

n-BUTANOL

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE n-BUTANOL

DLEP 72

2013

VLA-ED[®] : 20 ppm (61 mg/m³)

VLA-EC[®] : 50 ppm (154 mg/m³)

Notación :

Sinónimos : 1-butanol, alcohol n-butílico, butil alcohol, 1- hidroxibutano

CAS : 71-36-3

Nº CE : 200-751-6

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El n-butanol (nB) es un líquido incoloro e inflamable con un olor rancio y dulce, desagradable a alta concentración. Forma un azeótropo con el agua (42,4% de agua) con un punto de ebullición de 92,6°C a presión atmosférica. Es miscible con la mayoría de los disolventes orgánicos usuales, como alcoholes, cetonas, ésteres, etc. En condiciones normales de utilización es un producto estable. Con oxidantes fuertes, como sulfúrico, nítrico o peróxido de hidrógeno, la reacción puede ser peligrosa. La mayoría de los metales son insensibles a la acción del n-butanol, pero en determinadas condiciones puede reaccionar con aluminio produciendo hidrógeno (INRS, 2011).

Peso molecular :	74,12
Fórmula molecular :	C ₄ H ₁₀ O
Fórmula estructural :	CH ₃ – CH ₂ – CH ₂ – CH ₂ – OH
Solubilidad en agua :	soluble en agua, 90 g/l a 20°C
Punto de fusión :	-89,5°C
Punto de ebullición :	118°C
Presión de vapor :	0,6 kPa a 20°C
Peso específico :	0,810 a 20°C
Densidad relativa :	2,55 veces la del aire
Límite de explosividad :	en el rango 1,4%–11,3% (concentración en aire)
Umbral de olor :	0,17 ppm (0,51 mg/m ³)
Factor de conversión :	3,08 mg/m ³ = 1 ppm (a 20°C y 1013 mbar)

USOS MÁS FRECUENTES

El n-butanol se produce principalmente por hidroformilación de propileno y gas de síntesis¹ sobre un catalizador para producir n-butiraldehído e isobutiraldehído, a continuación la mezcla se hidrogena de nuevo y se destila para producir los correspondientes alcoholes.

El nB también se produce durante la fermentación selectiva de hidratos de carbono en la fabricación de cerveza, brandy y whisky, o puede sintetizarse por reducción de butanal con borohidruro de sodio, por la reacción de trietilamonio y óxido de etileno, o por oxidación de tributilaluminio.

El nB se emplea como disolvente de pinturas, lacas, barnices, resinas naturales y sintéticas y como disolvente para la extracción y purificación de aceites vegetales, gomas, ceras, perfumes, alcaloides, antibióticos, hormonas, vitaminas, etc. Se utiliza como sustancia intermedia en la fabricación de productos químicos y farmacéuticos, y en las industrias de cuero artificial, textiles, gafas de seguridad, pastas de caucho, barnices de laca, impermeables, películas fotográficas y perfumes.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

Absorción

¹ El gas de síntesis o Sintegas (Syngas, en inglés) es un combustible gaseoso obtenido a partir de sustancias ricas en carbono (hulla, carbón, coque, nafta, biomasa) sometidas a un proceso químico a alta temperatura. Contiene cantidades variables de monóxido de carbono (CO) e hidrógeno (H₂).

En el hombre, la absorción por la epidermis, medida *in vitro*, resultó ser de 0,048 mg/cm²/hora. A través de la piel del muslo, más fina, es 2,3 mg/cm²/hora (INRS, 2011).

Un estudio en el que se expuso a dos voluntarios durante 2 horas a una concentración de 100 o de 200 ppm puso de manifiesto que la retención pulmonar de nB está próxima al 48% en descanso y al 40% cuando se realiza un esfuerzo físico. Esta retención es independiente de la concentración y de la duración de la exposición. Las concentraciones que se midieron en sangre arterial fueron bajas, 0,3-0,5 mg/kg de peso corporal en reposo y 1 mg/kg cuando se realiza ejercicio (INRS, 2011).

Distribución

Después de la absorción, el nB se distribuye por todo el organismo, encontrándose las concentraciones más altas en el hígado, riñón y pulmones en la rata (INRS, 2011).

En el hombre las concentraciones encontradas en tejidos son bajas, dándose la concentración más elevada en el hígado (INRS, 2011).

