

5 47. 215: 613.155.3

60005 - A1KA-D1/2

2<sup>e</sup> 2x.

**WERKGROEP VAN DESKUNDIGEN**  
**van de Nationale MAC-Commissie**

**RAPPORT**  
**inzake grenswaarde**  
**n-PENTAAN**

**Bibliotheek**  
**Min. van Sociale Zaken**  
**D-G v.d. Arbeid**  
**Pb 69 2270 MA Voorburg**

**Voorburg, januari 1981**  
**Nr. 2/81**  
**(Herziening van rapport**  
**nr. 3/77 op basis van**  
**recentere literatuur)**

| <u>INHOUD.</u>                                                             | Blz. |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| 1. Technische gegevens                                                     | 1    |
| 2. Analytische methoden                                                    | 2    |
| 3. Grenswaarden in andere landen                                           | 3    |
| 4. Farmacokinetische gegevens                                              | 3    |
| 5. Dierexperimentele gegevens                                              | 4    |
| 6. Observatie bij de mens                                                  | 6    |
| 7. Discussie en samenvatting                                               | 7    |
| 8. Samenvatting gewenst onderzoek betreffende de toxiciteit van n-pentaaan | 7    |
| 9. Advieswaarde n-pentaaan                                                 | 7    |
| 10. Literatuur                                                             | 8    |

Bibliotheek  
 Min. van Sociale Zaken  
 D-G v.d. Arbeid  
 66 2270 MA Voorburg

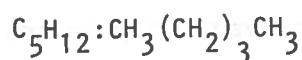
## n-PENTAAN

### 1. TECHNISCHE GEGEVENS

Chemische en fysische eigenschappen (R.C. Weast, 1976/77)

kleurloze, heldere vloeistof bij kamertemperatuur

chemische formule



molecuul gewicht

72,15

soortelijk gewicht (20°/40°C)

0,6262

smeltpunt

-129,723°C

kookpunt (760 mm Hg)

36,073°C

dampspanning (18,5°C)

400 mm HG

soortelijk gewicht van ver-

1,98 bij 25°C en 760 mm Hg

zadigde damp in lucht (lucht=1)

percentage in verzadigde lucht 66

(25°C, 760 mm Hg)

oplosbaarheid in water 16°C

0,0369 g/100 ml

goed oplosbaar in ethylalcohol,

ethylether, aceton en benzeen

1 mg/m<sup>3</sup>

= 0,340 ppm

1 ppm

= 2,94 mg/m<sup>3</sup>

### Zuiverheid en voorkomen

Zuiver n-pentaan wordt in de industrie zelden aangewend.

Technisch pentaan bevat over het algemeen 45-80% n-pentaan en daarnaast een aantal isomeren, o.a. 2,2-dimethylbutaan, cyclopentaan 2,3-dimethylbutaan en verder 2-methylpentaan, 3-methylpentaan en sporen butaan en hexaan.

Technisch pentaan wordt gebruikt als reactiemedium en bij de fabricage van expandeerbaar polystyreen.

Gezien het lage kookpunt is n-pentaan niet of nauwelijks aanwezig in andere koolwaterstofoplosmiddelen, waarvan het kooktraject op enkele uitzonderingen na zoals "gasoline" of "petroleumether" veel hoger ligt.

## 2. ANALYTISCHE METHODEN

### Environmental monitoring

Concentraties pentaan in de lucht kunnen met de vereiste gevoeligheid, nauwkeurigheid en specificiteit bepaald worden met Methode nr. S 379 van het NIOSH/OSHA Standards Completion Program (NIOSH, '75).

#### a. Beschrijving van het principe.

Lucht wordt met een constante bekende snelheid gezogen door een glazen absorptiebuisje met inwendige diameter van 4 mm, waarin achter elkaar twee segmenten met 100 mg en 50 mg actieve kool zijn aangebracht. De geadsorbeerde pentaan wordt vrij gemaakt door vloeistof elutie met zwavelkoolstof. Analyse van het eluaat geschiedt door injectie op een gaschromatograaf uitgerust met een 28 ft x 1/8 in. s.s. kolom gepakt met 10% FFAP op 80/100 mesh chromosorb W-AW, 52 C en een vlamionisatie detector.

Voor complexe mengsels kan het nodig zijn de gaschromatograaf te koppelen met een massaspectrometer voor identificatie van de componenten.

#### b. Toepassing.

De methode is toepasbaar voor de bepaling van plafondwaarde concentraties (monstersnelheid 250 ml/min.) en tijdgemiddelde concentraties (monstersnelheid 50 ml/min.). De methode is geschikt voor stationaire bemonstering en voor toepassing in een personal air sampler.

