS, 2001). Se observó toxicidad en las crías a la dosis más alta, por lo que se rebajó a la dosis a 350 mg/kg durante el resto del estudio. Hubo una reducción en la supervivencia y en la tasa de crecimiento de la primera generación y el peso testicular se vio reducido. No se observó ningún efecto en los grupos con dosis de 50 y 160 mg/kg/día. Cuando la dosis se redujo a 350 mg/kg/día, no se observaron ni toxicidad materna ni reducción en la supervivencia de las crías. El NOEL para toxicidad paterna y efectos reproductivos, pues, se estableció en 350 mg/kg/día y para el desarrollo de la descendencia en 160 mg/kg/día.

#### **Toxicidad para el desarrollo**

##### *Inhalación*

Uno de los estudios (Saillenfait *et al.*, 2003) que permitieron establecer un NOAEL para efectos reproductivos, consistió en exponer a dosis de 0, 30, 60 and 120 ppm de NMP a un grupo de ratas preñadas durante 6h/día en los días 6 a 20 de su gestación. Se observó descenso en la ganancia de peso a 60 y 120 ppm. No se observaron efectos adversos en la viabilidad fetal ni malformaciones a ninguna de las concentraciones. Se observó toxicidad fetal (bajo peso fetal) a 120 ppm. Se estableció un NOAEL para toxicidad fetal y toxicidad para el desarrollo a 30 y 60 ppm respectivamente.

En un estudio que evaluó trastornos neuroconductuales en ratas preñadas expuestas a 622 mg/m<sup>3</sup> durante 6 h/día y los días 7 a 20 de gestación, los principales efectos observados no se diferenciaron entre expuestos y controles (Hass *et al.*, 1994). Se observó una latencia ocasionalmente aumentada y un empeoramiento estadísticamente significativo en el comportamiento de la descendencia. Las crías presentaron un peso corporal ligeramente disminuido y un cierto retraso en la adquisición de habilidades y conocimientos.

Según los resultados de un estudio con conejas preñadas expuestas a dosis de 0, 200, 500, o 1000 mg/m<sup>3</sup> NMP (estudio de BASF citado en IPCS, 2001), se fijó un NOAEL para toxicidad para el desarrollo y toxicidad materna de 500 mg/m<sup>3</sup>.

#### *Vía oral*

En un estudio con ratas preñadas expuestas a dosis de NMP de 0, 40, 125, o 400 mg/kg por vía oral en los días 6 a 15 de gestación, se observó toxicidad materna y fototoxicidad a la dosis más alta, en relación a los controles (estudio de Exxon citado en IPCS, 2001).

Otro estudio con conejas preñadas estableció un NOAEL para toxicidad para el desarrollo de 175 mg/kg/día. La toxicidad materna (evidenciada por descenso del peso corporal) se manifestó a 175 y 540 mg/kg/día.

En ratones, se administraron dosis de 0, 1055, o 2637 mg/kg/día en los días 11 a 15 de la gestación, causando un incremento en la incidencia de enanismo, disminución del peso y longitud, y un incremento en la tasa de malformaciones, incluyendo paladar hendido a la dosis más alta (estudio de BASF citado en IPCS, 2001). La dosis más baja no produjo fototoxicidad.

#### *Vía dérmica*

En un estudio con ratas expuestas por vía dérmica a 0, 75, 237 o 750 mg/kg/día de NMP durante los días 6 a 15 de gestación, se estableció un NOAEL para el desarrollo y la toxicidad materna de 237 mg/kg/día (Becci *et al.*, 1982).

En un estudio con conejos expuestos por vía dérmica a 0, 100, 300 o 1000 mg/kg/día de NMP en una disolución al 40%, 6 horas diarias durante los días 7 a 19 después de inseminación, se estableció un NOAEL para el desarrollo y

la toxicidad materna de 300 mg/kg/día (estudio de BASF citado en IPCS, 2001).

