

n-Heksaani

HTP-arvon perustelumuuisto

Yksilöinti ja ominaisuudet

| | |
|----------------|--|
| CAS-nro | 110-54-3 |
| Indeksinumero | 601-037-6 |
| EY-nro | 203-777-6 |
| Rakennekaava | C ₆ H ₁₂ |
| Kaava | CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ |
| Synonyymit | heksaani |
| Molekyylipaino | 86,1 |
| Muuntokerroin | 1 ppm = 3,58 mg/m ³ |
| Tiheys | 0,672 (15 °C) |
| Sulamispiste | - 95 °C |
| Kiehumispiste | 68,7 °C (puhdas n-heksaani) |
| Höyrynpaine | 20 kPa (25 °C) |
| Varoitusmerkki | F, Xn, N |
| Luokitus | F; R11; Repr.Cat3; R62; Xn; R6548/20; Xi; R38; R67; N; R51-53 |
| R-lauseet | 11; 38; 48/20; 51/53; 62; 65/67 |
| S-lauseet | 2; 9; 16; 29; 33; 36/37; 61; 62 |

n-Heksaani on väritön, hyvin vähän veteen liukeneva neste. Heksaani on väritön, haihtuva ja syttyvä neste, jolla on mielo bensiinin kaltainen haju. Nesteenä heksaani on vettä kevyempää, mutta höyry on ilmaa raskaampaa.

Esiintyminen ja käyttö

Heksaania käytetään liuottimena liimoissa, lakoissa ja maaleissa sekä kasviöljyn ja muiden öljyjen uuttamisessa. Heksaanin isomeerejä on petrolieetterissä, moottori- ja lentobensiinissä. Heksaania käytetään myös alkoholiien denaturoinnissa, alhaisia lämpötiloja mittaavissa lämpömittareissa, polymerointireaktioissa sekä laboratorioissa liuottimena ja kemiallisissa synteeseissä. Heksaania käyttävät lääkeaine- ja kenkäteollisuus sekä elintarviketeollisuus kasviöljyjen uuttamisessa. Kemianteollisuudessa heksaania käytetään polyeteenin ja polypropeenin valmistuksessa puhdistusaineena. Heksaania myös kuljetetaan Suomessa kauttakulkukemikaalina. Kaupallisessa heksaanissa n-heksaania on 40 – 50 % ja siinä esiintyy muitakin C₆-hiilivetyjä – myös bentseeniä. Puhdasta n-heksaania saa lähinnä vain laboratoriokemikaalina.

EU-maiden tuotanto on arvioitu 100 000 tonniksi vuodessa.

Altistuminen

Altistumista voi tapahtua lähinnä petrokemian teollisuudessa, elintarviketeollisuudessa kasvisrasvojen uuton yhteydessä, liimaus- sekä laboratoriotyössä.

Työterveyslaitoksen altistumistietokannasta löytyy mittaustuloksia aloilta:

Jalkineiden ja nahkatuotteiden korjaus
Jalkineiden valmistus
Huonekalujen valmistus
Polttoaineiden vähittäiskauppa
Lääketeollinen tutkimus ja kehittäminen
Ilma-alusten valmistus
Vapaa-ajan veneiden valmistus ja korjaus
Muiden muovituotteiden valmistus
Muoviaineiden valmistus
Puun sahaus, höyläys ja kyllästys
Autonkorien ja perävaunujen valmistus
Nestemäisten polttoaineiden tukkukauppa,

Suurimmat pitoisuudet on tavattu veneiden valmistuksen ja korjauksen yhteydessä 1 - yli 500 ppm sekä autonkorien ja perävaunujen valmistuksessa 0,4 - 75 ppm (1).

Terveysvaikutukset

n-Heksaanin akuutti myrkyllisyys on melko pieni: LD₅₀ suun kautta 5000 mg/kg (hiiri), LD₅₀ ihon kautta 3000 mg/kg (kani). LC₅₀ (tunnin altistus) rotilla on 77 000 ppm.

EY luokitellut n-heksaanin eläinkokeiden perusteella silmiä ja ihoa ärsyttäväksi aineeksi.

