

7.2.2009

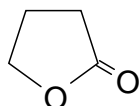
1 (7)

## $\gamma$ -Butyrolaktoni (GBL)

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

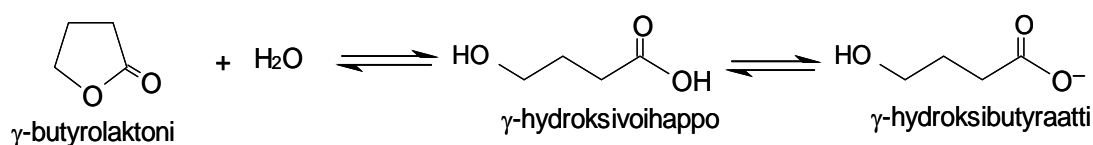
CAS No: 96-48-0  
EEC No:  
EINECS No: 202-509-5  
Kaava:



Synonyymit: voihappolaktoni  
1,2-butanolidi, 1,4-butanolidi  
4-butyrolaktoni  
1,4-laktoni  
dihydro-2-furanoni

Molekyylipaino: 86,1  
Sulamispiste: -44°C  
Kiehumispiste: 206 °C  
Tiheys: 1,1286 kg/ m<sup>3</sup>  
Muuntokerroin: 1 ppm = 3,57 mg/m<sup>3</sup>  
1 mg/m<sup>3</sup> = 0,28 ppm  
Höyrynpaine: 0,15 kPa (20°C)

$\gamma$ -Butyrolaktoni (GBL) on huoneenlämmössä heikonhajuinen, öljymäinen neste.  $\gamma$ -Butyrolaktoni (GBL) hydrolysoituu helposti varsinkin emäksisissä olosuhteissa  $\gamma$ -hydroksivoihapoksi (GHB). Puhtaassa vedessä GBL muodostaa 2:1 tasapainoseoksen GHB:n kanssa.



Varoitusmerkit: ei virallista EU-luokitusta  
R-lauseet: 22,23

## Esiintyminen ja käyttö

GBL:n kaltaisia laktoneita esiintyy luonnossa marjoissa ja muissa hedelmissä. Yhdistettä on löydetty mm. oluista, viineistä, hedelmäviinoista, etikasta, paahdetuista pähkinöistä ja tomaateista. Sitä on myös löytynyt tupakansavusta. Hydrolyysituote GHB esiintyy luontaisesti aivoissa, missä se toiminee  $\gamma$ -aminovoihapon (GABA) tapaan välittäjäaineena. Teollisesti GBL valmistetaan ainakin 1,4-butaanidiolin dehydrogenaatiolla sekä maleiininhydridin hydrogenaatiolla. Butaanidioli muuntuu myös elimistössä GBL:ksi. GBL:n pääkäyttö on välituotteena pyrrolidonien ja muidenkin orgaanisten yhdisteiden tuotannossa (pestisidit, herbisidit, kasvutekijät, vitamiinit, lääkeaineet). GBL:a käytetään laajalti synteesisiluottimena, paristoissa ja kondensaattoreissa, polyuretaanien viskositeetin muokkaajana, muovipinnoitteiden etsauksessa, kuitutuotannossa, valimoiden sideaineiden liuottimena, musteissa jne. GBL on yleinen liuotin maalin- ja töhryjenpoistoaineissa. GBL on Suomen lääkeainelistalla, eikä sitä saa toimittaa yksityishenkilöille ilman lääkemääräystä. GHB luokitellaan Suomessa huumausaineeksi, eikä sitä saa toimittaa yksityishenkilöille ilman lääkemääräystä. Kansainvälisesti yhtenevää luokittelua ei ole.

## Aineenvaihdunta

Eläinkokeissa suun kautta annettu GBL on imeytynyt nopeasti ja täydellisesti. Plasman maksimikonsentraatio on saavutettu tunnin kuluessa. Eläinkokeissa GBL on helposti imeytynyt ihon läpi (katsaus: Søderlund 2004). Tapausselostukset GBL-myrkytyksistä osoittavat aineen imeytyvän ihmisessäkin hyvin ruuansulatuskanavasta. GBL:n fysikaalis-kemiallista ominaisuuksista voidaan päätellä sen imeytyvän hyvin myös hengityselimistöstä. Veressä ja maksassa laktonaasi-entsyymi nopeasti hydrolysoi GBL:n GHB:ksi. Rotan veressä hydrolyysin puoliaika on ollut alle minuutin. Sekä GBL että GHB läpäisevät veri-aivoesteen. Ihmisessä plasman GHB:n puoliintumisaika on 30–60 min (DECOS 2008; Søderlund 2004). GHB metaboloituu eri reittejä. Yksi reitti menee sitruunahappokierron kautta hiilidioksidiksi. Toisessa metaboliareitissä muodostuu  $\gamma$ -aminovoihappoa (GABA), joka on tärkeä luonnollinen hermoston välittäjäaine. GBL aineenvaihdunnan välituotteita (*S*)-3,4-dihydroksivoihappoa, glykolihappoa ja 4-hydroksi-3-oksovaihappoa on havaittu altistuneen ihmisen virtsassa (katsaus: Søderlund 2004). Yhtään GBL:n biomonitorointimenetelmää ei ole julkaistu. Biomonitoroinnin vaikeutena on GBL:n ja sen aineenvaihduntatuotteiden lyhytikäisyys elimistössä.

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

Työperäisistä akuuttialtistuksista ei ole tietoja. GBL:n akuuttimyrkyllisyyssiedot perustuvat suun kautta otetun aineen ja sen huumeikäytön vaikutuksiin. GBL ja GHB ovat olleet terapeuttisessa käytössä. Niitä on käytetty sedatiiveina sekä alkoholiriippuvuuden hoidossa ja opiaattivieroituksessa (vieroituskäytöissä GHB-annostus on ollut 0,15 g tai 50 mg/kg kolmasti päivässä 8 viikon ajan). GHB:tä on myös tutkittu lääkkeenä narkolepsian (nukahtelusairaus) hoidossa. Etenkin GHB, jota on helppo valmistaa GBL:sta, on ollut varsinkin nuorison käyttämä huumausaine ("lakka"). Valmiin käyttöliuoksen pitoisuus on ollut yleensä 20–40 %. Tavallista on liuoksen nieleminen pullonkorkeittain (5–10 ml). Huumautumiseen tarvitaan 2–6 korkillista. Tottumattomalla käyttäjällä 1–2 korkillista riittää, ja 4–6 korkillista aiheuttaa helposti tajuttomuuden. Muutaman viikon huumauskäyttö johtaa toleranssin lisääntymiseen ja parin kuukauden käyttö fyysiseen riippuvuuteen (Knudsen ym. 2005). 1,4-butaanidioli metaboloituu GBL:ksi ja on myös esiintynyt huumauskäytössä. Huumeena GHB vaikuttaa keskushermostoon rauhoitteena ja hypnoottisena. Aineen ottoa seuraa motorista rauhattomuutta ja usein esiintyy sekavuutta, aggressiivisuutta ja hallusinaatioita. Yliannostusta ta-

pahtuu helposti ja se voi aikaansaada hengenvaarallisen tilan johon liittyy tajuttomuus, bradykardia (sydämen harvalyöntisyys), hypotermia ja hengityksen hidastuminen. GHB:n vaikutus perustuu siihen, että se pieninä pitoisuuksina vapauttaa glutamaattia, joka on kiihdyttävä välittäjä, kun taas suurissa pitoisuuksissa GHB aktivoi GABA-B-reseptoreja jolla on estävä vaikutus keskushermoston aktiviteettiin. Lisäksi esiintyy vaikutusta aivojen dopamiinieritykseen niin että vapautuminen synapseista aluksi estyy ja sittemmin lisääntyy. Nämä havainnot selittänevät sen että GHB pieninä annoksina kiihdyttää keskushermostoa ja suurina annoksina aiheuttaa tajuttomuuden. Dopamiinivaikutukset selittänevät GHB-humalan vireystilavaihtelut. Toistuva nukahtelu ja heräily ovat tyypillisiä GHB-humalalle (Knudsen ym. 2005).

Ensimmäiset haittavaikutukset aikuisissa syntyvät annoksilla 20–30 mg GBL/kg tai 10 mg GHB/kg. Kooman katsotaan syntyvät annostasoilla 50–70 mg GHB/kg, kun taas annostaso 60 mg/kg GBL aiheuttaa kirurgisen anestesian. Englannista on tapauselostus kuolemaan melkein johtaneesta myrkytyksestä jonka annostasoksi arvioitiin 570 mg GBL/kg (DECOS 2008, Søderlund 2004). GBL:n piitkään jatkunut väärinkäyttö voi aiheuttaa useanlaisia hermostomyrkyllisyysoireita kuten levottomuutta, masennusta, vapinaa ja unettomuutta (DECOS 2008; Søderlund 2004).

### **Eläinkokeiden havainnot**

Eläinkokeissa GBL on aiheuttanut lievää ihon ja silmien ärsytystä. Akuuttimyrkyllisyys eläinkokeissa on lievähköä. LD<sub>50</sub>-arvot suun kautta annostettuna ovat olleet IUCLID 4-tietojen mukaan hiirissä luokkaa 1260–1720 mg/kg ja rotissa 1540–1800 mg/kg. Rottia on altistettu hengitysteitse 4 tuntia pitoisuudelle 5100 mg/m<sup>3</sup>. Havaitut vaikutukset olivat nääntyneisyys, letargia (horrostita), hengitysvaikeudet, raajojen toimimattomuus ja nenän vuotoisuus. Kahden viikon seuranta-aikana ei kuitenkaan kuolemia tullut ja akuuttivaikutukset osoittautuivat palautuviksi. Neurotoksisia vaikutuksia on koe-eläimissä havaittu myös intraperitoneaali- ja suoneen injisoituna. GBL on testattu hiirillä ja rotilla NTP:n (National Toxicology Program) karsinogeenisuuskokeessa. Altistukset eivät lisänneet kasvainriskejä. GBL on testattu useilla genotoksisuus- ja mutageenisuutesteillä. Aine ei ole osoittautunut mutageeniseksi eikä genotoksiseksi. Yhdessä rottakokeessa (kerta-annokset intraperitoneaalisesti 62,5 – 750 mg/kg) pienimmillä annoksilla ovuloivien rottien lukumäärässä esiintyi laskua ja suurin annos esti ovulaation kokonaan. Alkio- ja teratogeenisuuskokeessa naaraisiin suun kautta letkutettu GBL ei vaikuttanut hedelmällisyyteen. Epämuodostumariski ei myöskään lisääntynyt. Istukoiden paino pieneni ja sikiöiden keskimääräispaino pieneni. Havaittuja riippuvuuksia ei osattu selittää. GBL:n kivistoksisuudesta on ristiriitaista osaksi huonosti dokumentoitua tietoa.

### **HTP-arvon perusteet**

GBL:n keskushermostovaikutukset tulevat minuuteissa altistumisen jälkeen mikä edellyttää 15 min HTP-arvon asettamista. Hengitystiealtistumistietoja ei raja-arvojen asettamisen tueksi ole. Suunkautta tapahtuvassa altistumisessa aineen imeytyminen on käytännöllisesti katsoen täydellistä ja nopeaa, joten näitä annos-vaste-tietoja voidaan käyttää HTP-arvon asettamisessa. Alankomaiden terveysneuvoston työturvallisuuden asiantuntijakomitea (Dutch Expert Committee of Occupational Safety – DECOS) on arvioinut eläinkokeissa pienimmäksi keskushermostovaikutuksia aiheuttavaksi annostasoksi 10 mg/kg (DECOS 2008). Vaikutuksettomaksi annostasoksi (NOAEL) on saatu 1 mg/kg käyttämällä arviointitekijää 3 tasotiedon puuttumisesta johtuen ja tekijää 3 lajien välisistä (jyrsijä–ihminen) eroista johtuen.

Maksassa tapahtuvasta GBL–metaboliasta johtuen DECOS arvioi 27 % suun kautta saatavasta annoksesta saavuttavan systeemisen verenkierron, jolloin vaikutukseton annostaso (NOEAL) hengitysteitse olisi 0,27 mg/kg. Olettamalla työntekijän painoksi 70 kg ja 8 tunnin aikana hengittämäksi

ilmamääräksi 10 m<sup>3</sup> (0,3 m<sup>3</sup>/15 min), DECOS päätyi 15 minuutin raja-arvoon 65 mg/m<sup>3</sup> (232 ppm) (DECOS 2008).

8 tunnin raja-arvon arvioimiseksi DECOS oletti ”kauhuskenaarion” (worst case scenario), jossa jokaisen perättäisen 15 minuutin aikana 8 tunnissa ylitetään em. 15 minuutin taso 65 mg/m<sup>3</sup>. Ottamalla huomioon aineen kertymisen ja olettamalla puoliintumisajaksi plasmassa 60 min, DECOS päätyi jakamaan 15 min arvon luvulla 6,5. Näin tultiin 8 tunnin arvoon 10 mg/m<sup>3</sup> (36 ppm) (DECOS 2008). DECOS on arvioinut GBL:n ihoimeytymisominaisuudet ECETOC:in asettamien kriteereiden (ECETOC 1998) perusteella päätyen siihen että iho-huomautuksen edellytykset selvästi ovat olemassa (DECOS 2008).

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta ehdottaa että keskushermostovaikutusten estämiseksi  $\gamma$ -butyrolaktonin 8-tunnin HTP-arvoksi asetetaan 50 ppm (14 mg/m<sup>3</sup>) ja 15 minuutin HTP-arvoksi 250 ppm (70 mg/m<sup>3</sup>). Ainetta koskee iho-huomautus.

### Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika				Huomautus	
		8 h ppm	mg/m <sup>3</sup>	15 min ppm	mg/m <sup>3</sup>	Hetkellinen ppm	mg/m <sup>3</sup>
Tanska	2007	50	-	-	-	-	-
Ehdotus, Suomi 2012	2011	50	14	250	70	-	väliaikainen, iho

### Viitteet

- DECOS (2008). "Health Council of the Netherlands. Gamma-Butyrolactone; Health-based recommended occupational exposure limit." Publication no. 2008/13OSH: <<http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1792&p=1791>>.
- ECETOC (1998). "European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Examination of a proposed skin notation strategy." Special report no. 15.
- Knudsen, K., J. Greter, et al. (2005). "GHB-, GBL- och butandiolförgiftningar – ett allvarligt problem i Västsverige." *Läkartidningen* **102**(45): 3294-3299 <[www.lakartidningen.se/store/articlepdf/3292/2444/LKT0545s3294\\_3299.pdf](http://www.lakartidningen.se/store/articlepdf/3292/2444/LKT0545s3294_3299.pdf)>.
- Söderlund, E. (2004). "gamma-Butyrolactone (GBL)." *Arbete och Hälsa* (2004:7): <[www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2004\\_2007.pdf](http://www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2004_2007.pdf)>.