#### Opmerking:

in gevallen waarin pentaan de enige verontreinigde component is, kan bepaling van de pentaanconcentratie geschieden met een "total hydrocarbon analyser" berustend op de detectie door vlamionisatie of verbrandingswarmte (continue detectie).

### Biological monitoring

In afwezigheid van kwantitatieve gegevens omtrent de relatie tussen de opname, de distributie en het metabolisme en de eliminatie is er thans nog geen mogelijkheid tot "biological monitoring". Het is mogelijk dat door bepaling van het petaangehalte in de uitademingslucht na afloop der werktijd een graadmeter voor de

expositie gedurende het werk verkregen kan worden.

### 3. GRENSWAARDEN IN ANDERE LANDEN

U.S.A. ACGIH-TLV (1980) TWA 600 ppm (= 1800 mg/m<sup>3</sup>)  
STEL 750 ppm (= 2250 mg/m<sup>3</sup>)  
NIOSH STANDARD (1977 voorgesteld) 120 ppm (= 350 mg/m<sup>3</sup>)  
ceiling 15 min. 610 ppm (= 1800 mg/m<sup>3</sup>)  
W. Duitsland MAK (1980) 1000 ppm (= 2950 mg/m<sup>3</sup>)  
USSR Grenswaarde voor alifatische koolwaterstoffen met een  
ketenlengte van 1-10 C-atomen 85 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>)  
(Truhaut et al., 1973).

### 4. FARMACOKINETISCHE GEGEVENS

#### Opnamemogelijkheden in industriële situaties

A priori kan als voornaamste opnameweg de inhalatie worden aangenomen. De grote vluchtigheid maakt dat incidenteel huidcontact niet met enige opname van betekenis via de huid gepaard kan gaan. Kwantitatieve gegevens staan niet ter beschikking. Studies over retentie, opname en eliminatie via de longen zijn met pentaan niet verricht. In analogie met studies op vrijwilligers met o.a. hexaan is te verwachten dat na enkele uren expositie aan een bepaalde concentratie een continu niveau van opname, retentie en uitscheiding wordt bereikt, waarbij een evenwichtstoestand ontstaat tussen de concentratie in de lucht en het niveau in het bloed en andere weefsels (met uitzondering van het vetweefsel, daar dit een hoge opnamecapaciteit zal hebben door de grote vetoplosbaarheid van pentaan). Voor hexaan o.a. zijn de opname en de retentie bij een concentratie in de inademiingslucht van 87 tot 122 ppm vastgesteld op res. 27,8 en 5,6% (Nomiya et al., 1974 a). Orale opname speelt in industriële situaties geen rol.

#### Distributie

Men mag verwachten dat in analogie met de distributie van hexaan, pentaan zich zal verdelen in de verschillende organen in evenredigheid met het vetgehalte (Böhlen et al., 1973).

### Biotransformatie

Er zijn geen studies gedaan over het metabolisme van pentaan in het dierlijk organisme. Studies in vivo en in vitro met alkanen hebben aangetoond dat door bacteriën en door levermicrosomen alkanen kunnen worden geoxydeerd (Thysse et al., 1958; Thysse et al., 1963; Frommer et al., 1972; Ichihara et al., 1969; Houston, 1974). In het geval van pentaan kan men verwachten dat dit geoxydeerd kan worden tot pentanol en eventueel verder tot valeriazuur en ten slotte tot  $\text{CO}_2$  en water. n-Pentaan kan niet gemetaboliseerd worden tot een  $\gamma$ -diketon. Het is bekend, dat in muizen de inhalatie van n-hexaan gedurende enkele dagen leidt tot een verhoogde activiteit van het mono-oxygenase systeem in de lever en een verhoging van het gewicht van dit orgaan (Krämer et al., 1974). Voor n-pentaan is dit niet onderzocht, maar mogelijk ook het geval.

### Uitscheiding

Wat betreft de uitscheiding mag men aannemen dat het grootste deel van het opgenomen pentaan onveranderd via de longen wordt uitgescheiden zoals het geval is met hexaan (Noiyama et al., 1974 b). In het geval van hexaan bedroeg het percentage van via de longen uitgescheiden hexaan meer dan 50% van de geschatte totaal opgenomen hoeveelheid. Of dit percentage bij het vluchtiger pentaan hoger is, zal voor een deel ook afhangen van de snelheid van de metabole transformatie, waarover geen gegevens bestaan.

## 5. DIEREXPERIMENTELE GEGEVENS

### Acute toxiciteit

De uiterst schaarse gegevens over de acute toxiciteit van pentaan zijn samengevat in verschillende publicaties (Gerarde, 1963; Estler, 1938). Zij berusten op een beperkt aantal oudere onderzoeken gericht op het onderzoek van acute inhalatie effecten (Lazarew, 1929; Fühner, 1921). Lazarew (1929) rapporteert dat de berekende minimale concentratie die bij muizen bij een 2-urige expositie na een kortdurend excitatiestadium

tot beginnende narcose leidt 200.000 - 300.000 mg/m<sup>3</sup> bedraagt (68.000 - 102.000 ppm). Volgens zijn onderzoeken nam in het algemeen de toxiciteit van paraffines in de reeks C<sub>5</sub> tot C<sub>8</sub> toe met de toename der ketenlengte en zijn de iso-paraffines minder giftig dan de n-paraffines. De cycloparaffines daarentegen werken sterker narcotisch dan de paraffines (cyclohexaan bijvoorbeeld 2 x zo sterk als hexaan). Fühner (1921) verkreeg bij zijn muizenproeven vrijwel gelijke uitkomsten. Dood in diepe narcose trad na 37 minuten op bij een berekende concentratie van 370.000 mg/m<sup>3</sup> (125.000 ppm).

In recente onderzoeken met n-pentaaan vonden Swann et al. (1974) dat muizen gedurende 5 min. blootgesteld aan 16.000 ppm geen enkele afwijking toonden; bij 32.000 ppm vonden zij tekenen van irritatie van de ademhalingswegen en geringe narcose, pas bij 128.000 ppm vonden zij diepe narcose en bij één op 4 blootgestelde muizen trad de dood in na 4½ minuut door ademhalingsstilstand. Deze waarden stemmen vrij redelijk overeen met die van Fühner en Lazarew, vooral wanneer men rekening houdt met het feit dat Fühner en Lazarew de concentraties berekenden maar niet bepaalden.

Alle onderzoeken, die verricht zijn met de paraffinereeks toonden aan, dat de acute toxiciteit van de afzonderlijke alkanen toeneemt met de lengte van de koolstofketen. Meer recent blijkt dat ook duidelijk uit een onderzoek van Hine et al., die een aantal koolwaterstofoplosmiddelen onderzocht (Hine et al., 1970). Dit onderzoek had betrekking op een groep oplosmiddelen elk bevattende een mengsel van paraffines, isoparaffines en cycloparaffines met C<sub>6</sub> ketens, C<sub>7</sub> ketens, C<sub>9</sub> tot C<sub>10</sub> ketens, C<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> ketens en C<sub>13</sub> tot C<sub>16</sub> ketens. Bij dit onderzoek werd behalve de inhalatoire toxiciteit ook de orale toxiciteit gemeten. De LD<sub>50</sub> (rat) van al deze oplosmiddelen bedroeg meer dan 25 ml/kg en we mogen met redelijke zekerheid aan nemen dat de orale LD<sub>50</sub> van n-pentaaan eveneens groter zal zijn dan 25 ml/kg.

Hine et al. onderzochten ook de irriterende eigenschappen van deze oplosmiddelen ten opzichte van de huid en de conjunctiva van konijnen en vonden dat de huidirritatie van licht tot matig toenam in de reeks van C<sub>6</sub> tot C<sub>10</sub> om daarna weer af te nemen en dat ze minimaal was voor de conjunctiva met overigens hetzelfde maximum C<sub>10</sub>.

Concluderend mogen we met redelijke zekerheid aannemen dat pentaan een geringe acute orale en inhalatoire toxiciteit bezit en dat in de praktijk alleen de inhalatie van hoge dampconcentraties direct schadelijk is en gepaard gaat met een lichte slijmvliesirritatie.

#### (Sub)chronische toxiciteit

Takeuchi et al. (1980) bestudeerden de neurotoxiciteit van meer dan 99% zuiver n-pentaan, n-hexaan en n-heptaan bij manlijke Wistar ratten. Groepen van 28 van deze ratten werden blootgesteld aan 3000 ppm n-pentaan, n-hexaan of n-heptaan en er was een controlegroep. Blootstellingen vonden plaats gedurende 12 uur per dag tot een totaal van 16 weken. In tegenstelling tot de resultaten bij n-hexaan, waarbij duidelijke afwijkingen werden gevonden bleken n-pentaan en n-heptaan géén afwijkingen te veroorzaken in de geleidingssnelheid van een motorische en een gemengde zenuw en in de latentietijd van de zenuwimpuls. De perifere zenuw, de spiervezels en het motorische eind plaatje toonden geen pathologische veranderingen in licht- en elektromicroscopisch onderzoek in het geval van n-pentaan en n-heptaan, dit i.t.t. n-hexaan.

Hieruit mag geconcludeerd worden dat n-pentaan en n-heptaan bij deze blootstelling en in deze testsituatie niet neurotoxisch werken.

Gegevens omtrent mutageniteit, carcinogeniteit en effecten op de reproductie zijn niet gevonden.

