



Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

N-Metyl-2-pyrrolidon (C_5H_9NO)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for N-Metyl-2-pyrrolidon (C₅H₉NO).

Utgitt av:

Arbeidstilsynet

Statens hus, 7468 Trondheim

Tlf: 73 19 97 00

Utgitt dato: 12. desember 2011

Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

ISBN-nummer:

Foto forside:

Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for N-metyl-2-pyrrolidon (C₅H₉NO).



Innhold

Innhold	3
Forord	5
Innledning	6
1. Stoffets identitet	6
2. Grenseverdier	6
2.1. Nåværende administrative norm	6
2.2. Grenseverdier fra EU	7
2.3. Grenseverdi fra andre land og organisasjoner	7
2.4. Stoffets klassifisering	8
2.5. Biologisk overvåkning	8
3. Fysikalske og kjemiske data	9
4. Toksikologiske data og helseeffekter	10
4.1. Toksikokinetikk	10
4.2. Akutt toksisitet	13
4.3. Irritativ effekt på hud	14
4.4. Sensibilitering	14
4.5. Toksisitet av gjentatte doser	14
4.6. Genotoksisitet	18
4.7. Kreftfremkallende effekt	18
4.8. Reproduksjonsskadelig effekt	19
4.9. Anbefaling fra SCOEL	22
4.10. TEAN-kommentar	23
5. Bruk og eksponering	24
5.1. Forekomst, bruk og yrkeseksponering	24
5.2. Opplysning fra Produktregistret	24
5.3. Eksponering og måledokumentasjon	25
5.3.1 EXPO-data	25
5.3.2 Prøvetakings og analysemetode	25
6. Vurdering	26
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	27



8. Ny administrativ norm	28
9. Referanser	29



Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.

Innledning

Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for N-metyl-2-Pyrrolidon. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet (utarbeidet i 2007).

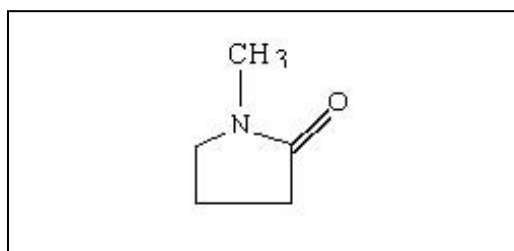
Et litteratursøk har ikke avdekket nye studier, som i vesentlig grad endrer vurderingene gjort av SCOEL.

1. Stoffets identitet

N-Metyl-2-pyrrolidon og dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), i European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1. Strukturformel av N-metyl-2-pyrrolidon er vist i Figur 1.

Tabell 1. Stoffets identitet og klassifisering.

Navn	N-Metyl-2-Pyrrolidon
Synonymer	NMP, N-metylpyrrolidon, 1-metyl-2-pyrrolidon, 1-metyl-2-pyrrolidinon
CAS-nr.	872-50-4
EC-nr.	212-828-1
Indeks-nr.	606-021-00-7



Figur 1. Strukturformel.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrative norm

Nåværende administrativ norm i Norge for N-Metyl-2-Pyrrolidon er: 5 ppm, 20 mg/m³ med anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig).

2.2. Grenseverdier fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 10 ppm, 40 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 20 ppm, 80 mg/m³ som korttidsverdi

Anmerkning: Hud

2.3. Grenseverdi fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for N-metyl-2-pyrrolidon fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdi for N-metyl-2-pyrrolidon fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	AFS 2005:17 ¹	8 timers verdi: 50 ppm, 200 mg/m ³ Korttidsverdi: 75 ppm, 300 mg/m ³	Fra 1990
Danmark	At-vejledning C.0.1 August 2007 ²	8 timers verdi: 5 ppm, 20 mg/m ³	Fra 2000
Finland	HTP-värden 2009. Koncentrationer som befunnits skadliga. Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 2009:12 ³	8 timers verdi: 10 ppm, 40 mg/m ³ Korttidsverdi: 20 ppm, 80 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
Storbritannia	EH40/2005 Workplace exposure limits ⁴	8 timers verdi: 25 ppm, 103 mg/m ³ Korttidsverdi: 75 ppm, 309 mg/m ³	Anmerkning: H (Hud)
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	8 timers verdi: 80 mg/m ³	-
AIA Weels, USA	Guide to occupational Exposure Values 2010 ⁶	8 timers verdi: 10 ppm	Anmerkning: H (Hud)
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2010 Deutsche Forschungsgemeinschaft ⁷	8 timers verdi: 20 ppm (1), 82 mg/m ³ Korttidsverdi: 40 ppm (1), 164 mg/m ³ (1)	Anmerkning: H (Hud) C (Risiko for gravide) (1)15 minutters gjennomsnittsverdi
Tyskland, myndighetene	TRGS 900, 2010 ⁸	8 timers verdi: 20 ppm, 82 mg/m ³ Korttidsverdi: 40(1), 164 mg/m ³ (1)	Anmerkning: H (Hud) (1) 15 minutters gjennomsnittsverdi

¹ http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunns skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf



⁴ <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

N-metyl-2-pyrrolidon er klassifisert som Xi, R36/38 (Irriterer øynene og huden)

2.5. Biologisk overvåkning

For å beskrive eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

SCOEL fremmer et forslag til Biologisk grenseverdi (BLV) for N-metyl-2-pyrrolidon på 20 mg/g kreatinin 2-hydroksey-N-metylsuccinimid (2-HMSI) i urin, målt om morgenen etter et skift (18 timer) eller¹ 70 mg/g kreatinin 5-hydroksey-N-metyl-2-pyrrolidon (5-HNMP) i urin, målt 2-4 timer etter eksponering/skift.

¹Hver av disse biologiske indikatorene kan benyttes for biologisk monitorering, avhengig av tilgjengelig analytisk kapasitet.



3. Fysikalske og kjemiske data

N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) er en vannløselig, fargeløs væske med en karakteristisk amin-lukt. Det vises til tabell 3 for fysikalske og kjemiske data for N-metyl-2-pyrrolidon.

Tabell 3. Fysikalske og kjemiske data for N-metyl-2-pyrrolidon.

Kjemisk formel	C ₅ H ₉ NO
Molekylvekt	99,13
Smeltepunkt (°C)	- 23 til - 24,4
Kokepunkt (°C)	202
Flammepunkt (°C)	95 (204 °F; open cup) 90 (194 °F; closed cup)
Tetthet (20 °C)	1,028
Eksplosivitet (% (v/v) i luft)	1,3 - 9,5
Fordelingskoeffisient oktanol/vann (Kow)	0,42



Damptrykk (kPa) 0,29 mmHg ved 20 °C	0,039 0,045
0,33 mmHg ved 25 °C	
Omregningsfaktor (20 °C)	4,12 mg/m ³ = 1 ppm

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Toksikokinetikk

Humane data

Studier med frivillige forsøkspersoner har vist at NMP raskt blir absorbert som følge av inhalasjons-hud eller oral eksponering (Ursin et al., 1995; Åkesson & Paulsson, 1997; Åkesson & Jönsson, 1997; Åkesson & Jönsson, 2000b,c; Akrill et al., 2002; Jönsson & Åkesson, 2003; Åkesson et al., 2004; Bader et al., 2007). En studie som involverte eksponering av seks friske mannlige frivillige for NMP i et eksponeringskammer i 8 timer ved konsentrasjoner på 10, 25 og 50 mg/m³, viste raskt opptak som følge av inhalasjon, og metabolisering av stoffet til monohydroksy-metabolitten 5-hydroksy-N-metyl-2-pyrrolidon (5-HNMP), som ble videre metabolisert til N-metyl-suksinimid (MSI) og endelig til 2-hydroksy-N-metylsuksinimid (2-HMSI) (Åkesson og Paulsson, 1997; Åkesson & Jönsson, 2000c, Jönsson & Åkesson, 2003). Halveringstidene for NMP, HNMP, MSI og 2-HMSI som følge inhalasjon av NMP var hhv. 4, 6, 8 og 16 timer, med 100 % utskillelse gjennom urin og de relative proporsjonene av NMP og dens metabolitter i urin var 2 % NMP, 60 % 5-HNMP, 0,1 % MSI og 37 % 2-HMSI (Åkesson & Paulsson, 1997). Mer nylig har Carnerup og medarbeidere identifisert 2-pyrrolidon (2-P) som metabolitt i mindre mengder i både mennesker og i rotter (Carnerup et al., 2005, 2006). 2-P er rapportert å være fosterskadelig og kan eventuelt være ansvarlig for de reproduktive effektene sett i dyrestudier med NMP (Carnerup et al., 2005, 2006).

Bader og medarbeidere har bekreftet at 5-HNMP, 2-HMSI og fri NMP er de viktigste metabolittene i urin som følge av inhalasjonseksponering blant 16 mannlige frivillige forsøkspersoner for konsentrasjoner av 10, 40, 80 og 25/160 mg/m³ NMP (Bader et al., 2007). De relative proporsjonene av disse urinmetabolittene var cirka 68:31:1 ved eksponering for 40 mg/m³ NMP under hvilebetingelser. Halveringstider på hhv. 3,9, 7,5 og 28 timer for NMP, 5-HNMP og 2-HMSI ved disse betingelsene ble rapportert av denne studien (Bader et al., 2007).

Xiaofei og medarbeidere studerte NMPs farmakokinetikk hos fire arbeidere utsatt for 0,46-2,84 mg/m³ i 12 timer per dag i en 5-dagers arbeidsuke og fem frivillige forsøkspersoner som observerte arbeidsprosessene i løpet av en enkelt 8-timers dag og ble utsatt for en gjennomsnittlig konsentrasjon på 1,15 mg/m³ (Xiaofei et al., 2000). NMP-nivåer i plasma og urin ble monitorert hos både arbeidere og frivillige og resultatene ble brukt til å utlede en farmakokinetisk modell for NMP. Metabolsk metning ble antatt å ikke skje ved konsentrasjoner under cirka 40 mg/m³. Modellens prediktivitet ble vist ved monitorering av NMP-nivåer i plasma og urin i et annet sett av arbeidere.

Etter oral eksponering for 100 mg NMP blant tre friske mannlige forsøkspersoner ble 65 % av den gitte dosen gjenfunnet i urin, bestående av 2 % NMP, 67 % 5-HNMP, 0,1 % MSI og 31 % 2-HMSI (Åkesson & Jönsson, 1997). En tredjedel av den orale NMP-dose ble ikke funnet igjen som noen av



disse metabolittene. Den ufullstendige massebalanse indikerte en mulig ufullstendig absorpsjon fra gastrointestinal-trakten eller tilstedeværelse av uidentifiserte metabolitter (Åkesson & Jönsson, 1997). En 6-timers appliserings-studie på hud hos mannlige og kvinnelige frivillige forsøkspersoner, hvor det ble gitt en enkel dose på 300 mg ufortynnet NMP, viste topp-plasmakonsentrasjoner av NMP tre timer etter applisering. 22 – 24 % av den samlede dosen ble gjenfunnet i urinen for henholdsvis kvinner og menn (Åkesson & Jönsson, 2000b). Gjennomsnittlige topp-plasmanivåer av 5-HNMP ble observert etter 4 timer hos kvinner og etter 6 timer hos menn, mens plasma MSI og 2-HMSI toppet seg etter henholdsvis 8 timer og 24 timer (Åkesson et al., 2004). I studien sammenlignet man farmakokinetikken for en 50 % vandig løsning av NMP topisk applisert til en gruppe av 6 mannlige frivillige, med samme resultater som for ufortynnet NMP og toppnivåer av NMP 8 timer etter applisering, MSI etter 12 timer og 2-HMSI etter 24 – 30 timer (Åkesson et al., 2004). Disse resultatene indikerte forsinket absorpsjon av NMP i vandig løsning; noe som også er funnet i dyrestudier. Bader og medarbeidere har også rapportert forsinket eliminering av NMP som følge av ren topisk eksponering for NMP-damp, hvor tidene for toppene for fri NMP, 5-HNMP og 2-HMSI var forsinket cirka 4 timer (Bader et al., 2007).