## RECOMENDACIÓN

Se han considerado los siguientes efectos para proponer un límite de exposición profesional para 8 horas a NMP:

(a) su capacidad de irritar las vías respiratorias, sus efectos quimiosensoriales, tanto en humanos como en animales, así como sus efectos narcóticos y similares a altos niveles de exposición,

(b) su toxicidad sistémica, en especial la reproductiva observada en estudios con animales.

En un estudio con voluntarios expuestos a concentraciones de 10, 25 y 50 mg/m<sup>3</sup> de NMP durante 8 horas no se produjo irritación respiratoria ni se observaron otros efectos (Åkesson y Paulsson, 1997). Trabajadores expuestos a niveles de hasta 280 mg/m<sup>3</sup> sufrieron irritación ocular grave y dolor de cabeza, aunque no pudo establecerse una relación dosis-respuesta (Beaulieu y Schmerber, 1991). En otro estudio con 16 voluntarios jóvenes expuestos a 10, 40, 80 y 160 mg/m<sup>3</sup>, se refirieron al olor percibido como un efecto molesto. No se observó ninguna otra sintomatología indicativa de irritación (Bader *et al.*, 2007).

En diversos estudios con animales (ratas, ratones y conejos) se han observado efectos para el desarrollo y algunos efectos para la fertilidad por exposición a

NMP por inhalación o por administración de dosis orales tóxicas para la madre. Los NOAEL para efectos reproductivos se situaron entre 206 - 500 mg/m<sup>3</sup> para exposición inhalatoria. En un estudio de 2 años de duración sobre toxicidad crónica y carcinogenicidad por vía inhalatoria en ratas se observó una mínima inflamación del pulmón y una ligera toxicidad sistémica en machos a los 18 meses, pero no a los 24 meses, al nivel de exposición mayor, 400 mg/m<sup>3</sup> (Lee *et al.*, 1987). Según este estudio se puede considerar que esta concentración se encuentra entre el LOAEL y el NOAEL. El incremento de incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares que se observó a la dosis más alta, de 7.200 ppm de NMP en la dieta durante 18 meses en un estudio con ratones (Malley *et al.*, 2001) no se considera relevante para el establecimiento de un límite profesional, dada la ausencia de actividad genotóxica de la NMP *in vitro* o *in vivo* y la sensibilidad reconocida del ratón B6C3F1 y otras cepas a desarrollar tumores hepatocelulares.

Dada la capacidad de la NMP de provocar irritación de las vías respiratorias y efectos quimiosensoriales, tanto en humanos como en animales, y toxicidad sistémica, en particular toxicidad para el desarrollo en estudios experimentales en animales, se propone un VLA-ED<sup>®</sup> de 10 ppm (40 mg/m<sup>3</sup>) y un VLA-ED<sup>®</sup> de 20 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>), para controlar los efectos irritativos de los picos de exposición.

Esta recomendación se apoya en los resultados de los estudios por vía inhalatoria en animales.

Aunque los estudios con voluntarios (Bader *et al.*, 2007) apoyan un límite de 20 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>) durante 8 horas por la ausencia de efectos más allá de molestias por el olor a una exposición de 160 mg/m<sup>3</sup> de NMP, se recomienda VLA-ED<sup>®</sup>, de 10 ppm (40 mg/m<sup>3</sup>) como margen de seguridad para posibles efectos reproductivos en trabajadores. En relación con la toxicidad reproductiva en estudios con ratas, ratones y conejos, se observaron sólo cambios mínimos a niveles de exposición de 250 - 500 mg/m<sup>3</sup> por vía inhalatoria (disminución del peso

de las crías y de la ganancia de peso en presencia de toxicidad materna). Los NOAELs se sitúan en el intervalo 206 - 500 mg/m<sup>3</sup>, y aplicando un factor de incertidumbre (UF) de 5 al nivel más bajo, se obtiene un VLA-ED<sup>®</sup> de 40 mg/m<sup>3</sup>.

La NMP se absorbe a través de la piel, tanto en humanos como en animales, observándose toxicidad sistémica (incluyendo toxicidad para el desarrollo) por esta vía. En consecuencia se requiere la nota "vía dérmica" y se recomienda control biológico como complemento al control ambiental.