Koe-eläimissä heksaanin on havaittu absorboituvan nopeasti keuhkojen kautta ja jakautuvan laajalle elimistössä. Erityisen suuria pitoisuuksia on löydetty ääreishermostosta (2). Ihon kautta imeytyminen on vähäistä (3), mutta muut liuottimet voivat tehostaa sitä. Toisaalta USA:ssa ACGIH on lisännyt TLV-luettelonsa ihomerkinnän. Ihmisissä absorptio ihon kautta on hidasta ja ihon kautta erittäin hidasta. Altistuneissa ihmisissä n-heksaanin verestä ja virtsasta löytyvä pääaineenvaihduntatuote on 2,5-heksaanidioni (4). n-Heksaani voi kerääntyä työntekijöihin kehoon (5, 6). 2,5-heksaanidionin on ehdotettu olevan vastuussa toksisista vaikutuksista kiveksissä ja hermostossa (7, 8). n-Heksaanin kriittiset vaikutukset ovatkin juuri kives- ja hermostotoksisuus sekä keskus- että ääreishermostossa (9).

Tieto ihmisistä

On olemassa suuri joukko tutkimuksia työperäisen altistumisen yhteydestä n-heksaanialtutumisen yhteydestä neuropatiaan, mutta harvoissa on ilmoitetaan altistaneet heksaanipitoisuudet, lisäksi usein on kyse altistumisesta liuotinseoksille.

Useissa tutkimuksissa on havaittu mietoja subkliinisiä vaikutuksia (elektrofysiologisia muutoksia

ääreishermoissa) altistumispitoisuuksien oltua 50 - 100 ppm n-heksaania. esim. (10, 11). Ohimenevää parestesiaa havaittiin heksaania käyttävän uuttolaitoksen henkilöstössä, maksimaalinen 8-tunnin aikapainotettu altistumispitoisuus oli 26 ppm (12). Neuropatiaa on havaittu japanilaisissa sandaalityöntekijöissä, joiden altistumispitoisuus oli alle 50 ppm (13).

Lieviä muutoksia on löydetty pienessä ryhmässä yöntekijöitä altistumistasojen ollessa keskimäärin 58 ppm (10). 190 ppm:n altistumisten on raportoitu aiheuttaneen kliinisesti selvää neuropatiaa (14).

Elektrofysiologisia muutoksia on raportoitu työntekijöissä, jotka altistuivat useiden liuottimien seoksille - suurin n-heksaanipitoisuus oli 18 ppm ja altistumisajat 0,3 - 20 vuotta (15). Useimmat luetellut ihmistiedot eivät oikein kelpaa pohjaksi raja-arvojen asettamisessa, mutta Governa ym. (16) tutkivat elektromyografisia muutoksia perifeerisissä lihaksissa n-heksaanille altistuneissa työntekijöissä ja myös määrittivät 2,5-heksaanidionin pitoisuuden virtsassa ja totesivat että mikäli vuoronjälkeinen pitoisuus on yli 7,5 mg/l epänormaaleja muutoksia löytyi. Ko. virtsapitoisuus vastaa kahdeksan tunnin aikapainotettua ilmapitoisuutta, joka on noin 70 ppm (17).

Vuonna 2001 julkaistussa tapaus-verokkitutkimuksessa (18) on viitteitä, että n-heksaanialtistuminen lisäisi hermotukikudoskasvainriskiä (gliooma), mutta tapauksen lukumäärä on pieni; lisäksi altistumistasotietoja ei ole raportoitu, joten tulosta ei voida käyttää HTP-arvon määrittelyssä.

Väriinön muutoksien tutkimista on ehdotettu hermostomyrkköjen aiheuttamien varhaisten neurotoksisten hermovaurioiden selvittämiseksi. Myös n-heksaanialtistuneilla työntekijöillä on esiintynyt väriinön heikkenemistä, mutta kunnolliset annos-vastetiedot puuttuvat (18).

Eläinkokeet

Rottien altistaminen 5000 ppm:lle sai aikaan kivesvaikutuksia jotka olivat palautuvia kerta-altistuksen jälkeen, mutta palautumattomia kun altistus kesti 2 viikkoa (16 h/päivä 6 päivänä viikossa) (19). Kivesvauriot havaittiin ennen neuropatiaoireiden kehittymistä. Hermostovaikutuksia luonnehtivat takaraajojen heikkous, joka eteni halvaantumiseksi. Kun rottia altistettiin 500 ppm:lle n-heksaania (puhtaus 99 %) 22 tuntia päivässä, 7 päivänä viikossa, havaittiin aksonien turpoamista sääriluuhermossa 2 kuukauden jälkeen ja tämä johti selväpiirteiseen aksonien surkastumiseen ja katoon sääriluu- ja lonkkahermossa sekä lannealueen selkäytimessä 6 kuukauden altistuksen jälkeen (20, 21). Vaikutuksia ei havaittu altistustasolla 125 ppm. Lisäksi on havaittu että n-heksaanilla on vaikutuksia myös koe-eläinten keskushermostossa (9).

Vaikutuksia poikasten painon nousuun ja keskushermostoon on raportoitu 1500 ppm:ssa, jolloin kyllä esiintyi myös emotoksisuutta (kokousabstraktitieto, jota ei sittemmin ole julkaistu). Rottien altistaminen tekniselle heksaanille kahden sukupolven kokeessa aiheutti painonnousun hidastumista altistustasolla 9000 ppm, muttei saanut aikaan haitallisia lisääntymisvaikutuksia (22). Altistustasoilla 900 ja 3000 ppm haitallisia vaikutuksia ei todettu. Kromosomivaurioita on havaittu hamsterin fibroblasteissa *in vitro* (22), ja hiirien, jotka altistettiin 6 h/päivä viisi päivää, luuydinsoluissa. Muut *in vitro* -koejärjestelyissä ei ole havaittu mutaatioita.

Koe-eläinkarsinogeenisuutta ei ole kunnolla tutkittu.

Alkiotoksisuutta eikä terageenisuutta havaittu kokeessa, jossa rottia altistettiin 1000 ppm:n

pitoisuudelle (23).

HTP-ehdotus ja sen perustelu

Governan ym. tutkimus (16) elektroneuromyografisista poikkeamista, joita esiintyy työntekijöissä, joiden altistumispuitoisuudet ilmassa 2,5-heksaanidionin virtsapitoisuuksien mukaan ovat ylittäneet noin 70 ppm sekä ylläsiteeratut työpaikkaselvitykset elektrofysiologista muutoksista puitoisuuksilla 50 – 100 ppm ovat parhaat perusteet HTP-arvon asettamiseksi. Vaikuttaa siis siltä että n-heksaanin LOAEL olisi noin 70 ppm. SCOEL käyttää ehdotuksessaan epävarmuuskerrointa 2, jolloin tämä johtaisi arvoon 20 ppm. Kemian työsuojeluneuvottelukunta esittää HTP-arvoksi myös 20 ppm.

Työhygieenisii raja-arvoja eri maissa

| | Vuosi | ppm (8h) | mg/m ³ (8h) | ppm (15 min) | mg/m ³ (15 min) | Huom. |
|----------|-------|----------|------------------------|--------------|----------------------------|---------------------|
| Suomi | 2002 | 50 | 180 | 150 | 540 | |
| Ruotsi | 25 | 90 | 50 | 180 | | |
| Norja | 2001 | 25 | 90 | | | Lisääntymistoksinen |
| Tanska | 2002 | 25 | | | | |
| Hollanti | 1996 | 25 | 90 | | | |
| Saksa | 2002 | 50 | 180 | | | Lisääntymistoksinen |
| Englanti | 1999 | 20 | 72 | | | |
| ACGIH | 50 | | | | | Iho |
| EY | | 20 | 72 | | | |
| Ehdotus | 2004 | 20 | 72 | | | |

Kirjallisuus

HTP-ehdotuksen perustelussa on käytetty seuraavia dokumentaatioita:

SCOEL. Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for n-hexane: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits; January 1995.

