

24.3.2014

1 (11)

But-2-yyni-1,4-dioli

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	110-65-6
<i>Indeksi No:</i>	603-076-00-9
<i>EINECS No:</i>	203-788-6
<i>Kaava:</i>	HO-CH ₂ -C≡C-CH ₂ -OH
<i>Synonyymit:</i>	1,4-butyynidioli 1,4-dihydroksi-2-butyyni 2-butyyni-1,4-dioli 2-butyynidioli butyynidioli butindiol
<i>Molekyylipaino:</i>	86,09
<i>Sulamispiste:</i>	50 - 58 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	238 °C, nopea hajoaminen > 200 °C:ssa (1013hPa)
<i>Tiheys:</i>	1,05 - 1,17 g/cm ³ (20 °C)
<i>Muuntokerroin:</i>	1 ppm = 3,58 mg/m ³ (20 °C, 101 kPa) 1 mg/m ³ = 0,279 ppm
<i>Leimahduspiste:</i>	152 °C
<i>Höyrynpaine:</i>	0,0017 hPa (20 °C)
<i>Hajukynnys:</i>	200 mg/L (NTP 1997)

But-2-yyni-1,4-dioli (butyynidioli) on huoneenlämmössä keltainen suomuinen kiinteä aine (20 °C). Se liukenee hyvin mm. veteen (750 g/l, 20 °C:ssa), alkoholeihin ja asetoniin. Se on niukkaliukoinen mm. alifaattisiin ja aromaattisiin hiilivetyihin. (BG-Chemie 2005, ECB 2005, Gräfje ym. 2000, SCOEL 2011)

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Skin Corr. 1B, Acute Tox. 3 *, Acute Tox. 4 *, STOT RE 2 *, Skin Sens. 1.
CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H314, H331, H301, H312, H373 **, H317.
Direktiivin 67/548/ETY mukaisen merkinnät:

Varoitusmerkit: C, T
R-lauseet: 21-23/25-34-43-48/22

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta <http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

(EY 2008)

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Butyynidiolia käytetään välituotteena butaani- ja buteenidiolin valmistuksessa. Se toimii välituotteena myös mm. hyönteismyrkkujen, kasvintorjunta-aineiden, lääkeaineiden, muovien, palonsuoja-aineiden ja polyolien valmistuksessa. Lisäksi sitä käytetään lisäaineena galvanointikylvyissä, desinfiointi- ja puhdistusaineissa sekä korroosionestoaineissa. (BG-Chemie 2005, ECB 2005, SCOEL 2011)

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin mukaan butyynidiolin valmistus Suomessa v. 2012 oli 0,800 tonnia ja käyttö oli 0,251 tonnia. But-2-yyini-1,4-diolia sisältäviä tuotteita oli rekisterissä v. 2012 yhteensä 18 kpl käyttötarkoituksilla pintakäsittelyaineet (10), puhdistus- ja pesuaineet (2), sähköiset galvanointiaineet (3), kiinnittymisen estoaineet (1), pinta-aktiiviset aineet (1) ja korroosionestäjät (1).

Työterveyslaitoksen altistumismittausrekisterissä ei ole butyynidiolista tehtyjä työhygieenisiiä ilmapitoisuusmittauksia. (TTL 2013)

Ulkomailla butyynidiolin valmistajan tekemissä ilmapitoisuusmittauksissa vuonna 1995 kemikaalin ilmapitoisuus oli 0,04–1,1 mg/m³, keskiarvo 0,3 mg/m³ (n=6, kokonaispöly). Jatkotutkimuksissa samana vuonna työilman mittaustulokset jäivät alle 0,035 mg/m³ (n=4, kokonaispöly). Työpaikalla tehtyjen teknisten toimenpiteiden jälkeen suoritetuissa mittauksissa vuonna 1998 korkein 8 tunnin keskiarvotettu pitoisuus oli 0,02 mg/m³. (ECB 2005)

Butyynidiolin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) annettu 0,02 mg/m³. Arvo perustuu hengitysteitse altistuttaessa toistuvan altistumisen aiheuttamiin paikallisiin ja systeemisiin vaikutuksiin. Akuutin altistumisen DNEL-arvoksi on määritetty 2 mg/m³ (paikalliset ja systeemiset vaikutukset). Kriittiseksi vaikutukseksi on tunnistettu hengityselinten ärsytys. Työntekijöille on lisäksi annettu ihoaltistumisen DNEL 0,01 mg/kg/päivä toistuvassa altistumisessa ja 4 mg/kg/päivä akuutissa altistumisessa. (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Aineenvaihdunta

Butyynidiolin aineenvaihdunnasta ihmisessä ei ole tietoa (SCOEL 2011).