Metabolismo

El nB puede ser metabolizado por los microsomas hepáticos en la rata y el nB inhalado puede inducir el citocromo P-450 de hígado, riñón o pulmón en ratas. El nB también es un sustrato para la alcohol dehidrogenasa. El pirazol, un conocido inhibidor de la alcohol dehidrogenasa, bloquea el metabolismo del nB (ACGIH, 2007). Esta vía implica una oxidación a ácido butírico y degradaciones posteriores a ácidos y cetonas más cortas, hasta llegar a CO₂. Una vía menos importante es la conjugación con ácido glucurónico y ácido sulfúrico (INRS, 2011).

Eliminación

En la rata, después de la administración de 450 mg/kg de nB, se comprobó que la mayor parte se eliminaba rápidamente en el aire exhalado en forma de CO₂ (83% en 24 horas), junto con pequeñas cantidades del alcohol inalterado (menos de 1%). La cantidad eliminada en la orina es inferior al 4,4% (INRS, 2011).

ESTUDIOS EN ANIMALES

Exposición aguda

El nB es ligeramente tóxico para los animales por exposición aguda. El órgano crítico es el sistema nervioso central. Es irritante cutáneo, ocular y respiratorio.

En la siguiente tabla se pueden ver los valores obtenidos para la DL₅₀ o para la CL₅₀ en varias especies animales y distintas condiciones (INRS, 2011).

Vía	Especie	DL ₅₀ o CL ₅₀
Oral	Rata	790 - 4.360 mg/kg
	Ratón	2.680 mg/kg
	Conejo	3.500 mg/kg
	Hámster	1.200 mg/kg
	Perro	1.782 mg/kg
Inhalación	Rata	> 20.000 mg/m ³ /4h
	Ratón	> 20.300 mg/m ³ /7h
Cutánea	Conejo	3.400 - 5.300 mg/kg

Exposición subcrónica

Se administró oralmente a través de una sonda 0, 30, 125 o 500 mg/kg/día de nB a grupos de ratas CD (30 machos y 30 hembras) durante 13 semanas. No se encontró relación entre la dosis y la mortalidad, el peso corporal o de los órganos ni el consumo de alimentos. No se encontraron diferencias entre los animales tratados y los controles ni en

los exámenes oftalmológicos, ni en los histopatológicos. A la dosis más alta se observó ataxia e hipoactividad, sobre todo en las 6 últimas semanas del experimento, pero los efectos, que aparecían a los 2-3 minutos de administrar la dosis, desaparecían antes de 1 hora. El NOAEL fue de 125 mg/kg/día (Toxicity Research Laboratories, 1986).

Aunque existen más estudios que han evaluado los efectos del nB después de exposiciones repetidas por inhalación, ninguno de ellos se considera adecuado para el establecimiento de un valor límite (ACGIH, 2007).

Carcinogenicidad

No existen estudios.

Genotoxicidad

El nB no presentó mutagénesis en el ensayo con *Salmonella typhimurium*, linfocitos humanos, fibroblastos pulmonares (V79) o células de ovario de hámster chino, ni demostró actividad clastogénica en un test realizado con micronúcleos de ratón en vivo (ACGIH, 2007)

Toxicidad para la reproducción

El nB no afecta la fertilidad de los animales y sólo es ligeramente fetotóxico en presencia de una toxicidad materna elevada (INRS, 2011).

Fertilidad

No se observó ningún efecto en la fertilidad de ratas macho expuestas por inhalación a 0, 3.000 y 6.000 ppm durante 6 semanas, apareadas con hembras no expuestas.

Tampoco se observaron en ratas hembra expuestas en el agua de bebida a 0, 300, 1.000 y 5.000 mg/kg/día durante 8 semanas, modificaciones en el ciclo estral. No se observó ningún efecto en los fetos nacidos después del apareamiento durante el periodo de exposición (INRS, 2011).

Desarrollo

La exposición por inhalación de ratas (0, 3.500, 6.000 y 8.000 ppm, 6 horas/día, durante los días 1 a 19 de la gestación) provocó a partir de 6.000 ppm, toxicidad materna, una disminución en la ingesta de alimentos y pérdida de peso corporal, sin otro efecto fetotóxico. El NOAEL es de 3.500 ppm tanto para las madres como para los fetos.