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

---

## BIBLIOGRAFÍA

Åkesson, B. (1994). Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, No. 115. N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Arbetsmiljöinstitutet y Författarna 1994, Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna, Sweden.

Åkesson, B. and Jönsson, B. (1997). Major metabolic pathway for N-methyl-2-pyrrolidone in humans. Drug metabolism and disposition, 25, 267-269.

Åkesson, B. and 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.

Åkesson, B. and Jönsson, B. (2000a) Occupational study in paint stripping workers. Lund, University Hospital, Department of Occupational y Environmental Health. Unpublished report, cited in IPCS (2001).

Åkesson, B. and Jönsson, B (2000b). Dermal absorption study on N-methyl-2-pyrrolidone in male and female volunteers. In: 26th International Congress on Occupational Health, Singapore (Abstract OT1390).

Åkesson, B. and Jönsson, B. (2000c). 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., Carnerup, M.A and Jönsson, B.A.G. (2004). Evaluation of exposure markers from percutaneous absorption of N-methyl-2-pyrrolidone. *Scan. J. Work.Env.Health*, 30, 306-312.
- Akrill, P., Cocker, J., Dixon, S. (2002). Dermal exposure to aqueous solutions of N-methylpyrrolidone. *Toxicol Lett.*, 13, 265-269.
- Ansell JM, Fowler JA (1988) The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected N-alkyl-2-pyrrolidones. *Food chem.toxicol.*, 26, 475–479.
- Anundi, H., Lind, M-L., Friis, L., Itkes, N., Langworth, S., Edling, C. (1993). High exposures to organic solvents among graffiti removers. *Int.Arch.Occup.Env.Health*, 65, 47–251.
- Anundi, H., Langworth, S., Johanson, G., Lind, M-L., Åkesson, B., Friis, L., Itkes, N., Söderman, E., Jonsson, B.A., Edling, C. (2000). Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal. *Int.Arch.Occup.Env.Health*, 73, 561–569.
- Bader, M., Wrbitzky, R., Blaszkewicz, M. and van Thriel, C. (2007). Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of N -methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Archives of Toxicology*, 81(5), 335-346.
- Bader *et al.* 2007. Personal communication to SCOEL reflecting a Final Report on a human volunteer study on chemosensory effects and evaluation of a threshold limit value in biological material of Nmethyl-2-pyrrolidone (NMP) after inhalational and dermal exposure). Report to the NMP Producers Group, c/o Bergeson y Campbell, P.C., 1203 Nineteenth Street, NW, Suite 300, Washington, DC, USA.
- Bartsch W, Sponer G, Dietmann K, Fuchs G (1976) Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. *Arzneimittel-Forschung*, 26:1581–1583.
- Beaulieu, H.J., Schmerber, K.R.(1991). M-pyrol (NMP) use in the microelectronics industry. *Applied occupational and environmental hygiene*, 6:874–880.
- Becci, P.J., Knickerbocker, M.J., Reagan, E.L., Parent, R.A., Llewellyn, W.B. (1982). Teratogenicity study of N-methylpyrrolidone after dermal application to Sprague-Dawley rats. *Fund.Appl.Toxicol.*, 2, 73–76.
- Bower, D.B. (1997). Letters to the editor: Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. *J. Occup. Env. Med.*, 39, 393–394.
- Carnerup, M.A., Åkesson, B., Jönsson, B.A.G. (2001). Determination of 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in human plasma and urine using liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromat. B. Biomed. Sci. Appl.*, 761, 107 – 113.
- 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., Furlong, JW, Ladner A, Slovak AJM (1984). Dermal toxicity of dimethyl acetylene dicarboxylate, N-methyl pyrrolidone, triethylene glycol dimethyl ether, dioxane and tetralin in the rat.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (1998), Ed. H. Greim. Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Volume 10, N-Methyl-2-Pyrrolidone (vapour). Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto.

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.