Butyynidiolin imeytymisestä koe-eläinten elimistöön hengitysteitse altistuttaessa ei ole kvantitatiivista tietoa. Rotilla elimistöön imeytyi vähintään 80 % butyynidiolista, jota annettiin suun kautta 50 mg/kg annoksena (SCOEL 2011). Elimistöön imeytyneestä annoksesta noin 54 % erittyi virtsaan, 20 % ulosteisiin ja 5–9 % uloshengitysilmaan hiilidioksidina. Butyynidiolin vesiliuoksesta (0,3 tai 30 % liuos) imeytyi ihon kautta

elimistöön alle 10 %. Ihon kautta imeytyneestä butyynidiolista noin 20 % erittyi virtsaan, 10 % uloshengitysilmaan hiilidioksidina, 9 % ulosteisiin ja 1 % uloshengitykseen haihtuvina orgaanisina yhdisteinä. Erittyminen tapahtui 72 tunnin sisällä annostelusta. Suonensisäisesti butyynidiolia rotille ja hiirille annettaessa (0,5 mg/kg) 70–84 % annoksesta poistui 24 tunnin kuluessa. Yhdisteen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) veressä oli < 30 min. ja noin 1 % annoksesta havaittiin veressä 4 tunnin kuluttua annostelusta. Suuremmalla suonensisäisellä annostuksella butyynidiolia (5 mg/kg) erittyi rotilla 59–63 % annoksesta sapan kautta 4 – 24 tunnin kuluessa.

Butyynidiolin metabolian arvioidaan käynnistyvän maksan alkoholidehydrogenaasin katalysoimassa entsyymaattisessa aktivoitumisessa reaktiiviseksi aldehydiksi. CYP450-entsyymien välittämää oksidatiivista metaboliaa ei voi myöskään poissulkea aldehydin synnyssä. Välituotteena syntyvä aldehydi liittyy elimistössä glutationiin ja siitä arvioidaan syntyvän lopullisia aineenvaihduntatuotteita kahta reaktiotietä pitkin. Butyynidiolin aineenvaihdunnan reaktiiviset välituotteet ovat koe-eläimillä todennäköisesti sen myrkyllisten vaikutusten aiheuttajia (Taberner ja Pearce 1974). Rottien sapessa lopullisina aineenvaihduntatuotteina on todettu 4,4-bis(S-glutationyyli)-2-hydroksitetrahydrofuraania ja 3-(S-glutationyyli)-2(5H)-furanonia. (BG-Chemie 2005, DFG 2006, ECB 2005, SCOEL 2011)

Terveysvaikutukset

Butyynidioli aiheuttaa hengitysteiden, ihon ja silmien ärsytystä. Lisäksi sen on todettu aiheuttavan ihmisillä satunnaisesti ihon herkistymistä ja kosketusallergiaa. (SCOEL 2011)

Ihmisiä koskevat tiedot

Ihovaikutukset

Saksalaisissa tutkimusraporteissa vv. 1955–1962 mainitaan neljä tapausta 902 työntekijän joukosta, joissa butyynidioli on aiheuttanut allergista kosketusihottumaa. Lapputesteissä ei kuitenkaan saatu vahvistusta allergisille reaktioille (Goldmann 1963a, 1963b). Venäläisen raportin mukaan suora ihokosketus butyynidiolin kanssa on aiheuttanut työntekijöillä ihotulehduksia, joiden voimakkuuteen vaikutti kosketuksen kesto ja henkilökohtainen alttius (Stasenkova ja Kochetkova 1965).

