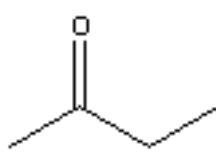


2-BUTANONI

EHDOTUS HTP-ARVOKSI

Tämän perustelumuistion valmistelussa on käytetty tietolähteinä Maailman Terveysjärjestön eli WHO:n julkaisua 'Environmental Health Criteria 143, Methyl Ethyl Ketone' vuodelta 1993 (1), Euroopan Komission työhygieenisiä raja-arvoja käsittelevän komitean (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits eli SCOEL) vuonna 1999 valmistunutta suositusta 2-butanonin viiteraja-arvoksi (2) ja vuonna 2003 valmistunutta Yhdysvaltain ympäristönsuojeluviraston (Environmental Protection Agency eli EPA) julkaisua 'Toxicological Review of Methyl Ethyl Ketone' (3). Tiedot on useimmiten otettu viimeisimmästä, koska se on uusinta.

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS NO	78-93-3
EEC No	606-002-00-3
EINECS No	201-159-0
Kaava	 CH ₃ -CO-C ₂ H ₅
Synonyymit	Metyylietyyliketoni MEK Metyyliasetoni
Molekyylipaino	72,12
Muuntokerroin	1 ppm = 3,00 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,334 ppm
Tiheys	0,807
Sulamispiste	-87 °C
Kiehumispiste	79,6 °C
Höyrynpaine	10,3 kPa (20 °C)
Leimahduspiste	0 °C
Syttymisrajat	1,8-12 %

2-Butanoni on väritön, helposti syttyvä veteen sekoittuva neste. Sen haju muistuttaa asetonia. Hajukynnyksekseksi on ilmoitettu 2-83 ppm.

Varoitusmerkit	F,Xi
Luokitus	F;R11;Xi,R36;R66;R67
R-lauseet	11-36-66-67
S-lauseet	(2-)9-16

Käyttö ja esiintyminen

2-Butanonia käytetään yleisesti liuottimena lakoissa, liimoissa ja muissa tuotteissa. Sitä tuotetaan Euroopan Yhteisön alueella yli 1000 t/a.

Rakennusmateriaaleista ja kuluttajatuotteista voi vapautua 2-butanonia. Sitä on myös tupakansavussa.

2-Butanonia on pieninä määrinä luonnollisena aineosana monissa ruoka-aineissa.

Aineenvaihdunta

Hengitysilman 2-butanonipitoisuuden ollessa 300 ppm ja altistusaika 4 tuntia imeytyi hengitetystä 2-butanonista Perbellinin *et al* tutkimuksessa arviolta 70 % ⁽⁴⁾. Suomalaisten tutkimusten mukaan imeytyvä osuus on noin 50 % altistuttaessa 4 tunnin ajan 200 ppm:n pitoisuudelle ^(5, 6).

2-Butanoni imeytyy nopeasti ihon läpi. Munies'in ja Wurster'in ihmiskokeiden ^(7, 8) perusteella JRB Associates on laskenut ihon läpi imeytymisnopeudelle minimiksi 0,46 µg/cm²/min kuivalle tai normaalille iholle ja 0,59 µg/cm²/min kostealle iholle ⁽⁹⁾.

2-Butanoni hapettuu elimistössä 3-hydroksi-2-butanoniksi, joka edelleen pelkistyy 2,3-butaanidioliksi ja eri vaiheiden jälkeen poistuu elimistöstä pääasiassa hiilidioksidina ja vetenä.

2-Butanoli muuttuu elimistössä lähes täydellisesti 2-butanoniksi, joten 2-butanolin toksikologian voidaan odottaa muistuttavan 2-butanonin toksikologiaa.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

2-Butanoni ärsyttää silmiä ja ylempiä hengitysteitä. Se vaikuttaa suurina pitoisuuksina huumaavasti.

Elkins'in mukaan altistus 300 ppm tai enemmän 2-butanonia sisältävälle ilmalle aiheuttaa päänsärkyä, kurkun ärsytystä ja muita paikallisia ärsytysoireita ⁽¹⁰⁾. Nelson'in *et al* mukaan 2-butanoni on lyhytaikaisessa altistuksessa aiheuttanut lievää silmä- ja kurkkuärsytystä 2-butanonin pitoisuuden ollessa työpaikan ilmassa 100 ppm ⁽¹¹⁾.

Mitran *et al* tutkivat altistuneilla 41 työntekijällä ilmenneitä hermostovaikutuksia romanialaisessa kaapelitehtaassa (¹², ¹³). Altistuneet työntekijät valmistivat työkseen 2-butanonia sisältävää lakkaa kaapelin pinnoitukseen. Altistustaso vaihteli välillä 51 – 116 ppm (149 – 342 mg/m³). Näitä työntekijöitä verrattiin 63 verrokkiin, jotka oli kaltaistettu iän, työn raskauden, työvuoron ja sosioekonomisten tekijöiden suhteen. Altistuksen kesto oli keskimäärin 14 ± 7,5 vuotta. Tutkittavat työntekijät täyttivät anamneesikyselyn ja heille tehtiin kliininen tutkimus, testattiin motorisen hermon johtumisnopeus sekä tehtiin joitakin biokemiallisia määrytyksiä. Silmien ja ylempien hengitysteiden ärsytys oli yleisempään altistuneilla kuin verrokeilla. Tutkimuksen tekijät totesivat mielialan häiriöt, ärsyyntyneisyyden, muistivaikeuksien, uihäiriöiden ja päänsäryn olevan yleisempiä altistuneilla työntekijöillä kuin verrokeilla. Näistä subjektiivisista haitallisista vaikutuksista ei ollut tehty statistisia analyysejä. Motorisen hermon johtumisnopeus (median, ulnar and peroneal nerves) oli hitaampi altistuneilla työntekijöillä (p < 0,05) kuin verrokeilla. Altistuneita työntekijöitä ei Mitranin ja hänen työtoveriensa tutkimuksessa ollut kaltaistettu alkoholin käytön suhteen. Ihoaltistuksen osuudesta kokonaisaltistukseen ei esitetty arviota. Tutkimuksen heikkouksien perusteella EPA:n arviossa ei tutkimuksen tuloksia pidetä osoituksena siitä, että hengitysilman pitoisuutta 200 ppm pienemmillä 2-butanonipitoisuuksilla olisi yhteyttä pysyviin hermostovaikutuksiin.

Eläinkokeiden havainnot

Cavender *et al* altistivat rottia 2-butanonia sisältävälle hengitysilmalle 6 tuntia päivässä 5 päivänä viikossa 90 päivää (¹⁴). Ryhmien altistuspitoisuudet olivat 0, 1254, 2518 ja 5041 ppm. Tutkijat totesivat suurimmalle pitoisuudelle altistetuilla rotilla joukon vaikutuksia, joiden biologinen merkitys on epäselvää.

Cox *et al* tutkivat 2-butanolin vaikutusta lisääntymiserveytyteen (¹⁵). 2-Butanoli muuttuu elimistössä lähes täydellisesti 2-butanoniksi, joten tutkimuksen tuloksia voidaan käyttää 2-butanonin vaikutusten arviointiin. Nämä tutkijat annostivat rotille 0,3, 1 tai 3 % 2-butanolia juomavedessä. Vain suurimmalla juomaveden 2-butanoni-pitoisuudella oli haitallisia vaikutuksia. Suurinkaan pitoisuus ei vaikuttanut rottien kykyyn lisääntyä mutta aiheutti naarasrotille myrkkyyvaikutuksia, joihin liittyi jälkeläisten kehityshäiriöitä. Vedenkulutuksesta arvioiden 3 % pitoisuus juomavedessä aiheutti 4571 mg/kg päiväannoksen.

Schwetz *et al* altistivat rottia 7 tuntia päivässä raskauden 6 – 15 päivinä hengitysilmalle, jossa oli keskimäärin 1126 tai 2618 ppm 2-butanonia (¹⁶). Tutkimuksessa todettiin suuremman pitoisuuden aiheuttavan poikasille kehityshäiriöitä, joten LOAEL oli tässä tutkimuksessa kehityshäiriöille 2618 ppm ja NOAEL 1126 ppm.

Deacon *et al* yrittivät toistaa ja parannella Schwetz *et al* tutkimusta (¹⁷). He altistivat rottia 2-butanonia sisältävälle hengitysilmalle raskauden 6 – 15 päivinä 7 tuntia päivässä. Hengitysilman 2-butanonipitoisuudet olivat 412, 1002 ja 3005 ppm. Tutkijat havaitsivat emorotilla vähentyneitä painon lisääntymistä suurimman altistuksen ryhmässä. Vaikutus ei ollut suuri mutta tilastollisesti merkitsevä (p < 0,05, Fischerin täsmätesti). Sikiöillä oli suurimman altistuksen ryhmässä 6

tapauksessa 26 sikiöstä ylimääräisiä kylkiluita kun 26 sikiön verrokkiryhmässä oli 2 sikiöllä ylimääräisiä kylkiluita. Ero on tilastollisesti merkitsevä Fischerin täsmätestillä mitattuna. Tämän tutkimuksen LOAEL oli siten kummallekin vaikutukselle 3005 ppm ja NOAEL 1002 ppm.

Schwetz *et al* tutkivat 2-butanonin vaikutusta sikiöiden kehitykseen myös hiirillä (17). Tutkimuksessa todettiin emoon kohdistuvan myrkyvaikutuksen että sikiöiden kehityshäiriöiden LOAEL:ksi 7 tunnin päiväaltistuksessa raskauden 6 – 15 päivinä 3020 ppm ja NOAEL:ksi 1010 ppm.

Useissa tutkimuksissa on todettu 2-butanonin voimistavan n-heksaanin, 2-heksanonin ja 2,5-diketoheksaanin hermovaiikutuksia (18, 19, 20).

HTP-arvon perusteet

Butanonin HTP-arvo on asetettu vuonna 1993. HTP-arvo perusteena on Nelson *et al* havaitsema 2-butanonin lyhytaikaisessa altistuksessa aiheuttama lievä silmä- ja kurkkuär-sytys työpaikan ilman 2-butanonipitoisuuden ollessa 100 ppm .

SCOEL:in perustelumuiustiossa käsitellään Nelsonin *et al* havainto mutta sitä ei kelpuuteta viiteraja-arvon perusteluksi.

SCOEL perustelee pitkäaikaisen altistuksen viiteraja-arvosuositustaan lähtökohtana rotilla tehty hengitysaltistuskoe, jossa havaittiin suurimmalla pitoisuudella rottien kehon painon alenemista ja maksan painon kohoamista. Tutkimuksen NOAEL-arvoa 2500 ppm sekä epävarmuuskerrointa 10 ja pyöristämistä käyttäen SCOEL päättyy ehdottamaan viiteraja-arvoa 200 ppm pitkäaikaiselle altistukselle. SCOEL ei kerro perustelumuiustiossaan, miksi epävarmuuskerroin on juuri 10 tavanomaisen kertoimen arvon 100 sijasta. Perustelussa todetaan lisäksi, ettei hermostovaiikutuksia esiinny hengitysilman 2-butanonipitoisuuden ollessa 200 ppm neljän tunnin altistuksessa. Komissio on direktiivissään vahvistanut SCOEL:in suosituksen mukaisesti pitkäaikaisen altistuksen raja-arvoksi 200 ppm 2-butanonille.

SCOEL:in suositus lyhytaikaisen altistuksen raja-arvoksi on 300 ppm ja se on komission direktiivillä vahvistettu viiteraja-arvoksi. Tämä raja-arvo perustuu siihen, että neljän tunnin altistuksessa ilmalle, jossa oli 300 ppm tai enemmän 2-butanonia koe-henkilöillä ilmeni päänsärkyä, kurkun ärsytystä ja muita paikallisärsytykseen liittyviä oireita.

Jyrsijöillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että 2-butanoni aiheuttaa emoja raskauden aikana altistettaessa sikiön kehityshäiriöitä. Tutkimusten pienin LOAEL oli noin 2600 ppm. Käyttäen epävarmuuskerrointa 10 lajien välisen herkkyyserojen varalta ja epävarmuuskerrointa 10 lajin sisäisten herkkyyserojen varalta ja pyöristäen sovitulla tavalla alaspäin saadaan tästä HTP-arvoehdotukseksi 200 ppm pitkäaikaiselle altistukselle.

Mitran *et al* tutkimuksessa aiheutti hengitysilman 2-butanonipitoisuus 50 – 114 ppm hermostovaiikutuksia. Tutkimuksen puutteiden vuoksi sen tuloksiin suhtaudutaan SCOEL:in ja EPA:n arvioissa varauksellisesti. WHO:n arvioissa ei tutkimusta käsitellä. WHO:n julkaisu on vuodelta 1993 ja tutkimus vuodelta 1997.

2-Butanonin HTP-arvoa asetettaessa kriittinen vaikutus on ärsytysvaikutus. Ärsytysvaikutuksia

ilmenee todennäköisesti lyhytaikaisessakin altistuksessa työpaikan ilman 2-butanonipitoisuuden ylittäessä 100 ppm. Varmuudella 2-butanoni ärsyttää, kun sen pitoisuus on työpaikan ilmassa 300 ppm tai suurempi. Pitkäaikainen altistus 100 ppm 2-butanonia sisältävälle hengitysilmaille saattaa aiheuttaa hermostovaikutuksia. Pitoisuuksien ollessa suuria saattaa raskaana olevien naisten altistuminen hengitysteitse 2-butanonille aiheuttaa lapselle kehityshäiriöitä.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta ehdottaa, että lyhytaikaisen altistuksen HTP-arvo jätettäisiin sellensä eli arvoon 100 ppm 15 minuutin vertailuajalla. Pitkäaikaiselle altistukselle ei ehdoteta HTP-arvoa sillä mitään tietoa 100 ppm pienempien ilman 2-butanonipitoisuuksien haitallisista vaikutuksista pitkäaikaisellakaan altistuksella ei ole. Neuvottelukunta ehdottaa lisäksi, että 2-butanonin kohdalle otettaisiin iho-merkintä huomautus-sarakkeeseen osoittamaan aineen voivan imeytyä ihon läpi systeemisiä vaikutuksia aiheuttaen.

Hengitysilman sisältäessä sekä 2-butanolia että 2-butanonia on näiden tilavuusosuudet laskettava yhteen ja summaa verrattava 2-butanonin HTP-arvoon.

Työntekijöiden altistuessa 2-butanonialtistuksen yhteydessä muille liuottimille on 2-butanonin näiden muiden liuottimien hermovaiikutuksia voimistava vaikutus otettava huomioon.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työpaikan ilman raja-arvoja:

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika			Huomautus
		8 h	15 min	Hetkellinen	
		ppm	ppm	ppm	
Suomi	2002	-	100	--	
Ruotsi	2000	50	100	--	
Norja	2003	75	110	-	
Tanska	2002	50	100	-iho	
Hollanti	2000	200	-	-iho	
Saksa, MAK	2000	-	200	-iho	
Englanti, OES	2001	200	300	-iho	
Yhdysvallat, PEL	1971	200	-	-	
ACGIH	2000	200	300	-	
EU	2000	200	300	-	
Ehdotus, Suomi	2004	-	100	-iho	