ACGIH. *n-Hexane. Documentations of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2001.*

Muu kirjallisuus:

1. Heikkilä P, Savela A. Työterveyslaitoksen työhygieenisten mittausten rekisteri. Henkilökohtainen tiedonanto 2003.
2. Baker TS, Rickert DE. Dose-dependent uptake, distribution, and elimination of inhaled n-hexane in the Fischer-344 rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;61(3):414-22.
3. Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents. III. On the penetration rates of hydrophobic solvents through the excised rat skin. *Ind Health* 1982;20(4):335-45.
4. Mutti A, Falzoi M, Lucertini S, al e. N-Hexane metabolism in occupationally exposed workers. *Br J Ind Med* 1984;41:533-538.

5. Pagano G. Redox-modulated xenobiotic action and ROS formation: a mirror or a window? *Hum Exp Toxicol* 2002;21(2):77-81.
6. Perbellini L, Bartolucci GB, Brugnone F, De Rosa E, Valentini F. [2,5-hexanedione in biological monitoring of occupational exposure to n-hexane]. *Med Lav* 1985;76(1):35-43.
7. Graham DG, Anthony DC, Boekelheide K. In vitro and in vivo studies of the molecular pathogenesis of n-Hexane neuropathy. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4(6):629-34.
8. Chapin RE, Morgan KT, Bus JS. The morphogenesis of testicular degeneration induced in rats by orally administered 2,5-hexanedione. *Exp Mol Pathol* 1983;38(2):149-69.
9. Pezzoli G, Ricciardi S, Masotto C, Mariani CB, Carezzi A. n-hexane induces parkinsonism in rodents. *Brain Res* 1990;531(1-2):355-7.
10. Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M. Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;47(1):69-79.
11. Mutti A, Cavatorta A, Lucertini S, Arfini G, Falzoi M, Franchini I. Neurophysiological changes in workers exposed to organic solvents in a shoe factory. *Scand J Work Environ Health* 1982;8 Suppl 1:136-41.
12. NIOSH. Health hazard evaluation report: National Institute of Occupational Safety and Health; 1981. Report No.: HHE 80-040-860).
13. Lida M. Neurophysiological studies of n-hexane polyneuropathy in the sandal factory. *Clin Neuroph* 1982;36 (suppl):671-681.
14. Wang JD, Chang YC, Kao KP, Huang CC, Lin CC, Yeh WY. An outbreak of N-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Taipei. *Am J Ind Med* 1986;10(2):111-8.
15. Aiello I, Rosati G, Serra G, Manca M. Subclinical neuropathic disorders and precautionary measures in the shoe industry. An electrophysiological investigation. *Acta Neurol (Napoli)* 1980;2(4):285-92.
16. Governa M, Calisti R, Coppa G, Tagliavento G, Colombi A, Troni W. Urinary excretion of 2,5-hexanedione and peripheral polyneuropathies workers exposed to hexane. *J Toxicol Environ Health* 1987;20(3):219-28.
17. ACGIH. n-Hexane. In: Documentations of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices, 7th edition. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2001.
18. Beall C, Delzell E, Rodu B, Sathiakumar N, Lees PS, Breyse PN, et al. Case-control study of intracranial tumors among employees at a petrochemical research facility. *J Occup Environ Med* 2001;43(12):1103-13.
19. Pryor GT, Bingham LR, Dickinson J, Rebert CS, Howd RA. Importance of schedule of exposure to hexane in causing neurotoxicity. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4(1):71-8.
20. API. Six months continuous inhalation exposure of rats to hexane mixtures - Phase I. Washington DC: American Petrol Institute; 1983. Report No.: 30-32858.
21. API. Six months continuous inhalation exposure of rats to hexane mixtures - Phase II. Washington DC: American Petrol Institute; 1983. Report No.: 30-32846.
22. Daughtrey WC, Neeper-Bradley T, Duffy J, Haddock L, Keenan T, Kirwin C, et al. Two-generation reproduction study on commercial hexane solvent. *J Appl Toxicol* 1994;14(5):387-93.
23. Bus JS, White EL, Tyl RW, Barrow CS. Perinatal toxicity and metabolism of n-hexane in Fischer-344 rats after inhalation exposure during gestation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51(2):295-302.