En ratas expuestas en el agua de bebida a 0, 300, 1.000 y 5.000 mg/kg/día durante 8 semanas, incluidos los 21 días de gestación no se observó ningún efecto para el desarrollo, fuera de un aumento de las variaciones esqueléticas y viscerales para la dosis más alta, acompañado de una importante toxicidad materna (INRS, 2011).

Sensibilización

Se ha publicado algún estudio sobre aplicación tópica controlada de nB, pero no se ha encontrado ningún signo de sensibilización en ninguno de ellos (ACGIH, 2007).

ESTUDIOS EN HUMANOS

La toxicidad sistémica del nB es baja, aunque puede potenciar la toxicidad hepática de otros compuestos, como por ejemplo tetracloruro de carbono (Cornish y Adefuin, 1967).

El nB, tanto en fase líquida como en fase vapor, puede causar irritación del tracto respiratorio superior, de la piel y de los ojos.

Cuando seis voluntarios varones sanos (21-34 años de edad) fueron expuestos a concentraciones intermitentes de 197 ppm de nB por vía respiratoria (válvula y boquilla) durante cuatro períodos de 30 minutos en descanso o realizando un ejercicio físico ligero, la absorción fue de 535 mg de nB (Astrand *et al.*, 1976). En reposo, la absorción resultó ser de un 47% mientras que durante el ejercicio, la absorción osciló entre 36 y 39%. La

concentración de nB en sangre arterial aumentó de 0,5 ppm en reposo hasta 1,1 ppm durante el ejercicio.

Cuando seis hombres jóvenes sanos inhalaban 100 ppm mediante boquilla durante cuatro períodos, en descanso o realizando ejercicio gradual, la concentración de nB en sangre arterial aumentó de 0,3 ppm en reposo a 0,6, 0,9 y 1,3 ppm durante los tres períodos de 30 minutos de ejercicio cada vez más intenso. En reposo, la absorción resultó ser de un 48% mientras que durante el ejercicio, la absorción osciló entre 37 y 41%. Ninguno de los seis participantes en estos estudios toxicocinéticos sufrió irritación u otros efectos adversos para la salud (Astrand *et al.*, 1976).

En 1945, en una planta de fabricación de gabardinas, los trabajadores empezaron a experimentar problemas oculares cuando se sustituyó el disolvente que empleaban, etanol desnaturalizado con gasolina de aviación, por otro que contenía n-butanol, etanol desnaturalizado y pequeñas cantidades de diacetona alcohol (Cogan y Grant, 1945). Las concentraciones de nB en ambiente variaban entre 15 y 100 ppm, dándose las concentraciones más elevadas en las áreas donde estaba el mayor número de trabajadores afectados. De los 35 trabajadores, mujeres en su mayoría, 28 tuvieron excesivo lagrimeo e inflamación de la córnea. El daño corneal (ambos ojos afectados en la misma medida) se caracterizó por el desarrollo de vacuolas translúcidas en el epitelio. Todos estos síntomas desaparecieron a los 10 días de cesar la exposición.

Tabershaw *et al.* (1944) estudiaron a los trabajadores de seis plantas de fabricación de impermeables y gabardinas. Los trabajadores se quejaban de irritación ocular. Aunque la exposición en cuatro de las seis plantas era debida a una mezcla de disolventes, las quejas desaparecieron cuando se

suprimió el nB o se redujo su empleo. En este estudio, no hubo quejas cuando las concentraciones ambientales de nB variaban entre 5 y 14 ppm. En una planta en la que el nB era el único disolvente utilizado y la concentración ambiental oscilaba entre 20 y 65 ppm hubo quejas de 5 de los 30 trabajadores. En otra planta donde la concentración ambiental estaba entre 60 y 115 ppm, fueron frecuentes las quejas por irritación ocular, olor repugnante, dolor de cabeza y mareos. Fue frecuente la dermatitis alrededor de las uñas y a lo largo de los lados de los dedos cuando no se utilizaron guantes u otras precauciones (Tabershaw *et al.*, 1944).

Es importante señalar que en estos estudios iniciales (Tabershaw *et al.*, 1944, Cogan y Grant, 1945) se evaluaron sólo un número limitado de muestras de la zona y que la naturaleza de las actividades de fabricación sugiere que los trabajadores podían probablemente haber estado expuestos a concentraciones más altas durante períodos breves de tiempo.