Useita vuosia työpaikan galvanointiosastolla työskennelleen miestyöntekijän käsiin syntyi syyhyävä ihottuma hänen käsitellessään mm. liuottimia, maaleja, pinta-aktiivisia aineita, hartseja ja nikkelikylpyjen butyynidiolilisäaineita. Työntekijän herkistymistä tutkittiin lapputesteillä 47 altistumista aiheuttaneelle yhdisteelle. Butyynidioli 2 % -vesiliuoksena oli ainoa yhdiste, joka sai aikaan positiivisen tuloksen 48 tunnin kuluessa. Vaikutus voimistui kolmannen vuorokauden jälkeen. Muilla butyynidiolia käsitelleillä työntekijöillä (n=50) ei havaittu sen aiheuttamaa kosketusihottumaa. (Malten 1980)

Tanskalaisen tapausraportin mukaan naissiiwoojan kasvoihin, käsiin ja käsivarsiin kehittyi punoittava ihottuma hänen käsiteltyään uutta puhdistusainetta muutaman kuukauden ajan. Puhdistusaine sisälsi butyynidiolia 0,7 %. Ihottuma syntyi noin 12 tuntia aineen käsittelyn jälkeen ja laantui käytön loputtua. Tuotteen eri komponenttien ihovaikeus tutkittiin lapputesteillä. Vahvan positiivisen reaktion työntekijän iholla aiheutti vain butyynidioli 0,01 % vesiliuoksena. Koehenkilöillä (n=55) suoritettut testit samalla

ja jopa 10-kertaisella butyynidiolipitoisuudella tuottivat negatiivisen tuloksen. (Baadsgaard ja Jørgensen 1985)

Kymmenellä saksalaisen yhtiön työntekijällä epäiltiin butyynidiolille altistumisesta johtuvaa kosketusihottumaa vuosina 1989–2000. Kuuden työntekijän herkistyminen butyynidiolille arvioitiin lapputesteillä, jossa käytettiin butyynidiolin 0,5 % vesiliuosta. Kokeet osoittivat kaikkien kuuden työntekijöiden ihon herkistymisen butyynidiolille. (BASF 2001)

Galvaanisten nikkelikylpyjen parissa työskennellyt työntekijä tuli pahoinvoivaksi, kainaloiden imusolmukkeet turposivat ja hänen käsivarsiinsa levisi syyhyävä ihottuma prosessissa käytettävien liuosten käsittelyn jälkeen. Ihottuma-alue laajeni muutaman päivän ajan. Asianmukaisen hoidon jälkeen ihottuma ja oireet poistuivat 10 päivän kuluessa. Työntekijän käyttämät työhansikkaat olivat kontaminoituneet butyynidiolia sisältävästä rasvanpoistoaineesta. Lapputestit osoittivat vahvan positiivisen reaktion butyynidiolin 1 %:lle vesiliuokselle. (Blaschke ym. 2001)

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Butyynidiolin aiheuttamia genotoksisia, karsinogeenisia tai lisääntymistoksisia vaikutuksia ihmisillä ei ole tiedossa (ECB 2005, SCOEL 2011).

Eläinkokeiden havainnot

Akuutista butyynidiolille altistumisesta aiheutuvia myrkytysoireita ovat mm. apatia, tasapainohäiriöt, lihasten kouristelu, vapina, hengästyminen, sydämen harvalyöntisyys ja ripuli. Patologisissa tutkimuksissa havaittuja terveyshaittoja ovat mm. verenvuoto keuhkoissa, keuhkopöhö, verentungos ja verenvuoto sisäelimeissä, maksan rasvoittuminen ja munuaisten rappeuma (nefroosi). (BG-Chemie 2005, SCOEL 2011)

Akuutissa hengitystiealtistumisessa butyynidiolin aerosolille LC₅₀-pitoisuus rotalla neljän tunnin altistumisessa oli 690 mg/m³ (0,69 mg/l) (BASF 1996). Toisessa tutkimuksessa hiirillä ja rotilla hengitystiealtistumisen LC₅₀-pitoisuus kahden tunnin butyynidiolialtistumisessa oli 150–280 mg/m³ (BG-Chemie 2005, Stasenkova ja Kochetkova 1965). Suun kautta annetun butyynidiolin LD₅₀-arvoksi hiirillä ja rotilla on määritetty noin 100 mg/kg (BG-Chemie 2005, Stasenkova ja Kochetkova 1965). Uudemmassa tutkimuksessa suun kautta annetun butyynidiolin LD₅₀-arvoksi rotilla on saatu 132 mg/kg (uros) ja 176 mg/kg (naaras). Rotan iholla butyynidiolin akuutti myrkyllisyys 40 % vesiliuoksena oli suurempi kuin puhtaana kemikaalina (Jedrychowski ym. 1992a). Urosrottien ihoaltistumisen LD₅₀-arvoksi on arvioitu 424 mg/kg ja naarasrotilla 983–1240 mg/kg (butyynidioli fysiologisessa suolaliuoksessa) (Hoechst 1988, 1990).

