

2,4-PENTANODIONA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA 2,4-PENTANODIONA

DLEP 88

2014

VLA-ED[®]: 20 ppm (83 mg/m³)
VLA-EC[®]: 40 ppm (166 mg/m³)
Notación: vía dérmica

Sinónimos: acetilacetona, acetil-2-propanona, diacetilmetano.
Nº CAS: 123-54-6
Nº CE: 204-634-0

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

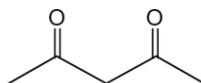
La 2,4-pentanodiona es un líquido incoloro con olor rancio a temperatura ambiente. Fácilmente soluble en agua.

Factor de conversión: 1 ppm = 4,16 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa)

Peso molecular: 100,12

Fórmula molecular: C₅H₈O₂

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua: 166 g/l a 20°C

Punto de fusión: - 23,2°C

Punto de ebullición: 140°C

Presión de vapor: 0,92 kPa a 20°C

Peso específico: 0,9763 g/cm³ a 20°C

Densidad de vapor: 3,45 veces la del aire

Punto de inflamación: 35,5°C

Límite de explosividad: inferior 2,4% y superior 11,6% (concentración en aire)

Umbral de olor: 10 - 20 ppb

USOS MÁS FRECUENTES

La 2,4-pentanodiona (2,4PD) se utiliza como intermedio químico en la fabricación de productos farmacéuticos, colorantes y productos fitosanitarios. También se usa como aditivo en gasolinas y lubricantes, para favorecer el secado de barnices y tintas de impresora, como quelante de metales, modificador de poliolefinas y en la síntesis de agentes antibacterianos, en particular sulfametazina.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

La toxicocinética se estudió en ratas macho Fischer-344 (Frantz *et al.*, 1998), mediante administración única intravenosa de 2,4PD en un rango de 4 a 430 mg/kg y por vía inhalatoria mediante una exposición durante 6 horas a 400 ppm. Por vía intravenosa los niveles disminuyen en sangre de una manera biexponencial con una $t_{1/2}$ de 2-45 min en la primera fase y una $t_{1/2}$ de 10,7 h en la segunda. Por vía inhalatoria, la 2,4PD se absorbe rápidamente y se distribuye uniformemente en plasma, músculo, cerebro, hígado y tejido graso por su solubilidad en agua y lípidos (coeficiente de reparto octanol/agua $\log P_{ow} = 0,4$); después de cesar la exposición los niveles en sangre de 2,4PD sin metabolizar prácticamente no son detectables a las 12 horas. Los metabolitos se eliminan por orina. Sólo a concentraciones altas y exposiciones repetidas se puede producir acumulación.

ESTUDIOS EN ANIMALES

Toxicidad aguda

En estudios de toxicidad aguda la 2,4PD presentó potencia moderada por vía

inhalatoria, dérmica y digestiva (Ballantyne *et al.*, 1986).

Mediante administración por sonda en ratas Wistar, se obtuvieron valores de LD_{50} entre 575-1000 mg/kg, las ratas hembras mostraron mayor susceptibilidad que los machos. Presentaron signos agudos de narcosis, andar lento e inestable, seguido de temblores y postración. Los animales morían a las pocas horas de la administración; los que sobrevivieron se recuperaban en uno o dos días.

Mediante administración intraperitoneal la toxicidad letal concuerda con la obtenida vía oral; los signos principales son narcosis, seguido de muerte o temblores, ataxia y pérdida del reflejo de enderezamiento.

Por vía inhalatoria, mediante administración durante 4 horas en ratas Wistar, se obtuvo una LC_{50} de 1224 ppm (Ballantyne *et al.*, 1986). Las muertes, aparentemente, ocurren por depresión del SNC y dificultad respiratoria. No se observaron datos clínicos a 628 ppm. No se observaron lesiones neuropatológicas en SNC ni en el sistema nervioso periférico.

Por vía dérmica, la LD_{50} obtenida para 2,4PD indica una toxicidad moderada y produce una ligera irritación dérmica a dosis altas. En un estudio (Ballantyne 2001), se administró en piel afeitada de conejos de la raza Nueva Zelanda: 0, 244, 975 y 1463 mg/kg durante 9 días seguidos, salvo los dos días del fin de semana sin administración; se administra durante 6 horas/día con oclusión; se determinó una LD_{50} de 1375 mg/kg en machos y 790 mg/kg en hembras, las muertes se producían entre 45 min y 24 horas. Los animales muertos presentaban dilatación de pupilas y sangre en la saliva; se

observaron hemorragias y degeneración neuronal en el hipotálamo, hipocampo, mesencéfalo, corteza piriforme y protuberancia anular. También se observó congestión y hemorragia en el timo. Se obtuvo un NOAEL de 244 mg/kg/día excepto para irritación dérmica. En la piel se observaba ligero eritema y edema al retirar la oclusión.