El estudio más completo del potencial de irritación ocular del nB fue descrito en 1949. (Stern *et al.*, 1949). Se siguieron durante 10 años las historias de trabajo y registros de los exámenes médicos de 16 a 99 hombres que trabajaban en la fabricación de papel fotográfico utilizando nB como disolvente. En las zonas en que las concentraciones alcanzaban 200 ppm, eran frecuentes visión borrosa, lagrimeo, fotofobia, ardor, edema corneal moderado y edema en la conjuntiva. Cuando las concentraciones de n-butanol en el aire en el trabajo se redujeron a 100 ppm o menos, la irritación de los ojos fue mucho menos frecuente y se asoció a cortos espacios de tiempo en los que la concentración fue superior a 100 ppm.

En contraste con los estudios en la industria, en un estudio en una cámara de inhalación con diez voluntarios de

ambos sexos que no habían estado expuestos a nB (Nelson *et al.*, 1943) expuestos de 3 a 5 minutos a varias concentraciones, se observó irritación ocular y quejas unánimes de irritación de la garganta cuando la concentración era de 50 ppm. La mayoría de los voluntarios experimentaron irritación leve del tracto respiratorio superior a 25 ppm. En este estudio se llegó a la conclusión de que las concentraciones en el aire ambiente inferiores a 25 ppm fueron las concentraciones más altas que la mayoría de los sujetos estimaron aceptables para 8 horas de exposición. Varios de los voluntarios se quejaron de dolor de cabeza leve después de la exposición.

Analizando estos resultados, Stern (1949) llegó a la conclusión que los trabajadores se adaptaban fácilmente a concentraciones que son inicialmente irritantes, sobre todo para visitantes ocasionales o trabajadores de oficina.

Velázquez *et al.* (1969) examinaron a 11 hombres expuestos a nB de 3 a 11 años a 80 ppm durante la fabricación de cinta de acetato de celulosa sin protección auditiva. Nueve de estos hombres experimentaron una mayor pérdida de audición (hipoacusia) en relación directa con el tiempo de exposición en comparación con un grupo control de 47 trabajadores expuestos únicamente a ruido (90-100 dB). La edad de los trabajadores afectados oscilaba entre 20 y 39 años.

En contraste con las observaciones clínicas hechas por Stern *et al.*, (1949), Velázquez *et al.* (1969) encontraron bronquitis crónica en los 11 trabajadores expuestos al nB, disnea y tos en 4, anemia en 5, función hepática afectada en 3, temblor de manos en 2, y sólo 5 de los 11 trabajadores fueron clasificados como asintomáticos.

Se encontraron signos transitorios, pero evidentes de vértigo con náuseas, vómitos y dolor de cabeza en cinco de

los siete trabajadores expuestos a concentraciones desconocidas de nB de 18 a 24 meses (Seitz, 1972)

En otro estudio (Hempel-Jorgensen *et al.*, 1998) se investigaron sólo los efectos irritantes de n-butanol, solos y con otros compuestos orgánicos volátiles. Ocho voluntarios no fumadores, que no habían estado expuestos a nB tenían un ojo expuesto a nB usando gafas especiales a 0, 99, 314, y 990 ppm durante períodos de 1 hora. Los cambios en la hiperemia conjuntival se correlacionaron con la concentración, sin embargo el aumento fue estadísticamente significativo sólo para el nivel más alto de concentración.

En otro estudio (Wysocki y Dalton, 1996) con 32 trabajadores expuestos a nB y 32 controles que no habían estado expuestos a nB se obtuvo un umbral de olor medio de 0,17 ppm y un umbral de irritación intranasal de 2042 ppm. El menor umbral de irritación nasal fue 289 ppm. La correlación entre los umbrales de irritación de la nB y los umbrales de detección olfativa no fue estadísticamente significativa. El consumo de tabaco no fue significativo en relación con cualquiera de los umbrales. No se encontraron diferencias por sexo. En concentraciones por debajo de los umbrales, los sujetos no expuestos previamente experimentaron más irritación que los trabajadores. Por encima de los umbrales de irritación intranasales no se encontraron diferencias entre los trabajadores de las fábricas y los sujetos no expuestos previamente.