Ärsytysvaikutukset

Lyhytkestoisessa tutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 25, 100 tai 300 mg/m³-pitoisuudelle butyynidiolin aerosolia (6 tuntia/pv) viiden päivän ajan. Kaikilla butyynidiolille altistuneilla rotilla todettiin maksan toiminnan häiriintymistä (virtsan urobilinoogeenipitoisuuden lisääntymistä) ja ylähengitysteiden ärsytystä (mm. kurkunpään tulehtumista). Terveyshaitat lisääntyivät pitoisuudessa 100 mg/m³, jolloin havaittiin mm. nenäontelossa epiteelisolukon tulehduksellisia muutoksia sekä kudosuutoksia kurkunpään solukossa (hyperplasia, metaplasia). Korkeimmassa altistuspitoisuudessa

rottien paino aleni, niiden maksassa ilmeni sekä toiminnallisia (lisääntyneitä GGT-aktiivisuutta, kohonnutta seerumin bilirubiini- ja kolesterolitasoa) että anatomisia muutoksia (dystrofiaa, solukuolemaa) ja lisäksi muutamia rottia menehtyi. Tutkimuksen matalin haitallinen pitoisuus (LOAEC) oli 25 mg/m³. (BASF 1997)

Jatkotutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 0,5, 5 tai 25 mg/m³ pitoisuudelle butyynidiolin aerosolia (6 tuntia/pv, 5 pv/viikko) kahden tai neljän viikon ajan. Rotilla ei havaittu systeemisiä haittavaikutuksia millään pitoisuustasolla, joten systeemisen toksisuuden matalin haitaton pitoisuus (NOAEC) oli 25 mg/m³. Ärsytys- ja tulehdusvaikutuksia ylähengitysteissä ilmaantui butyynidiolin ilmapitoisuudessa 5 mg/m³ (LOAEC). Tutkimuksen NOAEC hengityselinvaikutuksille oli 0,5 mg/m³. (BASF 1998)

Hiirillä on havaittu merkittävää silmien ja hengityselinten ärsytystä butyynidiolin ilmapitoisuudessa 90–120 mg/m³ toistuvassa altistumisessa (2 tuntia/pv, 6 pv/viikko, 1 kuukausi) (Stasenkova ja Kochetkova 1965).

Ihovaikutukset

Kanien iholla butyynidioli ei ole aiheuttanut ärsytystä alle 20 % vesiliuoksena. Ihoärsytystä se on aiheuttanut pääasiassa yli 30 % vesiliuoksena ja sen syövyttävyysovaikutus kasvaa 30–50 % pitoisuudesta lähtien (BG-Chemie 2005, ECB 2005, SCOEL 2011). CLP-asetuksen luokituksen mukaan butyynidioli on ihoa ärsyttävä 25–50 % pitoisuudessa ja ihoa syövyttävä \geq 50 % pitoisuudessa.

Butyynidiolin kyky aiheuttaa kosketusallergiaa on arvioitu osana 30 asiantuntijan tekemää 244 kemikaalin allergeenisuusluokittelua (Schlede ym. 2003). Ihmisiä ja koe-eläimiä koskevan tutkimustiedon valossa butyynidioli asetettiin kolmiportaisessa luokittelussa keskimmäiseen ryhmään, B. Raportin mukaan tämän ryhmän kemikaalit ovat osoittautuneet kosketusallergiaa aiheuttaviksi, aiheuttaen ihmisillä satunnaisesti (< 1 % potilaista) kosketusallergiaa, mutta osoittavat selkeästi kosketusallergiaa aiheuttavia ominaisuuksia ottaen huomioon olemassa olevat positiiviset tulokset eläinkokeista.

