

Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

Methyl-n-butyلكeton (2-hexanon)

Onder redactie van de begeleidingscommissie
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Directoraat-Generaal van de Arbeid

6000

S-AIST

0/18

SZW



S 30-18

60005-A15T-30/118

3^e ex

Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

Methyl-n-butyلكeton (2-hexanon)

Onder redactie van de begeleidingscommissie
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Juli 1990

BIBLIOTHEEK MINISTERIE
VAN SOCIALE ZAKEN

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Protocollen

Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg / onder red. van de begeleidingscommissie Onderzoeksmethoden Chemische Belasting. – Voorburg : Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Methyl-n-butylketon (2-hexanon. – ([Studie / Directoraat-Generaal van de Arbeid, Arbeidsinspectie], ISSN 0921-9218 ; S30-18)

ISBN 90-5307-087-7

SISO 614.3 UDC 628.5:661

Trefw.: chemische belasting ; bedrijfsgeneeskunde.

Algemene gegevens

- chemische naam : methyl-n-butylketon
- chemische formule : $C_6H_{12}O$
- moleculaire massa : 100,16
- CAS-nummer : 591-78-6
- synoniemen : 2-hexanon
n-butylmethylketon
- afkorting : MnBK

1. Fysisch-chemische eigenschappen

- aggregatietoestand : vloeistof
- smeltpunt (100 kPa) : $-57^{\circ}C$
- kookpunt (100 kPa) : $127,5^{\circ}C$
- dampdruk ($25^{\circ}C$) : 5,1 mbar, 0,5 kPa
- dichtheid ($25^{\circ}C$,
100 kPa) (lucht = 1) : 3,45
- oplosbaarheid : slecht oplosbaar in water (17,5 g/l,
 $20^{\circ}C$), goed oplosbaar in organi-
sche oplosmiddelen
- conversiefactoren : 1 ppm = 4,10 mg/m³
1 mg/m³ = 0,244 ppm

2. Kinetiek

Opname: De belangrijkste wijze van opname onder arbeidsomstandigheden is via inademing van MnBK-damp. De retentie bleek gemiddeld 79-86% te zijn bij blootstelling in rust gedurende 4-7,5 uur aan 10-100 ppm (41-410 mg/m³). Dit wijst op een hoge pulmonale resorptie. Dermale resorptie kan optreden als vloeibaar MnBK op de huid terechtkomt. Bij twee proefpersonen, waarvan de onderarm was blootgesteld, bedroeg de resorptie respectievelijk 4,8 en 8,0 $\mu g/cm^2/min$. Onder omstandigheden waarbij beide handen (800 cm²) in vloeistof zijn gedompeld is dit vergelijkbaar met de inhalatoire opname in één minuut bij blootstelling aan 100 ppm (410 mg/m³), uitgaande van een ademvolume van 20 l/min en een retentie van 83%. Bij ingestie wordt MnBK vrijwel geheel intestinaal geresorbeerd.

Distributie: Bij blootstelling van een vrijwilliger in rust aan 10 ppm (41 mg/m³) of 50 ppm (205 mg/m³) MnBK gedurende 7,5 uur werd geen MnBK in serum gevonden; wel echter bij blootstelling aan 100 ppm (410 mg/m³) 4 uur (1,2 mg/l serum).

Biotransformatie: MnBK wordt in een aantal stoffen omgezet waarvan 2,5-hexaandion de belangrijkste is. Andere metabolieten zijn o.a. 2-hexanol, 2,5-hexaandiol en

5-hydroxy-2-hexanon (zie schema). In foetusweefsel-extract (ratten) zijn o.a. MnBK en 2,5-hexaandion geïdentificeerd. Dit wijst op passage van de placenta door deze stoffen en/of metabolisme in de foetus.

Uitscheiding: Na ingestie van MnBK (0,1 mg ^{14}C MnBK) door twee proefpersonen werd binnen 8 dagen respectievelijk 50 en 29% van de dosis uitgedemd als $^{14}\text{CO}_2$ en werd 27 en 25% van de dosis uitgescheiden met de urine. Bij inhalatoire blootstelling van proefpersonen aan 10 ppm-7,5 uur, 50 ppm-7,5 uur of 100 ppm-4 uur, werd met de toen gebruikelijke analysemethode geen MnBK of metaboliëten ervan gevonden in de urine tot 16 uur na de blootstelling (DiVincenzo et al 1978). Bij blootstelling van één proefpersoon aan 100 ppm-4 uur werd aan het eind 1,2 mg/l MnBK in serum gemeten. Wel werden lage concentraties 2,5-hexaandion (<3 mg/l) in serum gevonden bij blootstelling aan 50 ppm-7,5 uur en 100 ppm-4 uur. Het betrof overigens slechts drie proefpersonen, terwijl de detectiegrens niet werd aangegeven.

Halfwaardetijden: Hierover zijn voor de mens geen betrouwbare gegevens beschikbaar. In dierproeven bleek na i.p. toediening de uitscheiding van MnBK in minstens twee fasen te verlopen: in het begin halfwaardetijden van minuten, later (de volgende dag) uren.

De halfwaardetijd van 2,5-hexaandion in urine bij de mens is ongeveer 10 uur.

3. Dynamiek

Niet MnBK zelf, maar de toxische metaboliëte 2,5-hexaandion is verantwoordelijk voor het specifieke effect op het perifere zenuwstelsel. MnBK werkt wel neurotoxisch op het centrale zenuwstelsel.

Bij blootstelling aan de zeer hoge MnBK-concentratie van 1000 ppm (4100 mg/m³) gedurende enkele minuten werd een voorbijgaande matige *prikkeling van de slijmvliezen* van ogen en neus waargenomen, maar niet bij blootstelling aan 100 ppm (410 mg/m³).

De belangrijkste werking blijkt neurotoxisch te zijn, zich met name uitend als *perifere neuropathie*. Billmaier et al (1974), later aangevuld door Allen et al (1975), beschreven een epidemie van perifere neuropathie in een bedrijf dat ge-coate textielstoffen produceerde. De neuropathie begon op te treden vier maanden nadat MnBK als oplosmiddel werd ingevoerd. Het trad op bij ruim 20% van de blootgestelde werknemers, bij personen die vrijwel de gehele werktijd bij de druk-machines stonden, zelfs 36%. De concentraties van

MnBK in de lucht op de werkplek varieerden van 2,3-21,7 ppm (9,4-89 mg/m³); tevens werden piekwaarden gemeten, hoger dan 500 ppm (200 mg/m³). Overigens was de meetstrategie van dien aard dat schatting van de werkelijke blootstelling niet goed mogelijk bleek, ook al omdat gezien de slechte werkomstandigheden dermale en zelfs intestinale opname niet uitgesloten konden worden. De prevalentie van perifere neuropathie nam toe met de concentratie in de ingeademde lucht en met de duur van blootstelling. Electro-myo/neurografie toonde aan dat het zowel een motore als sensore neuropathie betrof. Herstel trad zeer langzaam op, en was zelfs in sommige gevallen niet volledig binnen een jaar; soms nam de neuropathie zelfs nog enigszins toe.

Bij personen met een matige tot ernstige neuropathie werd nog al eens *gewichtsverlies* geconstateerd. Klinisch-chemisch werden echter geen afwijkingen gevonden. Voorzover in dierproeven reproductietoxiciteit werd aangetoond, bleek dit steeds samen te gaan met maternale toxiciteit, zodat er geen conclusie getrokken kan worden over eventuele risico's voor het nageslacht bij lage blootstelling. Bij hoge dosering werden bij mannelijke proefdieren aanwijzingen gevonden voor atrofie van de testes.

4. Blootstelling buiten de arbeid

Gegevens over blootstelling in het buitenmilieu zijn niet gevonden. Daar MnBK echter als oplosmiddel toegevoegd kan worden aan verven, lijmen, inkten en verfabijtmiddelen kan blootstelling in de "hobbysfeer" voorkomen. Nadat de neurotoxische risico's bekend werden is de toepassing van MnBK echter duidelijk afgenomen.

5. Biologische monitoring

Onlangs is 4,5-dihydroxy-2-hexanon geïdentificeerd als een belangrijke metaboliet van n-hexaan (Fedtke en Bolt, 1987). Het is aannemelijk dat deze metaboliet ook bij blootstelling aan MnBK een rol speelt. Deze metaboliet wordt afhankelijk van de pH meer (sterk zuur) of minder (zwak zuur) omgezet bij zure hydrolyse van urine, een methode die gebruikt wordt om geconjugeerde verbindingen (glucuroniden, sulfaten) te splitsen. De metaboliet 4,5-dihydroxy-2-hexanon is vermoedelijk is relatief grote hoeveelheid aanwezig, waardoor aanzuren van urine voor hydrolyse zal leiden tot een overschatting van de hoeveelheid 2,5-hexaan-dion in urine.

De schaarse gegevens over metabolieten in urine zijn tot nog toe gebaseerd op zure hydrolyse (pH ~ 2), waardoor die resultaten niet goed interpreteerbaar zijn.

Gezondheidskundig kan vermoedelijk beter aandacht besteed worden aan (vrij)2,5-hexaandion zonder zure hydrolyse. Deze metabooliet komt ook in lage concentraties voor in urine van niet-blootgestelden ($< 5 \mu\text{g/l}$); zure hydrolyse geeft een grote concentratieverhoging (tot $500 \mu\text{g/l}$).

De mogelijkheid om uitademingslucht of bloed (concentratie MnBK) te gebruiken voor BM is nog onvoldoende onderzocht. Dit geldt ook voor tussen BM-parameters en de kans op neurotoxische effecten.

6. Methoden voor opsporen van vroege effecten

Dit betreft met name onderzoek van effecten op het *perifere zenuwstelsel*: systematisch vastleggen van klachten, het optreden van paraesthesieën, onderzoek naar de spierkracht en de aanwezigheid van spieratrofie, eventueel electromyoen neurografie (zie protocol n-hexaan en protocol neurotoxiciteit). Voorts wordt aanbevolen bij periodiek onderzoek ook tevens het *lichaamsgewicht* te meten. Daar neuropathie al betrekkelijk snel na het begin der blootstelling kan optreden, is het nodig in de eerste vijf maanden van blootstelling per maand periodiek onderzoek uit te voeren; als veranderingen afwezig blijven, wordt verder een frequentie van eenmaal per 3 maanden aanbevolen.

7. Overwegingen

MnBK zelf blijkt minder neurotoxisch te zijn dan de metabooliet 2,5-hexaandion. De kans op neuropathie blijkt groter te zijn dan bij blootstelling aan n-hexaan of "practical grade" hexaan.

De biotransformatie van MnBK wordt door verschillende stoffen beïnvloed. Gecombineerde blootstelling van proefdieren aan MnBK en 2-Butanon (methyl-ethyl-keton) leidde tot verhoogde concentraties van MnBK en de metaboolieten ervan in serum en urine; bij langdurige blootstelling van ratten werd wel een verhoogd serumgehalte van MnBK maar niet van 2,5-hexaandion gevonden. Door voorbehandeling met *fenobarbital* daalde het MnBK-gehalte, terwijl dat van 2,5-hexaandion juist toenam.

Blootstelling van proefdieren aan 225 ppm (923 mg/m^3) leidde tot neuropathie na 66 dagen, maar indien tevens blootstelling plaats vond aan 1125 mg/m^3 (3308 mg/m^3) 2-butanon was dit al het geval na 25 dagen. Bij blootstelling van proefdieren 5 u/d, 20 weken. nam het risico op perifere neuropathie ook toe bij gecombineerde blootstelling met *methyl-n-propylketon*, *methylethylketon*, *methyl-n-amylketon* of *methyl-n-hexylketon*. Men kan ook een verhoogd risico verwachten bij gecombineerde blootstelling met neuro-

toxische metalen, zoals lood en kwik.