Fries, A.S., Hass, U., Jakobsen, B.M., Jelnes, J.E., Lund, S.P., Simonsen, L. (1992). Toxic effects of N-methylpyrrolidone on foetal development, the central nervous system, testes and semen in rats. Copenhagen, Arbejds miljøfondet (Report 790037). Cited in DFG (1998).

Hass, U., Jakobsen, B.M., Lund, S.P. (1994). Effects of prenatal exposure to N-methylpyrrolidone on postnatal developmental in rat. *Pharmacol. Toxicol.*, 76,406–409.

HSE (1997): N-Methyl-2-Pyrrolidone: Risk assessment document EH72/10, HSE Books, Sudbury, Suffolk.SE

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

Jonsson, B.A., 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- Nmethylsuccinimide (2-HMSI), and biological monitoring using 2-HMSI as a biomarker. *Int.Arch.Occup. Environ. Health.*, 76, 267-74.

Langworth, S., Anundi, H., Friis, L., Johanson, G., Söderman, E. and Åkesson, B. (2001). Acute health effects common during graffiti removal. *Int.Arch. Occup. Environ. Health.*, 74, 213-218.

Lee, K.P., Chromey, N.C., Culik, R., Barnes, J.R., Schneider, P.W. (1987). Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic and two-year inhalation studies. *Fund. Appl. Toxicol.*, 9, 222–235.

Leira, H.L., Tilitnes, A., Svendsen, K., Vetlesen. L. (1992). Irritant cutaneous

reactions to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Contact dermatitis*, 27, 148–150.

Ligocka, D., Lison, D., Haufroid, V. (2003). Contribution of CYP2E1 to N-methyl-2-pyrrolidone metabolism. *Arch Toxicol.* 77, 261-266.

Malek, D.E., Malley, L.A., Slone, T.W., Elliot, G.S., Kennedy, G.L., Mellert, W., Deckardt, K., Gembardt, C., Hildebrand, B., Murphy, S.R., Bower, D.B., Wright, G.A. (1997). Repeated dose toxicity study (28 days) in rats and mice with N-methylpyrrolidone (NMP). *Drug Chem.Tox.*, 20, 63–67.

Malley, L.A., Kennedy, G.L., Elliot, G.S., Slone, T.W., Mellert, W., Deckardt, K., Kuttler, K., Hildebrand, B., Banton, M. I., Parod, R. J., Griffiths, J.C. (2001). Chronic toxicity and oncogenicity of N-methylpyrrolidone (NMP) in rats and mice by dietary administration. *Drug Chem.Tox.*, 24, 315-338.

Midgley, I., Hood, A.J., Chasseud, L.F., Brindley, C.J., Baughman, S., Allan, G. (1992). Percutaneous absorption of co-administered N-methyl-2-[14C]pyrrolidone and 2-[14C]pyrrolidone for rats. *Food Chem.Toxicol.*, 30,57–64.

Payan, J.P., Boudry, I., Beydon, D., Fabry, J.P., Grandclaude, M.C., Ferrari, E., Andre, J.C. (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.

Ravn-Jonsen, A., Edelflors, S., Hass, U., Lund, S.P. (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.

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, cited in DFG (1998)

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.

Solomon, H.M., Burgess, B.A., Kennedy, G.L. Jr, Staples, R.E. (1995). 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): Reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. *Drug Chem.Toxicol.*, 18, 271–293.

Solomon, G.M., Morse, E.P., Garbo, M.J., Milton, D.K. (1996). Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. *J. Occup.Env.Med.*, 38, 705–713.

Ursin, C., Hansen, C.M., Van Dyk, J.W., Jensen, P.O., Christensen, I.J., Ebbelhoej, J. (1995). Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc.Journ.*, 56, 651–660.

Wells, D., Thomas, H., Digenis, G.A. (1988). Mutagenicity and cytotoxicity of N-methyl-2-pyrrolidone and 4-(methylamino)

butanoic acid in the Salmonella  
microsome assay. J.Appl.Toxicol., 8,135–  
139.