Muut vaikutukset

Suun kautta annostellun butyynidiolin toksisuutta tutkittiin annostelemalla sitä rotille 0, 5, 10 tai 20 mg/kg/päivä viitenä peräkkäisenä päivänä. Seerumin kolesterolitason nousua havaittiin suurimmalla annoksella. Tutkimuksessa butyynidiolin matalin haitaton annos (NOAEL) oli 10 mg/kg/päivä. (BASF 1992)

Kaksi viikkoa (14 pv) kestäneessä kokeessa rottia altistettiin butyynidiolille annostelemalla suun kautta 0, 1, 10 tai 100 mg/kg/päivä. Korkeimmalla altistumistasolla todettiin mm. kehon painon alenemista, maksan painon kasvua ja seerumin kolesterolitason kasvua. Tutkimuksen NOAEL oli 10 mg/kg/päivä. (Komsta ym. 1989)

Neljä viikkoa (28 pv) kestäneessä altistuskokeessa rotille annosteltiin butyynidiolia vesiliuoksessa suun kautta 0, 1, 10 tai 50 mg/kg/päivä. Suurimmalle päivittäisannokselle altistuneiden rottien kuolleisuus kasvoi ja sekä munuaisten että maksan paino lisääntyi. Veriarvoissa todettiin myös merkittävää huonontumista. Vähäisempiä muutoksia mm. maksassa, munuaisissa ja pernassa havaittiin myös annostasolla 10 mg/kg/päivä. Täten

tutkimuksen matalin haitallinen annostasoa (LOAEL) oli 10 mg/kg/päivä ja NOAEL oli 1 mg/kg/päivä. (BG-Chemie 2005, ECB 2005, Jedrychowski ym. 1992b)

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa rottia altistettiin suun kautta butyynidioliannoksille 0, 0,04, 0,2 tai 2 mg/kg/päivä 6 kuukauden ajan. Korkeimmalle annostasolle altistuneilla rotilla havaittiin ehdollisten refleksien hidastumista sekä muutoksia elimistön koliinies-teraasi-, sulfhydryylientsyymi- ja transaminaasiaktiivisuuksissa. Aivojen hermosolu- kossa ja maksassa havaittiin myös muutoksia (Knyshova 1968). Tutkimuksen rapor- tointi on arvioitu puutteelliseksi (SCOEL 2011).

Genotoksisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus

Butyynidioli ei ole osoittautunut mutageeniseksi in vitro-kokeissa bakteerisoluissa (Amesin testi) tai nisäkässoluissa (kromosomipoikkeavuustesti). Hiirillä tehdyssä in vivo-kokeessa vatsaonteloon injektoitu butyynidioliannos 17,5, 35 tai 70 mg/kg ei indusoinut mikrotumien syntyä luuytimessä. (BG-Chemie 2005, ECB 2005, SCOEL 2011)

Riittävän kattavia butyynidiolin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole saatavilla. Hiirillä tehdyssä ihoaltistuskokeessa butyynidiolin ei todettu synnyttävän kasvaimia. Kokeen keston (19 viikkoa) katsotaan olevan liian lyhyt riittävien johtopäätösten tekemiseen. (BG-Chemie 2005, SCOEL 2011)

Lisääntymistoksisuutta tutkittaessa rottia altistettiin juomaveden kautta butyynidiolipi- toisuudelle 0, 10, 80 tai 500 ppm (annoksina noin 0, 1, 7,6 ja 40 mg/kg/päivä) ennen raskautta, raskausaikana ja imetysaikana. Emoilla havaittiin ensimmäiset tilastollisesti merkittävät viitteet toksisuudesta annostasolla 7,6 mg/kg/päivä (veden juonnin vähene- minen sekä maksan ja munuaisten painon kasvaminen). Jälkeläisillä ilmeni merkittävää ruumiin ja elinten (aivot, kateenkorva, perna) painon alenemista annostasolla 40 mg/kg/päivä. LOAEL systeemisel- le toksisuudelle oli täten 7,6 mg/kg/päivä ja NOAEL 1 mg/kg/päivä. Kehitystoksisuudelle LOAEL oli 40 mg/kg/päivä ja NOAEL oli 7,6 mg/kg/päivä. Vaikutuksia lisääntymiseen ei todettu, joten hedelmällisyysvaikutusten NOAEL oli 40 mg/kg/päivä. (BASF 1999)

Kehitystoksisuustutkimuksessa rotille annosteltiin butyynidiolia suun kautta 0, 10, 40 tai 80 mg/kg/päivä päivittäin 6.–15. raskauspäivänä. Emoilla todettiin haittavaikutuksia (ruoan kulutuksen ja painon väheneminen, kuolema, kliiniset merkit) annostasolla 80 mg/kg/päivä. Kehityshäiriöiden ilmaantuvuus sikiöillä kasvoi hieman kontroleihin ver- rattuna annoksella 80 mg/kg/päivä. Tutkijoiden mukaan NOAEL emojen toksisuudelle ja jälkeläisten kehitykselle oli 40 mg/kg/päivä. (Hellwig ym. 1997)

Butyynidiolin riskinarviointia

SCOEL:in arvion mukaan butyynidiolin aiheuttama kriittinen terveyshaitta on hengi- tysteiden ärsytys, jolle on eläinkokeissa määritetty LOAEC 5 mg/m³ ja NOAEC 0,5 mg/m³. Systeemisel- le toksisuudelle on todettu eläinkokeissa NOAEL 1 mg/kg/päivä, joka muunnettuna vastaavaan 8 tunnin hengitysilman pitoisuuteen on 7 mg/m³ (lasket- tuna 70 kg ruumiinpainolla, 10 m³ hengitystilavuudella ja olettaen 100 % imeytymistä).

Systeemisiä vaikutuksia on täten odotettavissa vasta pitoisuuksissa, jotka ovat hengityselinten ärsytystä aiheuttavia pitoisuuksia korkeampia. Koska kriittisenä vaikutuksena on paikallinen hengitystieärsytys, SCOEL arvioi ettei lajien välistä muutoskerrointa tai epävarmuuskerrointa tarvita, ja päätyi näin ollen suosittelemaan pitoisuutta $0,5 \text{ mg/m}^3$ työhygieeniseksi raja-arvoksi (8 h). (SCOEL 2011).

Saksan DFG on arvioinut butyynidiolin kriittiseksi vaikutukseksi ylähengitysteiden ärsytysvaikutukset. MAK-arvo (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration; 8 h) $0,1 \text{ ppm}$ ($0,36 \text{ mg/m}^3$) on asetettu eläinkokeissa määritetyn NOAEC-pitoisuuden $0,5 \text{ mg/m}^3$ pohjalta käyttäen apuna benchmark dose-laskentamallia (laskettuna annos-vasteella 5 %, BMD5). Lopullinen arvo ($0,1 \text{ ppm}$) on asetettu ”preferred value approach” –periaatteella. (DFG 2012, 2013)

Puolalaisessa tutkimusraportissa butyynidiolille on arvioitu laskennallisesti sekä DNEL hengitystiealtistumiselle (DNEL_{inh}) että MAC (suurin sallittu ilmapitoisuus) käyttäen hyväksi koe-eläinten hengitystiealtistus- ja annos-vaste-tutkimusten tuloksia. Parhaaksi DNEL-arvon määrittämisen lähtökohdaksi arvioitiin 4 viikon pituinen hengitystiealtistuskoe, jossa rotilla paikallisille vaikutuksille todettu NOAEC-pitoisuus oli $0,5 \text{ mg/m}^3$. Tältä pohjalta DNEL_{inh} -arvoksi määritettiin $0,10 \text{ mg/m}^3$ ja MAC-arvoksi $0,25 \text{ mg/m}^3$. Arvojen poikkeama toisistaan johtuu erilaisista laskennallisista parametreista. (Kupczewska-Dobecka ja Swiercz 2009)

Jatkuvan pitkäaikaisen altistumisen aiheuttamien vaikutusten arviointi on puutteellista sillä ihmisiä koskevaa tietoa ei ole saatavissa. Myöskään pitkäkestoisia koe-eläintutkimuksia hengitysteitse altistumisesta ei ole saatavissa ja pitkäaikaista altistumista selvittäneissä annos-vaste-tutkimuksissa on puutteita.

HTP-arvon perusteet

But-2-yyni-1,4-diolin (butyynidiolin) työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisenä on sen eläinkokeissa todettu hengitysteiden ärsytys.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että but-2-yyni-1,4-diolin haittoja voidaan vähentää asettamalla sen HTP-arvoksi $0,5 \text{ mg/m}^3$ (0,14 ppm).

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika				Huomautus
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2014	-	-	-	-	
Ruotsi	2013	-	-	-	-	
Tanska	2013	-	-	-	-	
Iso-Britannia	2013	-	-	-	-	
Puola	2013	-	0,25	-	0,5	
Ranska	2013	-	-	-	-	
Saksa (AGS)	2013	0,1	0,36	0,1	0,36	hengittävä aerosoli ja höyry
Saksa (DFG)	2013	0,1	0,36	0,1	0,36	hengittävä jae ja höyry H (iho), Sh (ihoherkistävä)
Sveitsi	2013	0,1	0,36	0,1	0,36	
EU (SCOEL)	2013	-	0,5	-	-	
Japani	2013	-	-	-	-	
USA (ACGIH)	2013	-	-	-	-	
USA (NI-OSH)	2013	-	-	-	-	
Ehdotus, Suomi	2016	0,14	0,5	-	-	

Viitteet

- ACGIH, The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2013): 2012 TLVs® and BEIs® with 7th Edition Documentation, CD-ROM, Publication #0113CD. Cincinnati, USA.
- Baadsgaard, O., Jørgensen, J. (1985): Contact dermatitis to Butin-2-diol 1,4. *Contact Dermatitis* 13(1), 34-44.
- BASF, AG (1992): Test study of the oral toxicity of 2-butyne-1,4-diol (2-Butin-1,4-diol) in rats – 5 administration by gavage in Aqua bidest., BG No. 117 Unpublished Report No. 11C0338/91040 on behalf of BG-Chemie. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECB 2005, SCOEL 2011.
- BASF, AG Abteilung Toxikologie (1996): Butindiol - acute inhalation toxicity study in Wistar rats, 4-hour liquid aerosol exposure to aqueous solutions, BG Nr. 117. Unpublished report, Project No. 13I0226/957016 (on behalf of BG Chemie). Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECB 2005.
- BASF, AG (1997): Butindiol - Subacute inhalation toxicity and neurotoxicity study in Wistar rats 5-day liquid aerosol exposure. Project No. 30I0226/95075 (on behalf of BG Chemie, Heidelberg, Germany), 1997. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECB 2005, SCOEL 2011. .
- BASF, AG (1998): Butindiol - Subacute inhalation toxicity and neurotoxicity study in Wistar rats 28-day liquid aerosol exposure. Project No. 40I0226/95108 (on behalf of BG Chemie, Heidelberg, Germany), 1998. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECB 2005, SCOEL 2011.
- BASF, AG Toxikologie (1999): Butindiol – extended one-generation reproduction toxicity study in Wistar rats, continuous administration in the drinking water. Unpublished Report, Project No. 76R0226/95119. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECB 2005, SCOEL 2011.
- BASF, Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz (2001): Butindiol (CAS-Nr.: 110-65-6) - Allergene Wirkung - Erfahrungen beim Menschen schriftliche Mitteilung an die BG Chemie vom 26.04.2001 (BASF AG). Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECB 2005.
- BG-Chemie, Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (2005): Toxicological evaluation 2-Butyne-1,4-diol, No. 117, 06/2005. Heidelberg, Germany.
http://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL_Praevention/Fachwissen/Gefahrstoffe/TOXIKOLOGISCHE_BEWERTUNGEN/Bewertungen/ToxBew117-E.pdf
- Blaschke, V., Reinecke, S., Fuchs, T. (2001): Allergic contact dermatitis from 2-butin-1,4-diol. *Allergy* 56(3), 264-265.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2006): 2-Butin-1,4-diol (Butindiol) [MAK Value Documentation in German language, 2006].
<http://dx.doi.org/10.1002/3527600418.mb11065d0040>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2012): 2-Butin-1,4-diol (Butindiol) [MAK Value Documentation in German language, 2012]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb11065d0052/pdf>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013): List of MAK and BAT Values 2013. Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. 1-XXIV.
<http://dx.doi.org/10.1002/9783527675128.oth1>
- ECB, European Chemicals Bureau (2005): European Union Risk Assessment Report: But-2-yne-1,4-diol. European Commission - Joint Research Centre. <http://echa.europa.eu/documents/10162/49324502-03ba-4005-8800-b2bebf924d2d>
- ECHA, European Chemicals Agency (2012): Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.
http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf
- EY, Euroopan yhteisö (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1278/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liitteet III, VI. .
- Goldmann, P., (1963a): Betriebsbedingte Hauterkrankungen in der chemischen Industrie. *Z. Haut Geschlechtskr.*, 34, 355 - 368. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, DFG 2006
- Goldmann, P., (1963b): Betriebsbedingte Hauterkrankungen in der chemischen Industrie. *Z. Haut Geschlechtskr.*, 35, 14 - 30. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, DFG 2006.
- Gräffe, H., Körnig, W., Weitz, H.-M., Reiß, W., Steffan, G., Diehl, H., Bosche, H., Schneider, K., Kieczka, H. (2000): Butanediols, Butenediol, and Butynediol. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Hellwig, J., Beth, M., Klimisch, H.-J. (1997): Developmental toxicity of 2-butin-1,4-diol following oral administration to the rat. *Toxicology Letters* 92(3), 221-230.

- Hoechst, AG (1988): Butindiol - Prufung der akuten dermalen Toxizität an der Wistar-Ratte. unpublished report Nr. 88.1399. Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECG 2005.
- Hoechst, AG (1990): Butindiol - Prufung der akuten dermalen Toxizität an der Wistar-Ratte. unpublished report Nr. 90.0576. Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECG 2005.
- IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherungen (2013): GESTIS-International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs). . http://limitvalue.ifa.dguv.de/Webform_gw.aspx
- Jedrychowski, R.A., Czajkowska, T., Stetkiewicz, J., Stetkiewicz, I. (1992a): Acute toxicity of 2-butyne-1,4-diol in laboratory animals. *Journal of Applied Toxicology* 12(2), 113-115.
- Jedrychowski, R.A., Czajkowska, T., Gorny, R., Stetkiewicz, J., Stetkiewicz, I. (1992b): Subacute oral toxicity of 2-butyne-1,4-diol in rats. *Journal of Applied Toxicology* 12(2), 117-122.
- Knysheva, S.P., (1968): Biological effect and hygienic significance of 1,4-butyne-1,4-diol and 1,4-butanediol. *Hygiene and Sanitation*, 33, 1968, 41-47. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECB 2005, SCOEL 2011. .
- Komsta, E., Secours, V.E., Chu, I., Valli, V.E., Morris, R., Harrison, J., Baranowski, E., Villeneuve, D.C. (1989): Short-term toxicity of nine industrial chemicals. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 43(1), 87-94.
- Kupczewska-Dobecka, M., Swiercz, R. (2009): Setting limit values for chemical substances in the workplace: DNEL(INH) setting according to REACH principles following the example of 2-butyne-1,4-diol. *Med Pr.* 2009;60(5):347-57. Review. Article in Polish. .
- Malten, K.E. (1980): But-2-yne-1,4 diol, primary gloss improver and contact sensitizer in a nickel plating bath. *Contact Dermatitis* 6(4), 286-286. Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, ECB 2005.
- NTP, National Toxicology Program (1997): Toxicology of 2-Butyne-1,4-diol. Review of Literature.
- Schlede, E., Aberer, W., Fuchs, T., Gerner, I., Lessmann, H., Maurer, T., Rossbacher, R., Stropp, G., Wagner, E., Kayser, D. (2003): Chemical substances and contact allergy—244 substances ranked according to allergenic potency. *Toxicology* 193(3), 219-259.
- SCOEL, The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2011): Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for but-2-yne-1,4-diol. SCOEL/SUM/159. March 2011. European Commission.
- Stasenkova, K.P., Kochetkova, T.A., (1965): Toxikologie von 1,4-Butindiol (German translation of the Russian). *Toksikol. Novykh. Prom. Khim. Veshchestv.*, 7, 13 - 27 (1965). See also: Toxicology of 1,4-butyne-1,4-diol. *Chem. Abstr.*, 63, 8946 - 8947 (1965). Siteerattu dokumenteissa: BG-Chemie 2005, DFG 2006.
- STM, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö (2012): HTP-arvot 2012. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet. Helsinki <http://www.stm.fi/julkaisut/nayta/-/julkaisu/1796805>
- Taberner, P.V., Pearce, M.J. (1974): Hypothermic and toxic actions of 2-butyne-1, 4-diol and other related diols in the rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 26(8), 597-604.
- TTL, Työterveyslaitos (2013): Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri, Työterveyslaitos, Helsinki. http://www.ttl.fi/fi/rekisterit/tyohygieenisten_altistumismittausten_rekisteri/Sivut/default.aspx