Akrill og medarbeidere undersøkte utskillelsen av 5-HNMP i 2 forsøkspersoner utsatt for vandige NMP-løsninger i 15 minutter (5 – 25 %: en hånd), etterfulgt av urinoppsamling i 48 timer (Akrill et al., 2002). Man fant at urinnivåer av 5-HNMP viste et maksimum etter at ca. 10 timer og at ekskresjonen fortsatte i 48 timer etter eksponeringen. Halveringstiden for 5-HNMP var om lag 11 timer, som bekrefter NMPs forsinkede absorpsjon og den forlengede halveringstid for NMP og dens metabolitter observert av Åkesson og medarbeidere som følge av topisk eksponering, sammenlignet med inhalasjon, og da spesielt for vandige oppløsninger av NMP. Det kan estimeres fra disse resultater at 15 minutters eksponering for 15 % vandig NMP være ekvivalent til inhalasjon av 10 mg/m³ NMP med hensyn til profiler for absorpsjon og eliminering (Akrill et al., 2002).

Permeabilitetshastigheten for NMP gjennom menneskehud har blitt beregnet til 171 ± 59 g/m³ (Ursin et al., 1995). Ligocka og medarbeidere viste en gjennomsnittlig absorpsjon av NMP gjennom huden på 67,9 % i 12 frivillige forsøkspersoner utsatt for 300 mg NMP via en hudlapp (Ligocka et al., 2003). 12,6 % av den samlede dosen ble skilt som ut 5-HNMP, 6 – 12 timer etter eksponering, mens 2-HMSI toppet ved 2 tidsperioder, 12 – 24 timer etter eksponering (3,3 % av dosen) og 36 – 48 timer etter eksponering (3,2 % av dosen). Forfatterne fant et signifikant forhold mellom CYP2E1 mRNA uttrykk i perifere blod lymfocytter og nivåer av 5-HNMP og 2-HMSI skilt i ut urin innen 24 timer og foreslo at aktiviteten av dette enzymet i et individ burde bli tatt hensyn til når resultater av biomonitorering av NMP-eksponering tolkes (Ligocka et al., 2003).

Dyrestudier

Toxikokinetiske studier har blitt utført i rotter, hvor dermal, inhalasjons, oral eller intravenøs eksponering har blitt benyttet med lignende resultater. Som hos mennesker ble NMP raskt absorbert og fordelt, med 80 – 90 % utskilt i urin innen 24 timer (Wells & Digenis, 1988; RTI, 1990, sitert i IPCS, 2001; Midgley et al., 1992; Ravn-Jonsen et al., 1992; Payan et al., 2003). Fekal utskillelse utgjorde 2 – 4 % av samlet dose, og det var svært begrenset utskillelse i form av CO₂ (0,9 - 1,7 %) eller flyktige organiske forbindelser. En fordelingsstudie ved intravenøs injeksjon av radiomerket NMP viste fordeling til alle vev, med de høyeste nivåer av radioaktivitet observert i lever, galle og tynntarm, nyrer, mage og testikler (Wells & Digenis, 1988).

Etter hudeksponering av rotter for NMP, som var radiomerket med ¹⁴C på C₂-atomet, ved doser på 0,2, 2 og 20 mg/cm², påført til et område på 12 cm², var det en 50 % absorpsjon ved de 2 laveste dosene, mens 75 % av 20 mg/cm² dosen ble absorbert, hvilket indikerte at NMP fremskynder egen absorpsjon. Maksimale blodkonsentrasjoner ble observert cirka 8 timer etter applisering (RTI, 1990).



En perkutan absorpsjonsstudie, som anvendte NMP i ren form, som en 30 % løsning i vann og som en 30 % løsning i limonen, viste opptak på henholdsvis 31 %, 3,5 % og 72 %, hvilket indikerte at bruken og form av bærestoff også påvirker opptaket (Huntingdon Life Sciences, 1998, sitert i IPCS, 2001). Payan og medarbeidere viste at perkutan absorpsjonsfluks i rotter var proporsjonal med den appliserte konsentrasjon av NMP og var avhengig av hudtykkelse, noe som indikerer en passiv diffusjonsprosess (Payan et al., 2003). Maksimal absorpsjonsfluks for 10 og 20 mg/cm² NMP ble bestemt for henholdsvis 20µl/cm² og 40µl/cm². Absorpsjonen minket når ren NMP ble fortynnet.

I en studie hvor rotter ble utsatt for helkroppseksposering for 618 mg/m³ i 6 timer, krysset NMP den placentale barriere og en likevekt mellom føtal og maternalt blod ble nådd. Eliminering av NMP var langsommere i gravide enn i ikke-gravide rotter (Ravn-Jonsen et al., 1992).

Som også observert i de humane studiene rapportert av Åkesson og medarbeidere, så var hovedurinmetabolitten i rotter 5-HNMP, som utgjorde 70 – 75 % av administrert dose etter intravenøs injeksjon (Wells et al., 1992) og 60 % etter en oral dose på 500 mg/kg (RTI, 1990). I sistnevnte studie utgjorde ytterligere 10 – 15 % en metabolitt av 5-HNMP og 5 % var uforandret NMP. Ved den lave orale dosen på 5 mg/kg ble NMP fullstendig metabolisert og minst 4 urinmetabolitter ble funnet, hvilket indikerer at metabolismeprosesser kan bli mettet ved høye doser. Studien identifiserte ikke 2-HMSI metabolitten, som man har funnet i mennesker (Åkesson & Paulsson, 1997).

Ligocka og medarbeidere demonstrerte også at hovedmetabolitten i rotter, som av følge dermal applisering av NMP var 5-HNMP (Ligocka et al. 2003). Utskillelse av denne metabolitten var signifikant redusert i rotter som hadde blitt behandlet med CYP2E1-inhibitoren dietyltiourea, hvilket indikerer at CYP2E1 er involvert i metabolismen av NMP (Ligocka et al. 2003).

Biomonitorering

Studier av både mennesker og dyr viser at NMP lett blir absorbert gjennom huden (RTI, 1990; Midgely et al., 1992; Åkesson & Jönsson, 2000b). Bader og medarbeidere har målt dermal absorpsjon av NMP fra dampfasen til å være ekvivalent til cirka 30 % av den samlede inhalasjonsdose i en eksperimentell studie med frivillige forsøkspersoner, hvor studiedesignet inkluderte en fase hvor opptak via inhalasjon ble forhindret av ansiktsmasker og absorpsjon av NMP damp sannsynligvis hovedsakelig hadde funnet sted gjennom de eksponerte områder av huden, på hendene, armer og nedre deler av halsen (Bader et al., 2007). Absorpsjon gjennom hud kan derfor signifikant bidra til den totale kroppsbyrden. Måling av ikke-metabolisert NMP i plasma eller urin har blitt foreslått benyttet i biomonitorering. Dette vil avspeile eksponering både via inhalasjon og hud (Åkesson & Paulsson, 1997; Xiaofei et al., 2000), men har flere ulemper, inklusive den forholdsvis korte halveringstiden av NMP og de lave konsentrasjonene i urin.

Metabolitter av NMP er mer velegnede biologiske indikatorer for eksponering, og måling av hovedmetabolitten 5-HNMP, med en halveringstid på 6 – 7 timer, i urin eller plasma, har blitt foreslått som en egnet metode for biomonitorering (Åkesson & Jönsson, 2000c; Jönsson & Åkesson, 2003). Den samme gruppen har også foreslått måling av MSI, gitt den lett tilgjengelige analytiske metoden for denne metabolitten (Jönsson & Åkesson, 2001). MSI har imidlertid et forholdsvis større fordelingsvolum og nivåer i urin er lave.

I en 8-timers inhalasjonsstudie med mannlige frivillige eksponert for NMP ved konsentrasjoner på 10, 25 og 50 mg/m³, rapporterte Åkesson & Jönsson en god korrelasjon mellom NMP-nivåer i luft og plasma- eller urinnivåer av 5-HNMP (Åkesson & Jönsson, 2000c). 8-timers eksponering for en luftkonsentrasjon på 10 mg/m³ NMP, resulterte i en konsentrasjon på 22 mmol 5-HNMP/mol kreatinin i urinprøver samlet i løpet av de siste 2 timene av eksponeringen, mens eksponering for 50



mg/m³ NMP resulterte i et nivå på 110 mmol/mol kreatinin. Den samme gruppen har også foreslått 2-HMSI i urin som en adekvat biomarkør for NMP-eksponering, der en sensitiv analytisk metodikk for måling i plasma og urin er tilgjengelig (Carnerup et al., 2001; Jönsson & Åkesson, 2003; Carnerup et al., 2005, 2006). Gitt den lange halveringstiden av 2-HMSI, kan denne metabolitten ha fordeler fremfor 5-HNMP som biomarkør, spesielt i situasjoner hvor arbeidere kan bli hudeksponert for vandige løsninger av NMP. I slike situasjoner vil hudabsorpsjon av NMP være forsinket (Åkesson et al., 2004), men konsekvensen av dette på toppnivåer av 2-HMSI er mye mindre markant enn for 5-HNMP.

I en nyere, omfattende studie med 15 frivillige forsøkspersoner (se avsnitt 4.5 for metodologiske detaljer i denne studien), har Bader og medarbeidere bekreftet at urinnivåer av NMP, 5-HNMP og 2-HMSI viser gode korrelasjoner til luftbåren NMP. I denne studien foreslår forfatterne 5-HNMP og 2-HMSI som biomarkører for overvåking av arbeidsmiljø (Bader et al., 2007). Den sene toppen ved 16 – 24 timer etter eksponering, og den lange biologiske halveringstiden gjør HMSI i urinen særlig egnet for overvåkingen av kumulative effekter i løpet av en arbeidsuke (Bader et al. 2007). Resultatene av Bader og medarbeidere indikerer at den optimale prøvetakingstid for 5-HNMP er 2 – 4 timer etter eksponering, mens det mht. 2-HMSI er angitt en urinprøvetaking 16 timer etter eksponering (dvs. på morgenen etter ett 8 timers skift). Selv om Åkesson og medarbeidere har foreslått at resultater av biomonitorering bør uttrykkes som absolutte urin-konsentrasjoner av 2-HMSI eller 5-HNMP, justert for urindensitet, fremfor relativt til urinale kreatininnivåer (Åkesson et al., 2004), så justerte Bader og medarbeidere begge parametre for kreatinin i urin for å veie opp for diuretiske variasjoner (Bader et al., 2007).