Viitteet

1. World Health Organisation (1993) IPCS Environmental Health Criteria 143, Methyl Ethyl Ketone, World Health Organisation, Geneva, 1993.
2. Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (1999) Recommendation for 2-Butanone, SCOEL/SUM/5 final Rev.1 - June 1999.
3. U.S. EPA. (2003) Toxicological review of methyl ethyl ketone (CAS No. 78-93-3). September 2003. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. EPA 635/R-03/009.
4. Perbellini, L; Brugnone, F; Mozzo, P; et al. (1984) Methyl ethyl ketone exposure in industrial workers. Uptake and kinetics. *Int Arch Occup Environ Health* 54:73-81
5. Liira, J; Riihimäki, V; Pfäffli, P. (1988) Kinetics of methyl ethyl ketone in man: absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 60(3):195-200.
6. Liira, J; Riihimäki, V; Engström, K. (1990) Effects of ethanol on kinetics of inhaled methyl ethyl ketone in man. *Br J Indust Med* 47:325-330.
7. Wurster, DE; Munies, R. (1965) Factors influencing percutaneous absorption II: absorption of methyl ethyl ketone. *J Pharm Sci* 54:554-6.
8. Munies, R; Wurster, DE. (1965) Investigation of some factors influencing percutaneous absorption—III. Absorption of methyl ethyl ketone. *J Pharm Sci* 54:1281-4.
9. JRB Associates, Inc. (1980) Support document, Chapter IV. Health effects of methyl ethyl ketone. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency, 58 pp. Contract No. 68-01-4839, Task No. 11, Project No. 2-800-08-107-04. As cited in WHO, 1993.
10. Elkins, HB. (1951) *The chemistry of industrial toxicology* (second edition), John Wiley and Sons, New York, p 118.
11. Nelson, KW; Ege, JF; Ross, M; Woodman, LE; Silverman, L. (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg & Tox* 25, 282-5.
12. Mitran E, Callender T, Orha B, Dragnea P, Botezatu G. (1997) Neurotoxicity associated with occupational exposure to acetone, methyl ethyl ketone, and cyclohexane, *Environ Res*, 73(1-2): 181-188.
13. Mitran, E. (2000) Reply. *Environ Res* 82(2):184-5
14. Cavender, FL; Casey, HW; H Salem; et al. (1983) A 90-day vapor inhalation toxicity study of methyl ethyl ketone. *Fundam Appl Toxicol* 3(4):264-70. (The data are the same as *Toxigenics*, 1981.)
15. Cox, GE; Bailey, DE; Morgareidge, K. (1975) Toxicity studies in rats with 2-butanol including growth, reproduction and teratologic observations. Food and Drug Research Laboratories, Inc. Waverly, NY. Report No. 91MR R 1673.
16. Schwetz, BA; Leong, BKJ; Gehring, PJ. (1974) Embryo- and fetotoxicity of inhaled

carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 28:452-64.

17. Deacon, MM; Pilny, MD; John, JA; et al. (1981) Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 59:620-2.

18. Schwetz, BA; Mast, TJ; Weigel, RJ; et al. (1991) Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in mice. *Fundam Appl Toxicol* 16:742-8.

19. Saida, K; Mendell, JR; Weiss, HS. (1976) Peripheral nerve changes induced by methyl n-butyl ketone and potentiation by methyl ethyl ketone. *J Neuropath Exp Neurol* 35 (3):205-25.

20. Altenkirch, H; Stoltenburg, G; Wagner, HM. (1978) Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl-ethyl-ketone (MEK). *J Neurol* 219:159-170.

21. Takeuchi, Y; Ono, Y; Hisanaga, N; et al. (1983) An experimental study of the combined effects of n-hexane and methyl ethyl ketone. *Br J Ind Med* 40:199-203.