La 2,4PD, β -dicetona, no produce la neuropatía periférica característica de las γ -dicetonas (Ballantyne *et al.*, tox update, 2001); aunque sí produce efectos neurotóxicos en SNC a altas dosis. En otro estudio, hecho para ver la relación entre la estructura química de dicetonas y la neurotoxicidad periférica (Nagano *et al.* 1983), encontraron neurotoxicidad periférica en 2,4PD, aunque menor que en 2,5 hexanodiona.

En estudios de irritación ocular mediante instilación de 0,1 ml de 2,4PD en el saco conjuntival de conejos, aparece ligera conjuntivitis de menos de 24 horas de duración y sin daño en la córnea.

Toxicidad subcrónica

En un estudio de exposición por vía inhalatoria (Dodd, *et al.* 1986), exposiciones repetidas producen neurotoxicidad y otros efectos adversos a concentraciones altas. El estudio se hizo con ratas Fischer-344, en grupos de 10 machos y 10 hembras, se las expuso a vapor de 2,4PD durante 9 días y 6 h/día a concentraciones de 805, 418, 197, y 0 (control) ppm. Sólo a 805 ppm se observaron efectos adversos de irritación sensorial, también, disminución del peso del cuerpo y los órganos, linfocitosis e inflamación moderada de la mucosa nasal. A 197 ppm, aparte de una mínima inflamación de la mucosa nasal, no se observaron otros efectos.

En estudios durante 14 semanas (6 h/día y 5 días/semana), se expuso a las

ratas Fischer-344 a 650, 307, 101 y 0 (control) ppm. En grupos de 20 machos y 20 hembras. A 650 ppm todas las ratas hembras y 1/3 de los machos mueren entre la segunda y sexta semana de exposición; estos habían sufrido cambios degenerativos graves en núcleos profundos del cerebelo, núcleos vestibulares y cuerpos estriados, y degeneración aguda linfocítica en el timo. No se observa evidencias de neuropatía periférica. A 307 ppm no muere ningún animal, pero las hembras presentan ligero menor crecimiento y en ambos sexos hay pequeñas alteraciones hematológicas y en orina. A 101 ppm no se encuentran diferencias con las ratas control. Por lo tanto, en este estudio obtuvieron en ratas, mediante inhalación durante 14 semanas, un LOAEL y un NOAEL de 307 y 101 ppm respectivamente.

Toxicidad crónica / Genotoxicidad

Se han realizado varios ensayos *in vivo* e *in vitro* para estudiar la genotoxicidad de 2,4PD (Ballantyne *et al.*, 2001). En ensayos de mutación inversa con varias cepas de *Salmonella typhimurium* no se formaron colonias revertientes.

Sí se observaron efectos genotóxicos en ensayos *in vitro* con células CHO, derivadas de ovario de hámster chino, se obtuvo un aumento en la frecuencia en intercambio de cromátidas hermanas. En estas mismas células en ausencia de activación metabólica la 2,4PD es clastogénica.

Ensayos con ratones Swiss-Webster, administrando por inyección única intraperitoneal altas dosis de 2,4PD, se vio que producía un incremento, relacionado con la dosis, en la producción de micronúcleos en eritrocitos y médula ósea. Este efecto no se dio en ratas Sprague-Dawley. Sin embargo, cuando se administra vía

inhalatoria no se encontró evidencia de genotoxicidad ni en ratones ni en ratas.

Toxicidad para la reproducción

La inhalación de 2,4PD presenta efectos leves en el desarrollo y en la reproducción en ratas.

Se expuso a ratas preñadas a 0, 53, 202 o 398 ppm de 2,4PD, 6 horas/día durante los días 6 al 15 de gestación, correspondiente con el periodo de la organogénesis (Tyl. *et al.* 1990). En las madres sólo a la dosis más alta presentaban pérdida de peso, que recuperan después de la exposición y no se producían daños histológicos en el cerebro. También a esta dosis se produjo en los fetos retraso en la osificación, a 202 ppm sólo se observó pérdida de peso. El NOAEL obtenido fue 53 ppm. No se observó embriotoxicidad ni teratogenicidad en ningún nivel.

En un ensayo letal dominante, se expuso a ratas macho a 0, 99, 412 y 694 ppm, 6 horas/día durante 5 días consecutivos. En el apareamiento posterior a la exposición, con hembras no expuestas, se observó que el factor letal dominante (FL%) aumenta ligeramente a 694 ppm. Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, hay una relación dependiente de la dosis compatible con un efecto transitorio leve letal dominante en la fase de espermatida de la espermatogénesis (Tyl *et al.* 1989).

ESTUDIOS EN HUMANOS

No se ha encontrado estudios de toxicidad sistémica en humanos. En un estudio mediante aplicación de 2,4PD con parches en la piel, se observó en 2 de 12 voluntarios una urticaria ligera y en 7 de 12 una reacción ambigua; las reacciones desaparecen a las 48 h (Sterry y Schmoll, 1985).

RECOMENDACIÓN

La 2,4PD es un compuesto volátil con toxicidad aguda moderada, en exposiciones repetidas a altas concentraciones es neurotóxico central, fetotóxico y clastogénico.

Se recomienda un VLA-ED[®] de 20 ppm y un VLA-EC[®] de 40 ppm para proteger de los efectos adversos de 2,4PD.

Si partimos del NOAEL de 101 ppm, obtenido por vía inhalatoria con ratas, al dividirlo por 4, factor de la escala alométrica aplicable por las diferencias interespecies, y teniendo en cuenta un factor de corrección debido a que el ensayo en ratas fue de 6 h/día obtendríamos un valor de 20 ppm que protegería frente a los efectos sistémicos para exposiciones de 8 h/día (DFG, 2012; ECHA, 2012, Schenk y Johanson, 2010). En cuanto a la toxicidad para la reproducción, se obtuvo un NOAEL de 53 ppm, la concentración siguiente estudiada fue 200 ppm, donde se produjo una baja toxicidad por pérdida de peso en el feto. Con el valor propuesto de 20 ppm se protegería también frente a la toxicidad para el desarrollo. Para proteger frente a los efectos sobre SNC y debido también a la alta pendiente de la curva dosis-respuesta se propone un valor VLA-EC[®] de 40 ppm.

Se recomienda la notación “vía dérmica”, porque se ha demostrado que la aplicación repetida en la piel de animales de experimentación produce efectos sistémicos, sobre todo en el sistema nervioso (Ballantyne 2001).

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (2011). Documentation of the Threshold Limit Values. 2011 Supplement to the 7th Edition.

Ballantyne B; Dodd DE, Myers RC, Nachreiner DJ.: The acute toxicity and primary irritancy of 2,4-pentanedione. Drug Chem Toxicol.; 9(2): 133-46. (1986).

Ballantyne B; Cowley T J: Toxicology update: 2,4-pentanedione. J. Appl Toxicol 21:165-171. (2001).

Ballantyne B.: Systemic toxicity from repeated cutaneous contact with 2,4-pentanedione. Vet and Huma Toxicol. Feb;43(1). (2001).

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft List of MAK and BAT values 2012. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No. 48

Dodd DE; Garman RH; Pritts RM; et al.: 2,4-pentanedione: 9-day and 14 week vapor inhalation studies in Fischer-344 rats. Fund Appl Toxicol 7:329-339. (1986).

ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.

Frantz SW; Ballantyne B; Leung H-W: Acute intravenous and inhalation

pharmacokinetics of 2,4-pentanedione in Fischer-344 rats. Toxicol Ind Health 14:413-428. (1998).

GESTIS database on hazardous substances. Information system on hazardous substances of the German Social Accident Insurance, <http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp>

Nagano M; Misumi J; Nomura S: An electrophysiological study of peripheral neurotoxicity of 2,3-butanedione, 2,4-pentanedione and 2,5-hexanedione in rats. Jpn J Ind Health 25:471-482 (1983).

Schenk L and Johanson G (2010). Use of uncertainty factors by the SCOEL in their derivation of health-based occupational exposure limits. Crit Rev Toxicol. (2010) 40(9):791-8

Sterry W, Schmoll M (1985) Contact urticaria and dermatitis from self-adhesive pads. Contact Dermat 13: 284 – 285

Tyl RW; Ballantyne B; Fisher LC; et al.: Dominant lethal assay of 2,4-pentanedione vapor in Fischer-344 rats. Toxicol Ind Health 5:463-477 (1989).

Tyl RW; Ballantyne B; Pritts IM; et al.: An evaluation of the developmental toxicity of 2,4-pentanedione in the Fischer-344 rat by vapor exposure. Toxicol Ind Health 6:461-474. (1990).