Lineær regresjonsanalyse av NMP i luft og av 5-HNMP i urin målt etter eksponering i ovenstående studie indikerte en gjennomsnittlig konsentrasjon på cirka 60 mg/g kreatinin etter eksponering for 40 mg/m³ NMP uten belastning og cirka 75 mg/g kreatinin i et arbeidsscenarie med moderat belastning (seks 10 min. perioder med arbeid på en ergometersykkel (75 Watt) gjennom en 8-timers eksponeringsperiode) (Bader et al., 2007). Regresjonen rapportert av Åkesson og Jönsson 2000 for en serie av 8-timers eksponeringer for 10, 25 og 50 mg/m³ NMP var vesentlig brattere enn den beregnede kurven i Bader og medarbeideres studie, og resulterte i et estimat på 90 mg 5-HNMP/g kreatinin for urin etter en 8-timers eksponering for 40 mg/m³ NMP. På samme måte pekte regresjonsanalyser i Bader og medarbeidere sin studie mellom NMP i luft og toppverdier for urinal 2-HMSI (16 – 24 timer etter eksponering) på en gjennomsnittlig konsentrasjon på 16 mg/g kreatinin (uten belastning) og på 22 mg/g kreatinin (moderat belastning) for en helkroppseksponering på 20 mg/m³ NMP. På samme måte som for 5-HNMP, pekte resultatene fra en inhalasjonsstudie av Jönsson og Åkesson (2003) på høyere konsentrasjoner av 2-HMSI i urin enn i Bader og medarbeidere sin studie, med et anslått nivå på 40 mg 2-HMSI/g kreatinin ved 40 mg/m³ NMP. Disse forskjellene kan skyldes metodologiske forskjeller mellom de to studiene til tross for at Bader og medarbeidere også foreslår at forskjeller i hudabsorpsjon til NMP sannsynligvis har bidratt til diskrepansene mellom studiene (Bader et al., 2007).

4.2. Akutt toksisitet

Det finnes ingen informasjon om NMPs akutte toksisitet i mennesker, men stoffet har lav akutt toksisitet hos dyr. Orale LD₅₀ verdier i rotter, mus, kaniner og marsvin er rapportert å ligge i området 3500 – 7900 mg/kg (Bartsch et al., 1976; Ansell & Fowler, 1988), mens hud LD₅₀ i rotter og kaniner ligger i området 4000 – 10.000 mg/kg (Bartsch et al., 1976; Weisbrod, 1981; Clark, 1984). Ingen dødsfall ble rapportert i en akutt inhalasjonsstudie ("nose-only") med rotter eksponert for en 5100 mg/m³ damp/aerosol-blanding med en MMAD (**mass median aerodynamic diameter**) på 4,6 µm (respirabel fraksjon 87 %) og LC₅₀ var > 5100 mg/m³ (BASF, 1988, sitert i IPCS, 2001). LC₅₀-verdier i området 3100 – 8800 mg/m³ ble bestemt i en annen studie, som også involverte eksponering for et aerosol (DuPont, 1988). Effekter observert etter oral eksponering eller inhalasjon inkluderte



slimhinnerelatert irritasjon, narkose og ikke-spesifikke symptomer på toksisitet (BASF, 1988, sitert i IPCS, 2001; Ansell & Fowler, 1988).

4.3. Irritativ effekt på hud

Humane data

Leira og medarbeidere rapporterte utvikling av hud-irritabilitet og kontakt-dermatitis i 10/12 arbeidere eksponert for NMP 8 timer/dag i 2 dager (Leira et al., 1992). Åkesson & Jönsson observerte rødhet, hevelse og fortykkelse og blæredannelse av huden hos arbeidere i malingsfjernings-industri som var i kontakt med NMP (Åkesson & Jönsson, 2000a), mens irritant-indusert kontakt-dermatitis ble sett i tre arbeidere som nylig var eksponert for NMP. Dette ble tillagt en hygroskopisk virkning av løsemiddelet på stratum corneum (Jungbauer et al. 2001).

Dyrestudier, hud

Flere hudirritasjonsstudier av kaniner, som involverer en enkelt applikasjon av 0,5 ml NMP under en okklusjonstape, har vist et lavt potensial for irritabilitet (Draize et al., 1944; Ansell & Fowler, 1988). I motsetning til dette ble alvorlig rødhet (erytema) og etterfølgende avskalling på applikasjonssted rapportert i en studie av kaniner utført av BASF (BASF, 1963). Gjentatt daglig hudapplisering av 450 mg/kg kroppsvekt til kaniner forårsaket smertefull og alvorlig blødning og escar (svart sårskorpe med tilgrensende rød halo) dannelse etter fire doser, men reaksjonen til en enkel dose på 150 mg/kg kroppsvekt per dag var mindre markant (BASF, 1993a, sitert i IPCS 2001). Applisering av 20 daglige doser uforynnet NMF ved nivåer inntil 1645 mg/kg per dag intakt eller oppskrapet hud i kaniner resulterte bare i moderat irritasjon (GAF, 1990).

4.4. Sensibilisering

Dyrestudier, øyne

Tydelig konjunktival irritasjon, inkludert korneal ugjennomsiktighet, regnbuehinnebetennelse, og øyekatarr, ble observert ved installasjon av 0,1 ml NMP i øynene til New Zealand White (Draize et al., 1944). Effektene var reversible i løpet av studiens 21-dagers observasjonsperiode. Moderat til markant øyeirritasjon ble også rapportert i studier utført i kaniner av BASF, Ansell & Fowler og GAF (BASF, 1951, 1963; Ansell & Fowler, 1988; GAF, 1990).

Humane data

Det er ingen rapporter om sensibilisering i arbeidere som følge hudkontakt med NMP. NMP ga ingen tegn på kontaktsensibilisering i en gjentatt lappetest på forsøkspersoner, på tross av at en mindre til moderat, forbigående irritasjon ble observert (Lee al., 1987). I en modifisert Draize-test i marsvin, viste gjentatt applisering av en 5 % NMP-løsning ingen tegn på sensibilisering (Lee et al., 1987). Ingen ytterligere detaljer ble fremlagt. På liknende måte ble ingen tegn på sensibilisering observert i en intradermal test for sensibiliseringspotensiale etter 4 ukentlige intradermale injeksjoner av 0,1 ml 1 % NMP i saltholdig løsning i marsvin, etterfulgt av applisering av 5 % eller 50 % vandige løsninger av NMP og undersøkelse etter 24 og 48 timer (du Pont, 1976a). 50 % løsningen produserte lett irritasjon på applikasjonsstedet.

4.5. Toksisitet av gjentatte doser

Humane data



I en studie med seks frivillige forsøkspersoner eksponert for 10, 25, eller 50 mg/m³ NMP over en 8 timers periode, var det ingen akutte forandringer i neshulen målt ved kontinuerlig akustisk rhinometri, og ingen signifikante forskjeller ble observert i FEV₁ (forsert ekspiratorisk volum i 1 sek.), vitalkapasitet eller forsert ekspiratorisk kapasitet, målt ved spirometri (Åkesson & Paulsson, 1997). To frivillige rapporterte at de kjente lukt ved 50 mg/m³. Personene opplevde ingen symptomer på øye eller luftveisirritasjon, eller andre symptomer som hodepine, svimmelhet, og kvalme. Arbeidere i den mikroelektroniske prosessindustri eksponert for inntil 280 mg/m³ NMP i arbeidsmiljøet, hvor varm NMP (80 °C) ble håndtert, rapporterte alvorlig øyeirritasjon og hodepine (Beaulieu & Schmerber, 1991). Pga. metodologiske mangler, kunne en dose-respons sammenheng ikke etableres i denne studien.

I en studie av 38 graffiti-fjernere, som jobbet 8-timers skift i Stockholms undergrunnsystem og som ble eksponert for en blanding av løsemidler inklusive NMP, var det en signifikant høyere prevalens av tretthet, hodepiner og symptomer i luftveier, øyer og hud enn blant kontroll-populasjonen (Langworth et al., 2000). 8-timers eksponering (TWA) var under 20 % av de svenske grenseverdier for eksponering for alle de målte løsemidler, mens korttids-eksponeringer innimellom overskred grensene for korttidseksponering. Gjennomsnittlig korttids-eksponering for NMP over 15 minutter var 4,71 ± 6,17 mg/m³ (AM), med et intervall på 0,01 - 24,61. Relasjonen mellom de ulike eksponerings-målinger og rapporterte symptomer var generelt svakt, og ingen spesifikke relasjoner til NMP-eksponering kunne identifiseres.

Mer nylig har man gjennomført en omfattende studie i 16 friske unge mannlige frivillige for å undersøke mulige kjemosensoriske effekter av NMP i arbeidsmiljøet (Bader et al., 2007). Et kasus droppet ut av studien på et tidlig stadium av grunner som ikke var relatert til NMP-eksponering. Eksponerings-scenariet som ble benyttet i studien var 10 mg/m³, 40 mg/m³, 80 mg/m³ og 25/160 mg/m³, hvor sistnevnte inkluderte toppeksponeringer inntil 160 mg/m³. 10 mg/m³ ble definert som en ikke-irriterende, kontrollsituasjon hvor lukt var detekterbar. Personene ble eksponert i en 8-timers periode (typisk skift) en gang en ukentlig over en 8 ukers periode, med en eksponeringfri periode på 1 uke mellom to etterfølgende sesjoner, dvs. totalt 4 eksponeringer i løpet av forsøksperioden. Alle fire inhalasjonsbetingelser ble undersøkt med og uten ekstra fysisk belastning. Den fysiske belastningen besto av seks 10-minutters perioder av trening på en ergometersykkel (75 Watt) under 8-timers eksponeringsperiode.

Kjemosensoriske effekter av NMP ble tilnærmet med følgende innfallsvinkler: (1) blunkefrekvens, basert på EMG-registreringer, (2) nasal luftstrøm, bestemt ved anterior rhinomanometri, (3) pustefrekvens, basert på elektrofysiologiske målinger, (4) neurofysiologiske/psykologiske prøver av årvåkenhet (kemosensorisk mediert distraksjon), (5) subjektive akutte symptomer (inkludert akutte symptomer av lukt og trigeminal-medierte helseeffekter) ifølge Swedish Performance Evaluation System (SPES), (6) intensitet av kjemosensoriske persepsjoner (f.eks. luktintensitet, intensitet av øyeirritasjoner) basert på score gitt med såkalt LMS (labeled magnitude scale) og (7) endret luktterskel målt ved flow-olfactometri (egen- og krysstilpassing). Studien inkluderte en ren hudeksponeringsfase, i hvilket opptak via inhalasjon ble forhindrede med en ansiktsmaske, med henblikk på å måle hudopptak av NMP fra dampfasen (se avsnitt 3. og 4,1 ovenfor), og urinprøver ble tatt for å undersøke absorpsjon og eliminering av NMP i mennesker under arbeidsmiljø-liknende betingelser.