#### 6. OBSERVATIE BIJ DE MENS

In studies op vrijwilligers bleek een 10 minuten durende blootstelling aan 5000 ppm geen irritatie te veroorzaken van de slijmvliesen of enig ander verschijnsel (Patty et al., 1929). Resultaten van epidemiologisch onderzoek van aan pentaan blootgestelde werknemers zijn niet gevonden.

## 7. DISCUSSIE EN SAMENVATTING

Er is een duidelijk tekort aan toxicologische gegevens omtrent n-pentaaan, zowel wat betreft de acute en de chronische toxiciteit als ook wat betreft de farmacokinese, het metabolisme en de epidemiologie.

Uit oudere studies op dieren betreffende de acute toxiciteit blijkt dat pentaan bij hoge concentraties (68.000 - 102.000 ppm, 2 uur) een narcotisch effect heeft op de muis. In recente studies werden tekenen van slijmvlies irritatie in het dierexperiment gevonden bij een concentratie van 32.000 ppm, 5 minuten, welke eveneens zeer geringe tekenen van anaesthesie bij de muis verwekte.

Bij de mens werd in kortdurende (10 min.) proeven bij 5000 ppm geen verschijnselen van slijmvliesirritatie of van enige andere aard waargenomen.

Inhalatie van 3000 ppm n-pentaaan 12 uur/dag, gedurende 16 weken veroorzaakte geen neurotoxiciteit bij ratten.

Op grond van het bovenstaande lijkt er geen reden de huidige Nederlandse MAC-waarde te wijzigen.

## 8. SAMENVATTING GEWENST ONDERZOEK BETREFFENDE DE TOXICITEIT VAN n-PENTAAN

- Dierexperimenteel inhalatoir onderzoek naar de no-(adverse) effect/response level van n-pentaaan bij chronische expositie.
- Onderzoek naar eventuele mutagene en carcinogene effecten.

## 9. ADVIESWAARDE n-PENTAAN

De Werkgroep van Deskundigen adviseert tot de volgende MAC-waarde:

$$\text{MAC} - \text{tgg} = 600 \text{ ppm (1800 mg/m}^3\text{)}.$$

## LITERATUUR

1. ACGIH Documentation of TLV's, Am. Conf. Governm. Ind. Hyg. Cincinnati (1977)
2. P. Böhlen, U.P. Schlunegger, E. Lämpfli. Tox. Appl. Pharmacol. 25, 242 (1973)
3. W. Estler-Berlin. Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel. K.B. Lehmann, F. Flury, Berlin, 67 (1938)
4. U. Frommer, V. Ullrich, H. Staudinger, S. Orrenius. Biochem. Biophys. Acta, 280, 487 (1972)
5. H.W. Gerarde. Industrial Hygiene and Toxicology, II, Sec. Rev. Ed. F.A. Patty, Editor Interscience Publ., 1195 (1963)
6. C.H. Hine, H.H. Zuidema. Industr. Med., 39, 215 (1970)
7. C.W. Houston. Biological degradation of hydrocarbons in water. Nat. Techn. Info. Service PB-233 438 (1974)
8. Hygienic Guide Series. Am. Ind. Hyg. Ass. (1966)
9. K. Ichihara, E. Kusunose, M. Kusunose. Biochim. Biophys. Acta 176, 713 (1969)
10. A. Krämer, H. Staudinger, V. Ullrich. Chem. Biol. Interactions 8, 11 (1974)
11. N.W. Lazarew. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 143, 223 (1929)
12. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung XIII Harald Boldt Verlag - Boppard (1977)
13. NIOSH, Analytical methods for set G-Industrial Hygiene Sampling and Analytical Monitoring Methods No. S 379 - Pentane U.S. Govt. Printing Office, Washington (1975)
14. NIOSH, Criteria for a recommended standard. Occupational Exposure to Alkanes (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). U.S. Govt. Printing Office, Washington (1977)
15. K. Nomiyama, H. Nomiyama. Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 85 (1974)
16. F.A. Patty, W.P. Yant, U.S. Bur. Mines Rep. Invest. no. 2979 (1929)
17. H.E. Swann, B.K. Kwon, G.K. Hogan, W.M. Snellings. Am. Ind. Hyg. Ass. Journal 35, 511 (1974)
18. Y. Takeuchi, Y. Ono, N. Hisanaga, J. Kitoh en Y. Sugiura Brit. J. Ind. Med. 37, 240-247 (1980)
19. G.J.E. Thijssse, A.C. van der Linden. Ant. van Leeuwenhoek, 24, 298 (1958).

20. G.J.E. Thijsse, A.C. van der Linden, Ant. van Leeuwenhoek 29,  
89 (1963)
21. R.C. Weast. Handbook of Chemistry and Physics. CRC press  
56th ed. 1976-1977