Combinatie van dermaal opgebracht MnBK en *O-ethyl-O-(4-nitrophenyl)-phenylphosphothioaat* (EPN: een neurotoxisch pesticide) potentiëerde eveneens de neurotoxiciteit van MnBK. Voorts werd bij i.p. injectie van *tetrachloorkoolstof* bij muizen de LD50 van MnBK met een derde verlaagd, terwijl MnBK de hepatotoxiciteit van *chloroform* en *tetrachloorkoolstof* versterkte, waarschijnlijk omdat MnBK de microsomale activiteit van P450 in de lever induceert. MnBK blijkt ook de activiteit van alcoholdehydrogenase in de lever te remmen, waardoor de eliminatie van *ethanol* afneemt. Het is echter ook aannemelijk dat hoge concentraties *ethanol* zullen interfereren met oxydatie en reductiereacties die optreden bij het metabolisme van MnBK.

Overigens moet wel in rekening worden gebracht dat de beschreven interactie tussen MnBK en andere stoffen berust op dierproeven waarbij hoge doses werden toegediend, en dan soms via voor de werkplek niet relevante toedieningswegen. In hoeverre deze interacties voor de praktijk bij blootstelling aan veel lagere concentraties van belang zijn is niet bekend.

Als er blootstelling bestaat aan MnBK en n-hexaan, welke beide omgezet worden in 2,5-hexaandion, dan zal dit vermoedelijk op zijn minst tot additie van de metabolieten, en dus wellicht ook van het neurotoxisch risico leiden.

8. Monstername en analyse

Voorzover biologische monitoring aangewezen zou zijn, bijvoorbeeld bij sterke dermale blootstelling dient urine verzameld en eventueel bloed (serum) afgenomen te worden aan het eind van de werkdag aan het einde van de werkweek, behalve bij accidentele blootstelling, waarbij bloed serum in de eerste dagen frequent moet worden afgenomen.

De analyse van *MnBK* in bloed is veelal gebaseerd op de headspace methode. -2,5-hexaandion: zie voorsnog protocol n-hexaan.

9. Conclusies

De huidige MAC-waarde (1989) is 5 ppm-H (21 mg/m³-tgg 8 h). De WGD (1989) adviseerde verlaging tot een MAC-tgg 8 h van 2 ppm (8 mg/m³-tgg 8 h) H. Gezondheidkundig gezien is vermoedelijk bepaling van vrij 2,5-hexaandion een goede maat. Gegevens over onderzoek bij werknemers zijn echter nog onvoldoende aanwezig om een biologische limiet voor blootstelling aan MnBK voor te stellen. Ook MnBK in bloed, uitademingslucht en urine is nog onvoldoende onderzocht.

10. Relevante literatuur

Allen, N., J.R. Mendel et al. Toxic neuropathy due to methyl-n-butyl ketone. An industrial outbrake. *Arch. Neurol.* 32 (1975) 204-218.

Billmaier, D., H.T. Yee, et al. Peripheral neuropathy in a coated fabrics plant. *J.O.M.* 16 (1974) 665-671.

DiVincenzo G.D., M.L. Hamilton et al. 1980. Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone. In: *Experimental and clinical neurotoxicology* (Spencer, P.S. and H.H. Schaumburg, eds.). The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 846-855.

DiVincenzo G.D., M.L. Hamilton et al. 1987. Studies on the respiratory uptake and excretion and the skin absorption of methyl-n-butyl ketone in humans and dogs. *Tox. and Applied Pharmacol* 44 (1978) 593-604.

Fedtke, N., H.M. Bolt. 4,5-Dihydroxy-2-hexanon: new metabolite of n-hexane and of 2,5-hexanedion in rat urine. *Biomed. & Environm. Mass spectrometry* 14 (1987) 563-572.

Werkgroep van Deskundigen (WGD), concept-advieswaarde rapport: Health-Based Recommended Occupational Exposure Limit for 2-hexanone. Febr. 1989.

ISSN 0921-9218/2.09.318/9007



Uitgave van het Directoraat-Generaal van de Arbeid
van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,
Postbus 69, 2270 MA Voorburg.
ISBN 90-5307-087-7