Resultatene viste at lukten av NMP var detekterbar for forsøkspersonene (lukttintensitet, hvor det var noe adaptasjon over 8-timers eksponeringsperiode) og ble rapportert å gi et lettere ubehag. Andre symptomer indikative på et irritativt potensial, særlig trigeminale sensibiliseringer, ble ikke utløst av NMP. Median score for ubehag nådde kun "moderate" intensiteter. Lukttintensiteten ble bedømt litt høyere enn ubehaget, men scorene overskred kun "moderat" ved eksponeringstopper. Topp-konsentrasjonene ble gjenspeilet av scorene for lukttintensitet og ubehag. Verken nasale flow-verdier (AAR) eller blunkefrekvens viste dose-relaterte responser til pustefrekvens, selv ved toppeksponeringen på 160 mg/m³. Ingen av de nevropsykologiske testene avslørte NMP-relaterte adferdsmessige effekter

med hensyn til kognitive evner blant forsøkspersonene under eksponeringene. Forfatterne av studien konkluderte at NMP kan karakteriseres som en luktende substans uten irriterende potensial selv under toppeksposeringer på 160 mg/m³ (Bader et al., 2007).

Dyrestudier

Inhalasjon

En serie av subakutte, subkroniske og kroniske inhalasjonstoksiske studier har blitt utført i rotter med eksponering for NMP som aerosol eller som damp. Av disse er studiene til Lee og medarbeidere (Lee et al., 1987) og 1992 – 1995 studiene utført av BASF ansett for å være de mest pålitelige for å avgjøre en NOAEL.

Lee og medarbeidere eksponerte rotter for 100, 500, eller 1000 mg/m³ NMP i 6 timer/dag, 5 dager per uke, i 4 uker, ved bruk av helkroppseksponering (Lee et al., 1987). Dyrene ble i hovedsak eksponert for en aerosol, med > 95 % av dråper som var < 10 µm. Dødsfall ble observert ved 1000 mg/m³ NMP, etterfulgt av hypoplasi i beinmarg og tegn på toksisitet i lymfatisk vev (thymus, milt, og lymfeknuter). Konsentrasjons-relatert letargi og uregelmessig respirasjon ble observert ved alle doser, som ble reversert i løpet av 30 – 45 min. etter eksponering for 100 og 500 mg/m³. Ingen behandlingsrelaterte histopatologiske endringer ble rapportert ved disse dosene.

Irritasjon av nesegangene ble observert ved nivåer på ≥ 1000 mg/m³ i inhalasjonstoksisitets-studier utført ved eksponeringsnivåer mellom 10 og 10.000 mg/m³ NMP som flytende aerosol, og eksponering kun av hodet, 6 timer/dag, 5 dager per uke i 2, 4 eller 13 uker (BASF, 1992, 1993b, 1993c, 1994). Dødsfall ble rapportert ved ≥ 7000 mg/m³ NMP, hvor hunnrotter var mer følsomme enn hannrotter, mens eksponering for 3000 mg/m³ i 13 uker eller for ≥ 4000 mg/m³ i 14 dager forårsaket luftveis- og lungeirritasjon, redusert testikkelvekt relatert til histopatologiske endringer inklusive celletap i geminalt epitel og evidens for en mild systemisk toksisitet, som innbefattet redusert kroppsvekt, mild levertoksisitet og eksponeringsrelaterte endringer i hematologiske parametre. NOAEL var 500 mg/m³ for både hann- og hunnrotter (BASF, 1994). Gul misfarging av urinen observert ved nivåer på ≥ 100 mg/m³ kan skyldes en farget, uidentifisert metabolitt eller hepatisk dysfunksjon (IPCS, 2001). I en serie av helkroppsinhalasjonsstudier i rotter, hvor fine aerosoler ble sammenliknet med grove aerosoler i skiftende fuktighetsbetingelser, var toksisiteten til NMP mer markant når dyrene ble eksponert for grove dråper under høy relativ fuktighet (BASF, 1995a, B, C, D, e, F, G, sitert i IPCS, 2001).

Eksponering av rotter for NMP-damp på et nivå av 1750 mg/m³ i 6 timer/dag, 5 dager/uke i 6 uker ga kun svak irritasjon av nesegangene (BASF, 1983), mens gjentatt eksponering for 6600 mg/m³ var dødelig for mus, men uten effekter på rotter, marsvin, kaniner eller katter (BASF, 1964a).

I en 2-års inhalasjonsstudie ble CD-1 rotter (120 dyr per kjønn per dose nivå) eksponert for NMP som en damp på nivåer av 0, 40, eller 400 mg/m³ i 6 timer/dag, 5 dager per uke, helkroppseksponering (Lee et al., 1987). Ti rotter av hvert kjønn ble gjenstand for hematologiske og blod- og urinkjemiske analyser etter 1, 3, 6, 12, og 18 måneders eksponering og ti rotter per kjønn ble avlivet etter 3, 12, og 18 måneder. Alle overlevende rotter ble avlivet ved avslutningen av 24 måneders eksponering. Minimal lunge-inflamasjon ble observert ved det høyeste eksponeringsnivå på 400 mg/m³. Hannrotter eksponert for 400 mg/m³ i 18 måneder viste lett tap av kroppsvekt, økt hematokrit og økte nivåer av alkalisk fosfatase i serum sammenliknet med kontrollgruppen. Det var ingen tilsvarende forskjeller etter 24 måneders eksponering. Ved 400 mg/m³-dosen skilte hannrotter ut større urinvolument, og både hanner og hunner skilte ut mørkegul urin.

Oral



Orale toksisitetsstudier med gjentatte doser har blitt utført i rotter, mus, kaniner, marsvin, hunder, og katter (BASF 1964b, 1978a; Meleschtschenko, 1970; Becci et al., 1983; Klepper, 1990; Malek et al. 1997; Malley et al. 1999; Malley et al. 2001). Av disse er det kun BASFs magesonde-eksponeringsstudie (1978a) i rotter og 28-dagers, 90-dagers og 18-måneders/2 års dietstudier av Malek, Malley og medarbeidere som oppgir adekvate detaljer om metodikk og oppnådde resultater.

I en 28-dagers studie i rotter gitt 0, 257, 514, 1028, eller 2060 mg/kg NMP per dag, 5 dager per uke, via magesonde (BASF, 1978a), ble det funnet dose-relaterte endringer som inkluderte tremor, uro, krøllet pels og defensive reaksjoner, redusert øking i kroppsvekt og øking i relativ lever- og nyrevekt. Relativ og absolutt testikkelvekt var redusert i hanner som fikk 2060 mg/kg/dag, ledsaget av histologiske endringer i testikkelen. NOAEL i denne studien var 514 mg NMP/kg (BASF, 1978a).

Nyrene dietstudier av rotter utført av NMP Producers Group (Malek et al., 1997; Malley et al., 1999; Malley et al., 2001) ved doser i kosten på inntil 30.000 mg NMP/kg diett i 28 dager, 18.000 mg NMP/kg i 90 dager og 15.000 mg NMP/kg i 2 år viste sedative effekter og samtidige reduksjoner i kroppsvekt og kroppsvektsøking ved høye doser, ledsaget av redusert forinntak. Centrilobulær hypertrofi ledsaget av økt levervekt ble rapportert i høydose hunner i 90-dagers studien, mens økt nyrevekt i begge kjønn ikke var assosiert med histopatologiske endringer. Etter 2 år viste hannrotter på den høyeste dosen en signifikant forhøyet innsidens av alvorlig progressiv nefropati, ledsaget av nedsatt overlevelse. Dessuten viste toppdose hanner forhøyet forekomst av polyarteritis i caecum, mesenterisk lymfeknute og testikkel og opphoping av pigmenteholdige makrofager i milten. Mens nyren ble konkludert å være hoved-målorganet i hannrotter, var testikkeldegenerasjon og atrofi i toppdose hanner også en konsistent observasjon. Toppdose hunner viste lymfatisk deplesjon av den mesenteriske lymfeknuten og opphopning av pigmentholdige makrofager i milten etter 2 år. Selv om det var dose-relaterte tendenser i forekomsten av et antall av disse endringene i de lavere dose-gruppene, var ingen av disse statistisk signifikante. NOEL i 90-dagers studien var 3000 mg/kg i dietten, ekvivalent til 169 mg/kg kroppsvekt i hannrotter og 217 mg/kg kroppsvekt i hunnrotter, og i 2-års studien ble den rapportert å være 5000 mg/kg, ekvivalent til 207 mg/kg kroppsvekt i hannrotter og 283 mg/kg kroppsvekt i hunnrotter (Malley et al., 1999; Malley et al., 2001).

I 28-dagers, 90-dagers og 18-måneders studier i mus (Malek et al., 1997; Malley et al., 1999; Malley et al., 2001), var effektene på kroppsvekt og forinntak mindre markante enn de man så i rotter. Centrilobulær hypertrofi sammen med forhøyet levervekt ble sett i hann og hunn B6C3F1-mus gitt NMP-nivåer på 7500 mg/kg i dietten i 90 dager eller 2 år (ekvivalent til 1931 mg/kg kroppsvekt) og ved 1200 mg/kg i dietten (kun hanner) i 2 år, mens histologiske endringer ble rapportert i nyrene til mus som fikk ≥ 2030 mg/kg diett i 28 dager. NOEL i 90-dagers studien var 1000 mg/kg diett, ekvivalent til 277 mg/kg kroppsvekt, og i 18-måneders-studien var den 600 mg/kg i hanmus (ekvivalent til 89 mg/kg kroppsvekt) og 1200 mg/kg i hunnmus (ekvivalent til 115 mg/kg kroppsvekt) (Malley et al., 1999; Malley et al., 2001).

Hud

Det er kun gitt detaljer i form av resymé av en gjentatt-dose hudtoksisitets-studie i kaniner i 1990-rapporten av GAF (GAF, 1990). Ufortynnet NMF applisert på intakt eller oppskrapet kaninhud ved nivåer på 0, 411, 822 eller 1645 mg/kg/dag i 20 dager resulterte i lokal irritasjon, men det var ingen tegn på systemisk toksisitet selv om et dyr behandlet med 1645 mg/kg/dag (oppskrapet hud) døde.



4.6. Genotoksisitet

Mutagenisitet in vitro

Mange mutagenisitets-studier har blitt utført i bakterier, hvor man har benyttet teststammene TA 97, 98, 100, 102, 104, 1535, 1537 og NMP-dose nivåer mellom 0,01-1000 $\mu\text{mol}/\text{plate}$, ekvivalent til 0,99 $\mu\text{g}/\text{plate}$ til 99 mg/plate , og hvor cytotoxiskitet var observerbar ved de høyeste dosene (BASF, 1978b; Maron et al., 1981; Mortelmans et al., 1986; Wells et al., 1988). Alle tester var negative både med og uten metabolsk aktivering. Negative resultater ble også funnet i mammalske celler: i L5178Y lymfomatesten i mus (du Pont, 1976b), i HPRT (hypoxanthin guanin fosforibosyl transferase)-testen i CHO-celler og i UDS (unscheduled DNA synthesis)-testen i kulturer av primære rotte- hepatocytter (GAF, 1990). NMP ved høye konsentrasjoner på 77 – 230 mmol/liter , som er ekvivalent til 7,6 – 23 g/liter , har imidlertid blitt rapportert å indusere aneuploidy i *Saccharomyces cerevisiae* stamme D61 (Mayer et al., 1986, 1988; Mayer & Goin, 1988; Zimmermann et al., 1988).

Mutagenisitet i vivo

Dyrestudier

Ingen tegn på klastogen eller aneugen effekt ble observert i en mikronukleus-test hvor hann og hunn NMRI-mus var gitt en enkelt oral dose (magesonde) på 950, 1900, eller 3800 $\text{mg NMP}/\text{kg}$ kroppsvekt. Dyrene viste tegn på systemisk toksisitet i form av uregelmessig åndedrett, farget urin, og generell dårlig helse (Engelhardt & Fleig, 1993). På tilsvarende måte ble ingen tegn på klastogen eller aneugen effekt observert i en studie av kromosomale forandringer i beinmarg, hvor hann og hunn Chinese-hamstere ble gitt en enkelt oral dose på 1900 eller 3800 $\text{mg NMP}/\text{kg}$ kroppsvekt. Disse dosene ga tegn på systemisk toksisitet (Engelhardt & Fleig, 1993).

Signifikant forhøyede postimplantasjonstap ble observert i en dominant letalitetstest i NMRI-hannus gitt 391 $\text{mg NMP}/\text{kg}$ kroppsvekt intraperitonealt en gang per uke i 8 fortløpende uker, sammenliknet med kontrolldyr (BASF, 1976a.) I en mikronukleus-test i hann og hunn Chinese-hamstere, som ble eksponert i 6 uker (6 timer/dag, 5 dager/uke) for 3300 $\text{mg NMP}/\text{m}^3$, ble en svak, men ikke-signifikant forhøyelse i strukturelle kromosomforandringer i beinmargen rapportert (BASF, 1976b). Ingen av studiene ble utført ifølge aktuelle regulatoriske standarder, og de er ikke adekvate mhp. evaluering av NMPs mutagenisitet.

4.7. Kreftfremkallende effekt

I en 2-årig inhalasjonsstudie ble grupper av 120 hann og 120 hunn Charles River CD-rotter eksponert ved helkroppseksponering for NMP som damp på nivåer av 0, 40, eller 400 mg/m^3 i 6 dag/dag, 5 dager/uke, allerede beskrevet i avsnitt 4.5.1 (Lee et al., 1987). Hannrotter eksponert for 400 mg/m^3 viste svakt tap av kroppsvekt, økt hematokrit og økte nivåer av alkalisk fosfatase i serum, og de skilte ut større urinvolumer enn kontrollgruppen. Både hanner og hunner skilte ut mørkegul urin. Minimal inflammasjon ble observert i lungene ved det høyeste eksponeringsnivå på 400 mg/m^3 . Det var ingen signifikante forskjeller i morbiditet eller dødelighet og ingen tegn på karsinogene effekter av NMP i denne studien.

De nylig gjennomførte karsinogenisitetsstudier i rotter og mus, bestilt av NMP Producers Group (og rapportert i avsnitt 4.5.2 ovenfor), viste ingen tegn på en kreftfremkallende effekt i rotter ved konsentrasjoner i foret på $\leq 15\ 000$ mg/kg (Malley et al. 2001). Hann B6C3F1-mus, som ble gitt NMP ved nivåer på 7200 mg/kg i dietten (ekvivalent til 1089 mg/kg kroppsvekt), viste signifikant økt hepatocellulær kreft (13/50 sammenliknet med 4/50 i kontrollgruppen) (Malley et al. 2001). Hunnmus i

denne dose-gruppen viste også en signifikant øking i hepatocellulær kreft (3/50 sammenlignet med 0/50 i kontrollgruppen), men denne forekomsten falt imidlertid innen det forventede ut ifra historiske kontroller. Hepatocellulære adenomer økte også i både hann og hunnmus. Forfatterne anså at disse tumorene ble produsert via en ikke-genotoksisk mekanisme, pga. økt celleproliferasjon i leveren (Parod et al., 2001).

Ingen epidemiologiske studier av mennesker har blitt publisert.

4.8. Reproduksjonsskadelig effekt

Humane studier

En 23-år gammel ingeniør ble arbeidsrelatert eksponert for NMP under de første 20 ukene av sin graviditet, særlig pga. et NMP-uhell i uke 16 av graviditeten. Hun opplevde illebefinnende, hodepine, og kvalme i løpet av de 4 dagene etter uhellet, og i uke 25 ble tegn på forsinket fosterutvikling observert. Et dødfødt foster ble født i uke 31. Ingen informasjon om NMP-eksponeringsnivå til moren er tilgjengelig, og det ble konkludert at det ikke var mulig å slå fast om eksponering for NMP var den kausative faktoren (Salomon et al., 1996; Bower, 1997).

Dyrestudier

Fertilitet

Studiene av gjentatt-dose-toksisitet sammenfattet i avsnitt 4.5, indikerer at eksponering av hannrotter for høye nivåer av NMP er assosiert med redusert testikkelvekt og histopatologiske forandringer, inklusive celletap i kimcelleepitelet (BASF, 1978a, 1992, 1993b, 1993c, 1994; Malek et al., 1997). En toksikokinetisk studie av rotter med radiomerket NMP viste de høyeste nivåene av radioaktivitet i testikler, lever, galle og tynntarm, nyrer og mage, hvor 0,9 % av den gitte dosen ble gjenfunnet i testiklene (Wells & Digenis, 1988).

I motsetning til dette rapporterte Fries og medarbeidere ingen effekt på testikler eller spermie-morfologi og sædkvalitet i 24 Wistar hannrotter eksponert for NMP-damp ved 618 mg/m³ (150 ml/m³) i 90 dager (Fries et al. 1992).

Multigenerasjonsstudier

NMP har blitt vist å krysse placentabarrieren, hvor likevekt mellom føtalt og maternalt blod blir nådd (Ravn-Jonsen et al., 1992). I en to-generasjons reproduksjonsstudie av rotter ble 10 hanner og 20 hunner per dose helkropps-eksponert for 0, 41, 206, eller 478 mg/m³ NMP-damp (relativ fuktighet 40 – 60 %) i 6 timer/dag, 7 dager/uke, i minimum 14 uker (Salomon et al., 1995). Dyr ble parret etter en 12 ukers eksponeringsperiode og både foreldre og avkom ble eksaminert for skadevirkninger på reproduksjon. Ingen virkninger på reproduktiv evne ble rapportert. Imidlertid var det tydelig redusert kroppsvektøkning i F₁ unger, der foreldrene hadde blitt eksponert for 478 mg/m³, og mild føtal toksisitet ble observert i F₂ unger. P₀ mødre viste nedsatt følsomhet for støy. NOAEL for både reproduktiv og maternal toksisitet ble rapportert til 206 mg/m³ (Salomon et al., 1995).

I en oral multigenerasjons-reproduksjonsstudie, hvor rotter ble eksponert for NMP ved doser på 50, 160, eller 500 mg/kg kroppsvekt i dietten per dag, forårsaket den høyeste dosen en økt innsidens av dødfødsler, redusert parental kroppsvekt og forinntak, litt lavere paternal fertilitet og maternal fekunditet (Exxon, 1991, sitert i IPCS, 2001). På grunn av toksisitet hos ungene ved 500 mg/kg

kroppsvekt, ble dosen redusert til 350 mg/kg kroppsvekt i resten av studiene. Det var en samtidig reduksjon i overlevelse og vekstrate i F₁ generasjonen og testikkelvekt var redusert i hannunger. Ingen virkning ble sett i grupper eksponert for 50 og 160 mg/kg kroppsvekt/dag. NMP forårsaket ikke maternal toksisitet eller redusert overlevelse blant unger når dosen ble redusert til 350 mg/kg kroppsvekt/dag. NOEL for parentale og reproduktive effekter var 350 mg/kg kroppsvekt/dag og for vekst og utvikling av avkommet var den 160 mg/kg kroppsvekt/dag.

Utviklingstoksicitet

NMPs utviklingstoksicitet har blitt undersøkt i et antall studier utført i henhold til aktuelle prøveprotokoller og med eksponering via inhalasjon, samt orale og dermale eksponeringsveier.

Inhalasjon

NMP ble rapportert å ikke inneha embryotoksiske, føtotoksiske eller teratogene effekter i drektige rotter helkroppseksponert for 0, 100, eller 360 mg/m³ i 6 timer/dag på dag 6 – 15 av svangerskapet (Lee et al., 1987). Maternal toksisitet ble ikke observert. Helkroppseksponering av drektige rotter for 680 mg/m³ NMP-damp i 6 timer/dag på dag 4 – 20 av svangerskapet resulterte i økt preimplantasjonstap sammenlignet med kontrollgruppen. Det var ingen signifikant effekt på antallet implantasjoner per morrotte eller på antall levende fostre (Friesser et al., 1992; Hass et al., 1995). Forsinket forbening av kraniet, halsvirvler, brystben og knokler i fot og hånd ble observert uten kliniske tegn på maternal toksisitet. Antall misdannelser økte ikke.

En inhalasjonsstudie av utviklingstoksicitet med eksponeringsnivåer på 0, 41, 206, eller 478 mg/m³ av NMP-damp, ble utført i rotter av Salomon og medarbeidere, som en del av to-generasjons reproduksjonstoksikologi-studien beskrevet ovenfor (Salomon et al., 1995). Ingen virkninger på graviditetsfrekvens, antall levendefødte, korpus lutea, implantasjoner, føtale dødsfall, resorpsjoner, størrelse på avkom, eller forekomst av føtale misdannelser eller variasjoner ble rapportert, selv om gjennomsnittlig føtal vekt i de utsatte gruppene var lettere redusert.

I en studie utført av Saillenfait og medarbeidere ble drektige rotter helkroppseksponert for NMP-damp ved konsentrasjoner av 0, 30, 60 og 120 ppm (0, 125, 250, 500 mg/m³) i 6 timer/dag, på dag 6 – 20 av graviditeten (Saillenfait et al., 2003). Signifikante reduksjoner i maternal kroppsvektsøkning og forinntak ble observert ved 120 ppm, hvor også noe reduksjon i kroppsvektsøkning var tydelig ved 60 ppm. Det var ingen skader på foster/føtal viabilitet eller tegn på teratogenisitet ved noen av de testede konsentrasjoner. Føtal toksisitet i form av redusert fostervekt ble observert ved 120 ppm. NOAEL for maternal og utviklingstoksicitet var henholdsvis 30 og 60 ppm (125 og 250 mg/m³).

I en neurofysiologisk teratologi-studie av drektige rotter helkroppseksponert for 622 mg/m³ NMP-damp i 6 timer/dag på dag 7 – 20 av graviditeten, viste de fleste atferdstestene tilsvarende resultater både for eksponerte og kontroll dyr (Hass et al., 1994). En til tider forhøyet latenstid i den såkalte Morris labyrint svømmetest og en til statistisk signifikant grensende forringelse i forsøksdyrenes mestring ble funnet i en DSA-test (delayed spatial alternation; en romlig lærings- og hukommelsesøvelse) blant eksponert avkom. Ungene hadde en noe lavere kroppsvekt og en liten forsinkelse i tidspunkt for når utviklingsmessige milepæler ble nådd i preavvenningsperioden.

Drektige kaniner ble eksponert (kun hodet) i 6 timer/dag for 0, 200, 500, eller 1000 mg/m³ NMP (damp/aerosol; MMAD 2,7 - 3,5 µm) på dag 7 – 19 postinseminering. Lett føtal toksisitet, i fravær av maternal toksisitet, ble funnet i form av økt forekomst av overtallige 13. ribbein i gruppen eksponert for 1000 mg/m³ (BASF, 1993d, sitert i IPCS, 2001). NOAEL for utviklingsmessig og maternal toksisitet var 500 mg/m³.

Oral

Drektige rotter ble gitt daglige NMP-doser på 0, 40, 125, eller 400 mg/kg kroppsvekt via oral gavage på dag 6 – 15 av graviditeten. Maternal og føtal toksisitet ble observert ved den høyeste dosen sammenlignet med kontroll i form av redusert maternal kroppsvektøking, redusert føtal kroppsvekt og øket forekomst av føtal forkrøpling (EXXON, 1992, sitert i IPCS, 2001). Dosering av 997 mg/kg kroppsvekt /dag til rotter på dag 6 – 15 i svangerskapet via magesonde resulterte i økning i resorpsjoner (95 %) og misdannelser i 8 av 15 overlevende fostre, samtidig med økt føtal dødelighet, redusert placentalt og føtal vekt og redusert fosterlengde (BASF, 1971). Det ble gitt utilstrekkelige detaljer for maternal toksisitet i denne studien. I en oral utviklingstoksistetsstudie i Sprague Dawley-rotter, med doser på 0, 125, 250, 500 og 750 mg/kg kroppsvekt via magesonde, ble det observert signifikante reduksjoner i maternal kroppsvekt og forinntak ved doser \geq 500 mg/kg kroppsvekt (Saillefaït et al. 2002). Ved 250 mg/kg dosen var kroppsvektøkningen (dag 6 – 21) og absolutt kroppsvekt ca. 10 % under kontrollene som også var forbundet med en reduksjon i føtal vekt ved denne dosen. Kun sistnevnte oppnådde statistisk signifikans. Føtal kroppsvekt ble dose-avhengig redusert ved 250 mg/kg (10 %) og 500 (30 %) eller 750 mg/kg (47 % mindre enn kontroller), på samme måte som økingen i maternal kroppsvekt var redusert. En signifikant økning (p 0,01 eller 0,05) i misdannelser ble observert ved 500 og 750 mg/kg og bestod av ytre funn (anasarka, anal atresi, hvor sistnevnte ikke ble ansett for å være dose-relatert), funn i mykt vev (vedholdende trunkus arteriosus) og i skjelett (fusjon eller fravær av nakkevirvler var mest fremtredende).

Hos kaniner forårsaket doser på 55, 175 eller 540 mg NMP/kg kroppsvekt/dag via magesonde på dag 6 – 18 av svangerskapet, utviklingstoksitet i form av post-implantasjonstap, forandret føtal morfologi og økt innsidens av kardiovaskulære og kraniummisdannelser ved 540 mg/kg kroppsvekt/dag (GAF, 1991). NOAEL for utviklingstoksitet var 175 mg/kg kroppsvekt/dag. Maternal toksisitet i form av redusert kroppsvektøkning var tydelig ved 175 og 540 mg/kg kroppsvekt/dag.

I mus forårsaket orale doser på 0, 1055, eller 2637 mg/kg kroppsvekt/dag på dag 11 – 15 av svangerskapet en økning i resorpsjoner, økt innsidens av unormalt små og svake unger, redusert føtal vekt og lengde og en økt frekvens av misdannelser, inkludert ganespalte ved den høyeste dosen (BASF, 1970). Den lavere dosen forårsaket ingen observerbar føtal toksisitet. Dog var detaljene for maternal toksisitet i denne studien utilstrekkelige.

Dermal

Drektige rotter ble gitt daglige dermale doser på 0, 75, 237, eller 750 mg NMP/kg kroppsvekt/dag på dag 6 – 15 av graviditeten (Becci et al., 1982). Maternal og utviklingstoksitet var tydelig ved den høyeste dosen i form av nedsatt maternal kroppsvektøkning, økt forekomst av resorpsjoner og redusert føtal kroppsvekt, skjelettanomaliteter inkludert manglende brystben og fusjonerte/oppsplittede/ekstra ribben, ufullstendig lukking av kraniet, ufullstendig forbenning av virvler, sammensmeltet øverste nakkevirvel og nakkebein, redusert eller ufullstendig hyoidknokkel på dag 20 av graviditeten. Det var ingen øking i forekomsten av bløtvevs-anomaliteter. NOAEL for maternal og utviklingstoksitet var 237 mg/kg kroppsvekt/dag.

I kaniner hudeksponert for 0, 100, 300, eller 1000 mg NMP/kg kroppsvekt/dag i form av en 40 % vandig oppløsning i 6 timer/dag på dag 7 – 19 post-inseminering, var svak føtal toksisitet funnet i form av en økt forekomst av overtallige 13. ribbein ved 1000 mg/kg kroppsvekt/dag (BASF, 1993a). Det var ingen tegn på maternal toksisitet. NOAEL for maternal og utviklingstoksitet var 300 mg/kg kroppsvekt/dag.

Intraperitoneale installasjonsstudier i mus har vist tegn på utviklingstoksisitet av NMP, i form av exencefali, åpne øyelokk, microftalmi, ganespalte, abnormt antall fingre eller tær, forkortede eller buktede haler, sammensmeltninger og kurveformede hals og brystvirvler og sammensmeltning av brystben og ribbein (BASF, 1970; Schmidt, 1976). Konklusjoner kan ikke trekkes ut fra disse studiene pga. den ikke-tilfredsstillende metoden for eksponering og mangel på informasjon om maternal toksisitet.

4.9. Anbefaling fra SCOEL

Følgende effekter har blitt lagt til grunn ved utredning av helsebasert OEL for NMP (8-timers TWA): (a) potensialet av substansen til å produsere respiratorisk irritasjon og kjemosensoriske effekter både i mennesker og dyr, samt også bedøvelse og relaterte effekter ved høye eksponeringsnivåer. (b) NMPs systemiske toksisitet, særlig reproduksjonstoksisitet i studier med forsøksdyr.

Det var ingen indikasjoner på respiratorisk irritasjon eller andre helseeffekter av NMP i en studie som involverte eksponering av frivillige forsøkspersoner for 10, 25 eller 50 mg/m³ over en 8-timers periode (Åkesson & Paulsson, 1997). Arbeidere eksponert for nivåer opp til 280 mg/m³ rapporterte om alvorlig øyeirritasjon og hodepine, men ingen dose-respons sammenhenger ble funnet (Beaulieu & Schmerber 1991). I en nylig, omfattende studie av 16 friske, unge mannlige frivillige eksponert for 10 mg/m³, 40 mg/m³, 80 mg/m³ og 25/160 mg/m³, sistnevnte inkludert toppeksposeringer inntil 160 mg/m³, kunne NMP luktes av forsøkspersonene og ble rapportert å være lettere irriterende. Dog ble det ikke funnet andre symptomer forårsaket av NMP som kunne indikere et irritasjons-potensiale, spesielt trigeminale sensibiliseringer. Forfatterne av studien konkluderte at NMP kan karakteriseres som en luktende substans uten irritasjonspotensiale, selv under toppeksposeringer på 160 mg/m³ (Bader et al., 2007).

Utviklingstoksisitet og noen effekter på fertilitet som følge av eksponering for NMP via inhalasjon eller oral eksponering ved maternalt toksiske doser, har blitt rapportert i reproduksjonstoksisitetsstudier av rotter, kaniner og mus. NOAEL'er for reproduksjonseffekter varierer fra 206 – 500 mg/m³ i inhalasjonsstudier. I en 2-årig kronisk toksisitets/ karsinogenisitetsstudie ved inhalasjon i rotter ble det rapportert minimal lungeinflammasjon og svak systemisk toksisitet hos hannrotter ved 18 måneder, men ikke ved 24 måneder, ved den høyeste eksponeringen på 400 mg/m³ (Lee et al., 1987). Dose-nivået på 400 mg/m³ i denne studien kan anses for å utgjøre grensen mellom LOAEL/NOAEL. Den økte forekomsten av hepatocellulære adenomer og kreft observert ved toppdosen på 7200 ppm NMP i dietten i en 18-måneders dietstudie i mus (Malley et al., 2001) blir ikke ansett som relevant for etableringen av en OEL i mennesker, fordi det ikke ble funnet gentoksiske effekter av NMP *in vitro* eller *in vivo*, eller i B6C3F1-mus og andre musestammer med kjent overfølsomhet for utvikling av hepatocellulære svulster.

Når man tar i betraktning NMPs potensiale til å produsere respiratorisk irritasjon og kjemosensoriske effekter både hos mennesker og dyr, og systemisk toksisitet, særlig reproduktiv toksisitet i studier med forsøksdyr, blir en helsebasert OEL (8-timers TWA) på 10 ppm (40 mg/m³) anbefalt. En STEL (15 minutter) på 20 ppm (80 mg/m³) blir foreslått, mht. å begrense topper av eksponering som vil kunne resultere i irritasjon. Denne anbefalingen blir støttet av resultatene fra inhalasjonsstudier i dyr.

Mens studien med frivillige forsøkspersoner gjennomført av Bader og medarbeidere (Bader et al., 2007) kunne støttet en OEL på 20 ppm (80 mg/m³), siden ingen andre effekter enn luktdeteksjon og svak oppfattelse av ubehag ble erfart som følge av eksponering for inntil 160 mg/m³ NMP i denne studien, så

blir den lavere verdien på 10 ppm (40 mg/m³) anbefalt mht. å sørge for en adekvat margin av sikkerhet for mulige reproduksjons effekter i eksponerte arbeidstakere. Angående reproduksjonstoksisiteten observert i studier med NMP gitt til rotter, kaniner og mus, så ble kun små endringer observert ved eksponeringsnivåer på 250 – 500 mg/m³ via inhalasjon (reduksjon i både vekt av unger og ungenes vektøkning samtidig med maternal toksisitet). NOAEL-verdiene ligger i området 206 – 500 mg/m³. En usikkerhetsfaktor (UF) på 5 benyttet på den laveste verdien i dette området gir en OEL på 40 mg/m³.

NMP absorberes lett gjennom huden både hos mennesker og dyr og noe systemisk toksisitet, inkludert utviklingsmessig toksisitet, har blitt observert som følge av hudopptak. En "hud"-anmerking blir derfor ansett for nødvendig.

Pga. et betydelig hudopptak av NMP, blir biomonitorering også anbefalt. 5-HNMP og 2-HMSI, to hovedmetabolitter av NMP, er relevante biomarkører for eksponering, og monitorering av disse metabolittene kan gjennomføres. Optimal prøvetakingstid for 5HNMP er de første 2 – 4 timer etter eksponering, mens for metabolitten 2-HMSI, som har lengre halveringstid, er innsamling av urin 16 timer etter eksponering (dvs. om morgenen etter ett 8-timers skift) anbefalt. Begge parametere bør korrigeres for kreatinin i urin for å kompensere for diuretiske variasjoner. Den forsinkete maksimale topp ved 16 – 24 timer etter eksponering og den lange biologiske halveringstiden gjør urin-HMSI særlig egnet for overvåkingen av akkumulerende effekter i løpet av en arbeidsuke (Bader et al. 2007). Begge parametere kan imidlertid benyttes, avhengig av den disponible analytiske metodikken og de spesifikke betingelsene ved arbeidsplassen.

For metabolitten 2-HMSI, med lang halveringstid, svarer en 8-timers TWA på 10 ppm (40 mg/m³) til en biologisk verdi på ca. 16 mg/g kreatinin, målt 16 timer etter eksponering for et arbeidsscenario uten belastning og ca. 22 mg/g kreatinin for et scenario med moderat belastning (75 Watt). En Biological Limit Value (BLV) på 20 mg/g kreatinin blir anbefalt for 2-HMSI, målt morgenen etter ett 8-timers skift. Denne verdien ligger midt mellom arbeidsscenariet uten belastning og scenariet med moderat belastning, som vurdert av Bader og medarbeidere, og vil sannsynligvis være representativt for et typisk arbeidsscenario som involverer noe fysisk aktivitet.

For 5-HNMP svarer en 8-timers TWA på 10 ppm (40 mg/m³) til en biologisk verdi på ca. 60 mg/g kreatinin 2 – 4 timer etter eksponering for et arbeidsscenario uten belastning og ca. 75 mg/g kreatinin for et scenario med moderat belastning (75 Watt). En Biological Limit Value (BLV) på 70 mg/g kreatinin blir anbefalt for 5-HNMP, målt 2 – 4 timer etter endt eksponering. Denne verdien ligger mellom arbeidsscenariet uten belastning og det med moderat belastning, som vurdert av Bader og medarbeidere, og er sannsynligvis representativt for et typisk arbeidsscenario som involverer noe fysisk aktivitet.

Ingen målevanskeligheter forutses ved de anbefalte nivåer, verken med måling av NMP i luft, eller 5-HNMP eller 2-HMSI i urin.

4.10. TEAN-kommentar

SCOEL-dokumentet for NMP er datert august 2007. Dokumentet inneholder tilstrekkelig dokumentasjon med henblikk på å sette en administrativ norm, og gir god beskrivelse av de kritiske effekter som legges vekt på. Det kommer også klart fram i SCOEL-dokumentet at det er grunnlag for å sette en korttidsverdi for å beskytte mot irritasjon som kan fremkomme under kortvarige, men høye eksponeringer.

Nyeste referanse i dokumentet er fra 2007. Et litteratursøk har ikke avdekket nyere studier, som i vesentlig grad endrer vurderingene som er gjort av SCOEL.

5. Bruk og eksponering

5.1. Forekomst, bruk og yrkeseksponering

NMPs primære bruk er som et løsemiddel i et bredt spekter av applikasjoner som inkluderer maling og petrokjemisk industri, rens- og rengjøringsapplikasjoner i mikroelektronikk-industri, fjerning av graffiti, som maling- og lakkfjerner og som erstatning for klorerte løsemidler (IPCS, 2001). NMP blir også benyttet som et intermediat i farmasøytisk, polymer og andre kjemiske industrier og som hjelpestoff i plantevernmidler og biocider, og som et løsemiddel for pigmenter, fargestoffer og blekk. Ytterligere bruk inkluderer penetrasjonsforsterker for topisk appliserte medikamenter og som bærestoff i kosmetisk industri. Stoffet blir i økende grad benyttet som erstatning for klorerte løsemidler, grunnet bekymringer for den toksikologiske profilen av sistnevnte. F.eks. har NMP blitt brukt for å erstatte diklormetan, som et løsemiddel i malingsfjerner.

Selv om NMP ikke har et høy damptrykk, resulterer bruksmønster og vidt bruksområde i et visst potensiale for yrkeseksponering i form av inhalasjon. Eksponering for NMP kan skje som damp, som aerosol eller som en blanding av begge, hvor de relative proporsjonene vil være avhengige av temperatur og relativ fuktighet (DFG, 1998). Ved normal romtemperatur og fuktighet (60 % relativ fuktighet) og konsentrasjoner av NMP under 80 mg/m³ er aerosoldannelse usannsynlig. Sannsynligheten for aerosoldannelse er imidlertid økt ved høyere fuktigheter og med økende konsentrasjoner av NMP (DFG, 1998). Nivåer opp til 10 mg/m³ har blitt målt i pustesonene til arbeidere involvert i fjernelse av graffiti (Anundi et al., 1993; Anundi et al., 2000), mens arbeidere i mikroelektronikk industri har blitt eksponert for inntil 6 mg/m³ (Beaulieu & Schmerber, 1991). Langt høyere eksponeringer (inntil 280 mg/m³) ble rapportert i mikroelektronikk industri, i tilfeller hvor NMP ble brukt ved en temperatur på 80 °C (Beaulieu & Schmerber, 1991). Eksponeringer på inntil 64 mg/m³ har blitt målt i maling og lakkfjernerens pustesone, med topp eksponeringer på inntil 280 mg/m³ (Åkesson & Jönsson, 2000a). Hudeksponering for NMP i arbeidsmiljøet er også sannsynlig, ut fra det brede bruksmønsteret. NMP absorberes lett gjennom huden, og dermal eksponering antas derfor å bidra signifikant til den interne NMP-dosen. Det er flere eldre rapporter i litteraturen som antyder toksiske effekter som resultat av hudeksponering som følge av søl. Samtidig inhalasjon av damper har imidlertid sannsynligvis bidratt til den observerte toksisiteten (DFG, 1998). I tillegg har Bader og medarbeidere rapportert om hudadsorpsjon av NMP fra dampfase, ekvivalent til cirka 30 % av den samlede inhalasjonsdosen i en eksperimentell studie med frivillige forsøkspersoner, som var designet slik at den inkluderte en fase hvor opptak via inhalasjon ble forhindret av ansiktsmaske (Bader et al., 2007).

5.2. Opplysning fra Produktregistret

Produktregisterets årsoppdatering for 2009 inneholder opplysninger om mengde og bruk av NMP. I følge produktregistrets registreringer anvendes N-metyl-2-pyrrolidon i små mengder og i få produkter innen en rekke bransjer. Totalt er det registrert i underkant av 164 produkter som totalt inneholder litt over 32 tonn N-metyl-2-pyrrolidon.

Det vises til tabell 5 for detaljert oversikt over bransjebeskrivelser med tilhørende bransjekode for de produkter det kan rapporteres på. Oversikten viser at den største delen av N-metyl-2-pyrrolidon inngår i produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter.

Tabell 5. Oversikt over bransjer hvor N-metyl-2-pyrrolidon benyttes og mengde forbruk i tonn.

Bransjekode	Beskrivelse	Maksimal mengde (tonn)
09.109	Andre tjenester tilknyttet utvinning av råolje og naturgass	0,69
18.1	Trykking og tjenester tilknyttet trykking	0,64
20	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	12,03
25	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	1,38
25.61	Overflatebehandling av metaller	3,52
29.32	Produksjon av andre deler og annet utstyr til motorvogner	2,13
43.341	Malerarbeid	0,58
45.2	Vedlikehold og reparasjon av motorvogner, unntatt motorsykler	1,08
81.2	Rengjøringsvirksomhet av bygninger	1,38
Pr.1	Privat anmeldelse	0,97

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om hvilke produkter N-metyl-2-pyrrolidon inngår utover det som nevnes i 5.1.

5.3. Eksponering og måledokumentasjon

5.3.1 EXPO-data

Rapporterte målinger av N-metyl-2-pyrrolidon er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Eksponeringsmålinger av N-metyl-2-pyrrolidon registrert i EXPO er utført i perioden 1990-2009. Resultatene viser totalt 13 prøver oppgitt med konsentrasjonsangivelse ppm. Det er gjennomført 8 målinger som personbårne prøver, de resterende som stasjonære prøver. Gjennomsnittlig prøvetakingstid var 460 minutter.

Måleresultatene er vurdert etter tre intervaller: måleverdi < ¼ ADN (¼ av administrativ norm lik 1,25 ppm), måleverdi > ¼ ADN eller lik ADN samt måleverdi > ADN (Veiledning: Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfæren, Arbeidstilsynet, best.nr.450).

Målingene viser at 11 av prøvene er under ¼ av administrativ norm (< 1,25 ppm), mens 2 av prøvene overskrider ¼ av administrativ norm (< 2 ppm). Disse 2 prøvene var tatt som stasjonære målinger.

5.3.2 Prøvetakings og analysemetode



I tabell 5 er metoder for prøvetaking og analyser av N-metyl-2-pyrrollidon presentert.

Tabell 5. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av N-metyl-2-pyrrollidon.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør	Gasskromatografi m/NPD, FID ¹	NIOSH metode 130 ²

¹FID, Flame Ionisation Detector (Flammeionisasjonsdetektor)

²www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

6. Vurdering

Kritisk effekt etter eksponering for N-metyl-2-pyrrollidon i gassfase er slimhinneirritasjon (spesielt øyne) og hodepine. Dette er vist hos arbeidere i elektronikk industri allerede ved 0,7 ppm (2,88 mg/m³) (Beaulieu & Schmerber, 1991).

Ved utredning av helsebasert OEL for N-metyl-2-pyrrollidon (8 timers TWA) har man tatt i betraktning N-metyl-2-pyrrollidon sitt potensiale til å produsere respiratorisk irritasjon og kjemosensoriske effekter både hos mennesker og dyr, og systemisk toksisitet, særlig reproduktiv toksisitet i studier med forsøksdyr. På denne bakgrunn anbefales det at dagens administrative norm på 5 ppm (20 mg/m³) opprettholdes.

Det kommer også klart fram i SCOEL-dokumentet at det er grunnlag for å sette en korttidsverdi for å beskytte mot irritasjon som kan fremkomme under kortvarige, men høye eksponeringer. Anbefalt korttidsverdi er 20 ppm (80 mg/m³).

N-metyl-2-pyrrollidon tas lett opp gjennom hud og bidrar signifikant til det samlede opptak både hos mennesker og dyr. Noe systemisk toksisitet, inkludert utviklingsmessig toksisitet, har blitt observert som følge av hudopptak. Det anbefales å beholde anmerkningen H (Hud).

Med unntak av en case-report studie, foreligger det ingen humane epidemiologiske undersøkelser m.h.p. reproduksjonsskadelige effekter etter eksponering for N-metyl-2-pyrrollidon. Det er derimot utført en rekke dyreforsøk, og flere av disse indikerer at N-metyl-2-pyrrollidon er reproduksjonsskadelig selv ved doser som ikke gir, eller gir liten, maternell toksisitet. Disse effektene er uavhengig av eksponeringsvei og har vært vist både ved dermal og intraperitoneal applikasjon, oral administrasjon og inhalasjon. Også negative reprotester med N-metyl-2-pyrrollidon er rapportert (Lee *et al.* 1987). NOAEL'er for reproduksjonseffekter varierer fra 206 – 500 mg/m³ i inhalasjonsstudier. På bakgrunn av dette ble N-metyl-2-pyrrollidon satt med anmerkning Rep3 i forrige revisjon av stoffet (2001). Nyere studier styrker dokumentasjon på reproduksjonsskadelige effekter av N-metyl-2-pyrrollidon. Det anbefales å beholde anmerkningen R (reproduksjonsskadelig).

Data fra Produktregisteret viser at N-Metyl-2-pyrrollidon anvendes i små mengder og i få produkter innen en rekke bransjer i Norge. Antall produkter innen de ulike bransjene er gjennomgående lavt (<4). Netto total mengde utgjør litt over 32 tonn. Det er foretatt 13 målinger i EXPO databasen hvor de fleste av disse er under 1/4 av administrativ norm.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Forslaget til ny administrativ norm baserer seg på en vurdering av de eksisterende toksikologiske dataene i kapittel 4 og opplysninger om forekomst og eksponering i kapittel 5. På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon forslås det at dagens administrative norm opprettholdes på dagens nivå. I tillegg anbefales det at det settes en kortidsverdi på 20 ppm (80 mg/m³) og at anmerkningen hudopptak (H) og anmerkningen R (reproduksjonsskadelig) opprettholdes.

Vi foreslår på denne bakgrunn følgende administrative norm for N-Metyl-2-pyrrolidon:

Administrativ norm (8 timers TWA): 5 ppm, 20 mg/m³

Korttidsverdi (15-min): 20 ppm, 80 mg/m³

Anmerkning H (hudopptak), R (reproduksjonsskadelig)



8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for N-Metyl-2-pyrrolidon:

Administrativ norm (8 timers TWA): 5 ppm, 20 mg/m³

Korttidsverdi (15-min): 20 ppm, 80 mg/m³

Anmerkning H (hudopptak), R (reproduksjonsskadelig)

9. Referanser

- Åkesson, B. (1994). Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, No. 115. N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Arbetsmiljöinstitutet & 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 & 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 5hydroxy-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-methyl pyrrolidone. *Toxicol Lett.*, 13, 265-269. Andersson, B., Andersson, K. (1991). Determination of heterocyclic tertiary amines in air. *Appl.Occup.Env.Hyg.*, 6, 40-43.
- 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 N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) after inhalational and dermal exposure). Report to the NMP Producers Group, c/o Bergeson & 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.

BASF (1951). Vorläufiger Bericht über die biologische Prüfung von Methylpyrrolidon. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft. Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1963). Bericht über die acute Toxizität von N-methylpyrrolidon dest. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft., Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1964a). Bericht über die Prüfung der akuten inhalationstoxizität von N-methylpyrrolidon., BASF Aktiengesellschaft. Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1964b). Bericht über die acute und subakute Toxizität von NMP für Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen. Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1970) Bericht über die Prüfung von N-methylpyrrolidon auf etwaige teratogene Wirkung an der Maus. Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1971) Bericht über die Prüfung von N-methylpyrrolidon auf etwaige teratogene Wirkung an der ratte bei peroraler Applikation. Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1976a) Bericht über die Prüfung von N-methylpyrrolidon auf mutagene Wirkung an der männlichen Maus nach einmaliger intraperitonealer Applikation. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft. Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1976b) Bericht über die Prüfung von N-methylpyrrolidon auf mutagene Wirkung am chinesischen Streifenhamster nach 6wöchiger Inhalation. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Report No. 1581-5). Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1978a). Evaluation of the toxicity of N-methylpyrrolidone in the rat by the 4 week oral intubation test. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (XXV/436). Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1978b). Ames test for N-methylpyrrolidone. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Report No. 77/585). Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1983). Bericht über die orientierende *Prüfung der subakuten Inhalationstoxizität von N-methylpyrrolidon für Sprague-Dawley-Ratten*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft. Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF(1988). Prüfung der akuten inhalationstoxizität LC50 von N-methylpyrrolidone als Flüssigkeitsaerosol an Ratten. Exposition über 4 Stunden. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 13I0548/877054). Unpublished report, cited in IPCS (2001).

BASF (1992). Brief Report. Study on the inhalation toxicity of N-methylpyrrolidone in rats. 14-day study. Head-nose exposure to a liquid aerosol. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 36I0794/87088). Unpublished report, cited in IPCS (2001).

BASF (1993a). Study of the prenatal toxicity of N-methylpyrrolidone in rabbits after dermal application. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 44R0544/90078). Unpublished report, cited in IPCS (2001).

BASF (1993b). Brief Report. Study on the inhalation toxicity of an aqueous solution of N-methylpyrrolidone as a liquid aerosol in rats (14-day study). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 50I0544/90061). Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1993c). Brief Report. Study on the inhalation toxicity of an aqueous solution of N-methylpyrrolidone as a liquid aerosol in rats (28-day study). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 50I0544/90058). Unpublished report, cited in DFG (1998).

BASF (1993d). Study of the prenatal toxicity of N-methylpyrrolidone in rabbits after inhalation of vapor–aerosol mixtures. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 41R0544/90100). Unpublished report, cited in IPCS (2001).

BASF (1994). Study on the inhalation toxicity of an aqueous solution of N-methylpyrrolidone as a liquid aerosol in rats (90-day study). Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft (Project No. 50I0544/90067). Unpublished report, cited in DFG (1998).

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 No. 36I0587/89054). Unpublished report, cited in 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 No. 36I0587/89023). Unpublished report, cited in 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 No. 36I0587/89042). Unpublished report, cited in 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 No. 36I0587/89044). Unpublished report, cited in 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 No. 36I0587/89045). Unpublished report, cited in 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 No. 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 No. 36I0587/89069). Unpublished report, cited in IPCS (2001).

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.
- Becci, P.J., Gephart, L.A., Koschier, F.J., Johnson, W.D., Burnette, L.W. (1983). Subchronic feeding study in beagle dogs on *N*-methylpyrrolidone. *J. Appl. Toxicol.*, 3, 83–86.
- Blome, H., Hennig, M. (1984). Messung ausgewählter aliphatischer und aromatischer Amine in der Luft von Arbeitsbereichen. *Staub-Reinhaltung der Luft*, 44, 27–32.
- 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-2Pyrrolidone (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.
- du Pont (1976a). Primary skin irritation and sensitization test on guinea pigs (Haskell Laboratory Report No. 307-776). Unpublished report, cited in IPCS (2001).
- du Pont (1976b). Mutagenicity in the mouse lymphoma L5178Y cell line (Haskell Laboratory Report No. 677-76). Unpublished report, cited in IPCS (2001).
- du Pont (1988). Four-hour inhalation approximate lethal concentration (ALC) in rats exposed to *N*-Methyl-2-Pyrrolidone supplied by GAF and BASF. Haskell Laboratory Report N0. 772-88. Unpublished report, cited in DFG (1998).
- Engelhardt, G., Fleig, H. (1993). 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP) does not induce structural and numerical chromosomal aberrations in vivo. *Mutat. Res.*, 298, 149–155.
- EXXON (1991) Multigeneration rat reproduction study with *N*-methylpyrrolidone. Biomedical Science, Inc.; Study for GAF Corp. (USA), Project No. 236535. Unpublished report, cited in IPCS (2001).



EXXON (1992) Developmental toxicity study in rats with N-methylpyrrolidone. EXXON Biomedical Science, Inc.; Study for GAF Corp. (USA), Project No. 136534. Unpublished report, cited in IPCS (2001).

Fries, A.S., Hass, U., Jakobsen, B.M., Jernes, 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, Arbejdsmiljøfondet (Report 790037). Cited in DFG (1998).

GAF (1990). M-Pyrol® (N-Methylpyrrolidone). Summary of toxicity information. GAF Chemical Corporation, Wayne, USA. Unpublished report, cited in DFG (1998).

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, 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.

Hass, U., Lund, S.P., Elsner, J. (1995). Developmental toxicity of inhaled N-methylpyrrolidone in the rat. *Neurotoxicol.teratol.*, 16,241–249.

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

Huntingdon Life Sciences (1998). [¹⁴C]-N-methylpyrrolidone: Topical application: dermal absorption study in the rat. Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences. Unpublished report, cited in IPCS (2001).

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. (2001). N-methylsuccinimide in plasma and urine as a biomarker of exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. *Int.Arch. Occup. Environ. Health.*, 74, 289-294.

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., Kardaun, S.H. (2001). Toxic hygroscopic contact reaction to N-methyl-2-pyrrolidone. *Contact Dermatitis*, 45, 303-304.

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., Gembardt, C., Hildebrand, B., Parod, R. J., McCarthy, T.J., Griffiths, J.C. (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., 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.
- Maron, D., Katzenellenbogen, J., Ames, B.N. (1981). Compatibility of organic solvents with the *Salmonella*/microsome test. *Mutat.Res.*, 88, 343–350.
- Mayer, V.W., Goin, C.J., Taylor-Mayer, R.E. (1986). 2-pyrrolidinone and 1-methyl-2-pyrrolidinone induce aneuploidy induction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Environ.Mutagen.*, 8, Suppl. 6, 53.
- Mayer, V.W., Goin, C.J., Taylor-Mayer, R.E. (1988). Aneuploidy induction in *Saccharomyces cerevisiae* by two solvent compounds, 1-methyl-2-pyrrolidinone and 2-pyrrolidinone. *Environ.Mol.Mutagenesis*, 11, 31–40.
- Mayer, V.W., Goin, C.J. (1988). Investigations of aneuploidy-inducing chemical combination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat.Res.*, 201, 413-421..
- Meleschtschenko, K.F. (1970). The hygienic properties of methylpyrrolidone as a pollutant of water reservoirs (in Russian). *Gig.i.Sanit.*, 35, 84-85.
- 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.
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B., Zeiger, E. (1986). *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 8, 1–119.
- Parod, R. J., Kaufmann, W., Deckardt, K., Mellert, W., Banton, M. I., Griffiths, J.C., Bahnemann, R. (2001). Liver tumours in mice - *N*-methylpyrrolidone (NMP) acts via enhanced cell proliferation. *The Toxicologist*, 60, 1360 – 1365.



- 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 DFS (1998)
- Saillenfait, A. M., F. Gallissot, I. Langonne, J. P. Sabate and G. Morel (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.
- Schmidt, R. (1976). Tierexperimentelle Untersuchungen zur embryotoxischen und teratogenen Wirkung von N-Methyl-Pyrrolidon (NMP). *Biologische Rundschau*, 14, 38–41.
- 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-2pyrrolidone and 4-(methylamino) butanoic acid in the *Salmonella* microsome assay. *J.Appl.Toxicol.*, 8,135–139.
- Wells, D., Digenis, G.A. (1988). Disposition and metabolism of double-labelled [³H and ¹⁴C] Nmethyl-2-pyrrolidone in the rat. *Drug Metab.Disp.*, 16:243–249.
- Wells, D., Hawi, A.A., Digenis, G.A. (1992). Isolation and identification of the major urinary metabolite of N-methylpyrrolidone in the rat. *Drug Metabol.Dispos.*, 20,124–126.
- Weisbrod, D., (1981). Praktische Erfahrungen bei der Bestimmung der acute Toxizität(LD50). Akad. Landwirtsch.Wiss DDR 1987, 213-217.
- Xiaofei, E., Wada, Y., Nozaki, J., Miyauchi, H., Tanaka, S., Seki, Y., Koizumi, A. (2000). A Linear Pharmacokinetic Model Predicts Usefulness of N-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP) in Plasma or Urine as a Biomarker for Biological Monitoring for NMP Exposure. *J. Occup.Health*, 42, 321-327.
- Zimmermann, F.K., Holzwarth, U.L.I., Scheel, I., Resnick, M.A. (1988) Aprotic polar solvents that affect brain tubulin aggregation *in vitro* induce aneuploidy in yeast cells growing at low temperatures. *Mutat.Res.*, 201, 431–442.