RECOMENDACIÓN

El nB, tanto en fase líquida como en fase vapor puede causar irritación del tracto respiratorio superior, de la piel y de los ojos. Se considera que la irritación ocular es el principal efecto adverso de la exposición a nB. La mayoría de los estudios sobre la

irritación ocular están basados en la exposición, tanto de trabajadores como de voluntarios, publicados en los años 40. En el más completo de estos trabajos (Sterner *et al.*, 1949) se realizó un estudio durante 10 años en trabajadores, expuestos a una concentración promedio de nB en la zona de respiración de 100 ppm. Se detectaron pocas quejas debidas a irritación y la mayoría de ellas correspondían probablemente a exposiciones de corta duración que superaban las 100 ppm.

En estudios anteriores y más limitados se detectó irritación ocular en trabajadores en plantas de fabricación de gabardinas (Tabershaw *et al.*, 1944, Cogan y Grant, 1945) a concentraciones entre 15 y 115 ppm, pero como en el caso anterior, muchas de ellas correspondían probablemente a exposiciones de corta duración que superaban estos valores.

Se realizó una prueba (Nelson *et al.*, 1943) con voluntarios y se encontró que la exposición a 50 ppm de nB causaba irritación ocular. Sin embargo, se observó (Sterner *et al.*, 1949) que los empleados de planta se adaptaban fácilmente a concentraciones que eran inicialmente irritantes, sobre todo para visitantes ocasionales o trabajadores de la oficina.

De acuerdo con lo anterior, se recomienda un VLA-ED[®] de 20 ppm para proteger del potencial riesgo de irritación ocular. Se recomienda también un VLA-EC[®] de 50 ppm ya que exposiciones de corta duración superiores a 100 ppm, provocan los primeros síntomas de irritación ocular (Sterner *et al.*, 1949).

A pesar de que el nB puede penetrar en la circulación sanguínea después de aplicación tópica, no se recomienda la notación "vía dérmica" basándose en que la penetración percutánea a través de la piel intacta es insignificante

comparada con la penetración por otras vías. No existen suficientes datos para recomendar la notación “Sen” (ACGIH, 2007).

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades en la medición.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (2007). Documentation of the Threshold Limit Values. 2007 Supplement to the 7th Edition.

Astrand I; Ovrum P; Lindquist T; *et al.* (1976). Exposure to Butyl Alcohol: Uptake and Distribution in Man. *Scand. J Work Environ Health* 2(3):165–175

Cogan DG; Grant WM (1945). An Unusual Type of Keratitis Associated with Exposure to n-Butyl Alcohol (Butanol). *Arch Ophthalmol* 33:106–108

Cornish HH; Adefuin J (1967). Potentiation of Carbon Tetrachloride Toxicity by Aliphatic Alcohols. *Arch Environ Health* 14:447–449

Hempel-Jorgensen A; Ljaergaard SK; Molhave L (1998). Cytological Changes and Conjunctival Hyperemia in Relation to Sensory Eye Irritation. *Int Arch Occup Environ Health*. 71:225–235.

INRS (2011). Institut National de Recherche et de Sécurité. Fiche toxicologique FT 80

Nelson KW; Ege Jr JF; Ross M; *et al.* (1943). Sensory Response to Certain Industrial Solvent Vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25:282–285

Seitz B (1972). Occurrence of Serious Vertigo after Handling of Butanol and Isobutanol: Three cases. *Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc* 33:393–395

Sterner JH; Crouch HC; Brockmyre HF; *et al.* (1949). A Ten-Year Study of Butyl Alcohol Exposure. *Am Ind Hyg Assoc Q* 10:53–59

Tabershaw IR; Fahy JP; Skinner JB (1944). Industrial Exposure to Butanol. *J Ind Hyg Toxicol* 26:328–330

Toxicity Research Laboratories, 1986. Rat Oral Subchronic Toxicity Study of Normal Butanol. TRL Study #032-006. Toxicity Research Laboratories Muskegon, MI (1986)

Velazquez J; Escobar R; Almaraz A (1969). Audiologic Impairment Due to n-Butyl Alcohol Exposition, pp. 231–234. In: *Proceeding of the XVI International Congress on Occupational Health*, Tokyo.

Wysocki CJ; Dalton P (1996). Odor and Irritation Thresholds for 1-Butanol in Humans. Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA.