

13.5.2019

## Butyyliasetaatit

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

	<i>n</i> -Butyyliasetaatit	<i>sec</i> -Butyyliasetaatit	Isobutyliasetaatit
CAS No:	123-86-4	105-46-4	110-19-0
Indeksi No:	607-025-00-1	607-026-00-7	607-026-00-7
EINECS No:	204-658-1	203-300-1	203-745-1
Kaava:	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>
Synonyymit:	butyyliasetaatit; 1-butyliasetaatit; etikkahappo, butyyliesteri	2-butyliasetaatit	2-metyylipropyyliasetaatit
Molekyylipaino:	116,16 g/mol	116,16 g/mol	116,16 g/mol
Sulamispiste:	- 77 °C		
Kiehumispiste:	126 °C	112 °C	117 °C
Leimahduspiste:	27 °C	17 °C	22 °C
Tiheys:	0,88 g/cm <sup>3</sup>	0,87 g/cm <sup>3</sup>	0,87 g/cm <sup>3</sup>
Log K <sub>ow</sub> ( <i>n</i> -oktanolivesi jakaantumiskerroin):	1,8	1,5	1,6
Höyrynpaine:	13 kPa (20 °C)	25 hPa (20 °C)	21 hPa (20 °C)
Hajukynnys:	0,3–0,7 ppm (1,5–3,3 mg/m <sup>3</sup> )		
Suhteellinen höyryntiheys:	4 (ilma = 1)		
Muuntokerroin:	1 ppm = 4,83 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,207 ppm		

Butyyliasetaatit ovat helposti syttyviä värittömiä nesteitä, joilla on makea, hedelmäinen haju. Butyyliasetaatien vesiliukoisuus on n. 5 g/l, ja ne liukenevat hyvin alkoholisiin ja useimpiin hiilivetyihin. (SCOEL 2016; ECHA 2019; ACGIH 2016)

### Luokitus ja merkinnät (CLP-asetus (EY No 1272/2008))

	n-Butyyliasetaatit	sec-Butyyliasetaatit	Isobutyyliasetaatit
Vaaraluokat ja -kategoriat:	Flam. Liq. 3 STOT SE 3	Flam. Liq. 2	Flam. Liq. 2
Vaaralausekkeet:	H226 H336 EUH066	H225 EUH066	H225 EUH066

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.

### Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Butyyliasetaatteja käytetään liuottimena lakoissa, maaleissa, liimoissa ja muissa tuotteissa. Kemikaalituoterekisteriin (Tukes) raportoitu *n*-butyyliasetaatin valmistus- ja maahantuontimäärä oli noin 4300 tonnia, isobutyyliasetaatin noin 5 tonnia ja *sec*-butyyliasetaatin noin 0,3 tonnia vuonna 2017.

Työterveyslaitos teki vuosina 2013–2018 *n*-butyyliasetaatille 62 työhygieenistä mitausta työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä (TTL 2018). Mittauksia tehtiin mm. maalien, muovituotteiden ja koneiden valmistuksessa sekä paino-, laivanvarustelu- ja kalusteteollisuudessa. Mitattujen pitoisuuksien keskiarvo oli 2,7 ppm (13 mg/m<sup>3</sup>), mediaani 0,7 ppm (3,4 mg/m<sup>3</sup>), 90. persenttiili 9,1 ppm (44 mg/m<sup>3</sup>) ja vaihteluväli 0,004–25 ppm (0,03–120 mg/m<sup>3</sup>). Isobutyyliasetaatin hengitysvyöhykemittausten (n=17) keskiarvo oli 0,07 ppm (0,4 mg/m<sup>3</sup>) ja vaihteluväli 0,002–0,58 ppm (0,01–2,8 mg/m<sup>3</sup>) (TTL 2018). Mittauksia tehtiin kaluste- ja metalliteollisuudessa.

*n*-Butyyliasetaatin ja isobutyyliasetaatin REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) hengitystiealtistumisessa annettu 62 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) ja lyhytaikaisen altistumisen DNEL-arvoksi 124 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) (ECHA 2019), perustuen Saksassa käytössä oleviin työhygieenisiin raja-arvoihin. *n*-Butyyliasetaatille on lisäksi annettu toistuvan ihoaltistumisen DNEL-arvo 11 mg/kg/päivä, perustuen *n*-butyyliasetaatilla hengitysteitse tehtyihin ja aineenvaihduntatuote *n*-butanolilla suun kautta tehtyihin eläinkokeisiin.

Isobutyliasetaatin toistuvan ihoaltistumisen DNEL-arvo on 10 mg/kg/päivä, perustuen aineenvaihduntatuote isobutanolilla suun kautta ja hengitysteitse tehtyihin eläinkokeisiin. *sec*-Butyyliasetaatia ei ole rekisteröity.

## Aineenvaihdunta

Butyyliasetaatit imeytyvät elimistöön nieltynä ja hengitettynä (SCOEL 2016). Imeytyminen ihon läpi on vähäistä (Ursin ym. 1995). Hengitetystä *n*-butyyliasetaatista noin 50 % poistuu uloshengitysilman mukana (ACGIH 2016). Butyyliasetaatit hydrolysoituvat elimistössä nopeasti muodostaen vastaavaa butyylialkoholia ja etikkahappoa. Butyylialkoholit metaboloituvat elimistössä edelleen mm. ketoneiksi ja karboksyylihappoksi (SCOEL 2016). Metaboliatuotteet poistuvat elimistöstä nopeasti uloshengitysilmaan ja virtsaan.

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

#### Akuutit vaikutukset

Butyyliasetaatihöyryt ärsyttävät silmiä ja hengitysteitä. Vapaaehtoisilla (n=12) tehdyssä tutkimuksessa 4 tuntia *n*-butyyliasetaatille pitoisuudessa 145 ppm (700 mg/m<sup>3</sup>) altistuneet koehenkilöt raportoivat merkittävästi enemmän kurkun ärsytystä, hengitysvaikeuksia ja epämiellyttävää hajua kuin pitoisuudessa 15 ppm (70 mg/m<sup>3</sup>) (Iregren ym. 1993). Myös silmien punoitus ja keuhkoputkien supistumisherkyys lisääntyvät.

Samassa tutkimuksessa 20 min *n*-butyyliasetaatille pitoisuudessa 73, 145, 220 and 290 ppm (350, 700, 1050 and 1400 mg/m<sup>3</sup>) altistuneet koehenkilöt (n=24) raportoivat epämiellyttävää hajua ja jonkin verran myös kurkun ärsytystä ja hengitysvaikeuksia, mutta oireiden esiintymisellä ei ollut yhteyttä altistumistasoon (Iregren ym. 1993). Keskushermostovaikutuksiin liittyviä oireita ei esiintynyt. Keuhkoputkien supistumisherkyys lisääntyi 20 min altistumisessa pitoisuudelle 290 ppm (1400 mg/m<sup>3</sup>) verrattuna pitoisuuteen 15 ppm (70 mg/m<sup>3</sup>).

Aikaisemmassa niukasti raportoidussa vapaaehtoisilla (n=10) tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin kurkun ärsytystä 3–5 min altistumisessa *n*-butyyliasetaatille pitoisuudessa 200 ppm (966 mg/m<sup>3</sup>) ja voimakasta kurkun sekä silmien ja nenän ärsytystä pitoisuudessa 300 ppm (1449 mg/m<sup>3</sup>) (Nelson ym. 1943).

Kokeessa, jossa vapaaehtoiset (n=26) pyrkivät tunnistamaan toiseen silmään 10 sekunnin ajan kohdistetun *n*-butyyliasettihöyryn silmä-ärsytyksen perusteella (21–670 ppm; 100–2900 mg/m<sup>3</sup>), oli laskennallinen pitoisuus, jossa tunnistus meni puolessa tapauksista oikein 133 ppm (642 mg/m<sup>3</sup>) (Cain ja Schmidt 2009).

### Toistuvan altistumisen vaikutukset

Ihon toistuva altistuminen butyyliasetteille voi kuivattaa ja ärsyttää ihoa (ACGIH 2016). *n*-Butyyliasettiin ja isobutyliasettiin ihoherkistävyyttä selvittäneissä tutkimuksissa aineet eivät aiheuttaneet herkistymistä tai merkittäviä ärsytysvaikutuksia (ACGIH 2016).

## Eläinkokeiden havainnot

### Akuutit vaikutukset

Butyyliasettien akuuttitoksisuus on alhainen. LD<sub>50</sub>-annos suun kautta rotilla on *n*-butyyliasettille ≥10 000 mg/kg bw, *sec*-butyyliasettille ≥3000 mg/kg bw ja isobutyliasettille ≥13 000 mg/kg bw (SCOEL 2016). LD<sub>50</sub>-annos ihon kautta kaneilla on *n*-butyyliasettille ja isobutyliasettille ≥17 000 mg/kg bw. *n*-Butyyliasettiin LC<sub>50</sub>-pitoisuus (4 h) hengitettynä rotilla on yli 4000 ppm (19 000 mg/m<sup>3</sup>). Kokeissa havaittiin silmien ja hengitysteiden ärsytystä, ja korkeimmissa pitoisuuksissa myös keskushermostovaikutuksia (uneliaisuus, tajuttomuus) ja keuhkovaurioita (SCOEL 2016).

*n*-Butyyliasettiin hengitystieärsyttävyyttä kuvaava RD<sub>50</sub>-arvo hiirillä on 733 ppm (3540 mg/m<sup>3</sup>) ja isobutyliasettiin 818 ppm (3950 mg/m<sup>3</sup>) (Alarie ym. 1998).

*n*-Butyyliasettiin iho- ja silmä-ärsyttävyyttä selvittäneissä standarditesteissä aine ei aiheuttanut ihoärsytystä ja aiheutti vain lievää, ohimenevää silmien ärsytystä (ECHA, 2019).

### Toistuvan altistumisen vaikutukset

Hengitystiealtistumiskokeessa, joissa rottia (30/ryhmä) altistettiin *n*-butyyliasettille pitoisuudessa 0, 500, 1 500 ja 3 000 ppm (0, 2415, 7245, 14 490 mg/m<sup>3</sup>) 13 viikon ajan (6 h/pvä, 5 pvä/vko), havaittiin rotilla ruuankulutuksen vähenemistä, painon laskua, elinten painon muutoksia, lieviä nenäepiteelin vaurioita ja ohimenevää aktiivisuuden vähenemistä altistumistasoilla ≥1500 ppm (7200 mg/m<sup>3</sup>) (David ym. 2001). Naarasrotilla havaittiin vatsan limakalvovaurioita altistumistasolla 3 000 ppm (14 490 mg/m<sup>3</sup>). Keuhkovaikutuksiin tai systeemiseen elinmyrkyllisyyteen viittaavia muutoksia ei havaittu.

Myös vastaavassa kokeessa, jossa selvitettiin *n*-butyyliasetaatin neurotoksisuutta, havaittiin rotilla painon lasku sekä ohimenevää aktiivisuuden vähenemistä altistumistasoilla  $\geq 1500$  ppm ( $7200 \text{ mg/m}^3$ ) (David ym. 1998). Eläinten voinnissa, käyttäytymisessä tai hermoston ja aivojen histopatologiassa ei havaittu neurotoksisuuteen viittaavia muutoksia.

*n*-Butyyliasetaatin ja isobutyliasetaatin ihoherkistävyttä selvittäneissä kokeissa (maksimaatiotesti, hiiren korvan turpoamiskoe) ei havaittu merkkejä allergisesta iho-reaktioista (ECHA, 2019).

### **Genotoksisuus ja karsinogeenisuus**

Bakteeri- ja nisäkässoluilla tehtyjen genotoksisuustutkimusten tulokset *n*-butyyliasetaatilla, isobutyliasetaatilla ja *sec*-butyyliasetaatin metaboliiteilla ovat olleet negatiivisia (SCOEL 2016). Tutkimustietoa butyyliasetaattien karsinogeenisuudesta koe-eläimissä ei ole saatavilla.

### **Lisääntymistoksisuus**

Kehitystoksisuuskokeessa, jossa tiineitä rottia (19–21/ryhmä) altistettiin *n*-butyyliasetaatille pitoisuudessa 0, 500, 1000, 2000 ja 3000 ppm (0–14 500  $\text{mg/m}^3$ ) (GD 6–20, 6 h/pvä), emojen ruuankulutus väheni altistumistasoilla  $\geq 1000$  ppm ( $4800 \text{ mg/m}^3$ ) ja paino laski altistumistasoilla  $\geq 2000$  ppm ( $9700 \text{ mg/m}^3$ ) (Saillenfait ym. 2007). Myös sikiöiden painossa havaittiin lasku, joka oli tilastollisesti merkitsevä altistumistasolla 3000 ppm ( $14\,500 \text{ mg/m}^3$ ). Vaikutuksia elävien sikiöiden määrään tai rakennepoikkeamien esiintyvyyteen ei havaittu.

Aikaisemmassa tutkimuksessa tiineitä rottia (37–43/ryhmä) altistettiin *n*-butyyliasetaatille pitoisuudessa 1500 ppm ( $7200 \text{ mg/m}^3$ ) (ryhmä 1: GD 7–16; ryhmä 2: GD 1–16; ryhmä 3: GD 1–16 + emojen altistus ennen hedelmöitystä (21 pvä, 5 h/pvä)) (Hackett ym. 1983). Emojen ruuankulutus väheni ja paino laski kaikissa altistuneissa ryhmissä. Elävien sikiöiden määrässä ei havaittu muutoksia, mutta sikiöiden paino oli alempi kaikissa altistuneissa ryhmissä. Lieviä rakennepoikkeamia havaittiin, mutta vaihtelevasti eri ryhmissä. Vastaavassa tutkimuksessa kaneilla (21–25/ryhmä) havaittiin sikiöillä tilastollisesti enemmän lieviä muutoksia rintalastan, verkkokalvon ja sappirakon kehityksessä GD 1–19 altistetussa ryhmässä, mutta ei GD 7–19 altistuneessa ryhmässä. Vaikutuksia elävien sikiöiden määrään tai sikiöiden painoon ei havaittu (Hackett ym. 1983).

## Butyyliasettaattien riskinarviointeja

EU:n tieteellinen työhygieenisiä raja-arvoehdotuksia valmisteleva komitea (SCOEL) esitti vuonna 2016 butyyliasettaattien (*n*-, *sec*- ja isobutyliasettaatti) työhygieeniseksi ohjeraja-arvoksi 50 ppm (241 mg/m<sup>3</sup>) kahdeksan tunnin altistumisessa ja 150 ppm (723 mg/m<sup>3</sup>) lyhytaikaisessa (15 min) altistumisessa (SCOEL 2016). Raja-arvoesityksen perusteena oli *n*-butyyliasettaatilla 4 tunnin altistumisessa vapaaehtoisilla havaittu kurkun ja silmien ärsytys sekä hengitysvaikeudet altistumistasolla 145 ppm (Iregren ym. 1993). Esityksessä huomioitiin myös rotilla tehdyt hengitystiealtistumiskokeet (David ym. 1998; 2001), joiden tulosten todettiin tukevan ehdotettua raja-arvoa (NOAEC-pitoisuus 500 ppm), sekä *n*- ja isobutyliasettaattien RD<sub>50</sub>-arvot (733 ja 818 ppm) (Alarie ym. 1998), joiden perusteella aineiden hengitystieärsyttävyyden arvioitiin vastaavan toisiaan. SCOEL:in ehdottamat arvot vahvistettiin vuonna 2019 työperäisen altistumisen viiteraja-arvoiksi (EU 2019).

Saksalainen AGS-komitea esitti vuonna 2012 *n*-, *sec*- ja isobutyliasettaattien työhygieeniseksi raja-arvoksi (AGW) 62 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) kahdeksan tunnin altistumisessa ja 124 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) lyhytaikaisessa (15 min) altistumisessa (BAuA 2012). Kahdeksan tunnin raja-arvon perusteena oli rotilla tehtyjen hengitystiealtistumiskokeiden NOAEC-pitoisuus 500 ppm (David ym. 1998; 2001). Lyhytaikaisen altistumisen raja-arvon asettamisessa huomioitiin *n*-butyyliasettaatilla 4 tunnin altistumisessa vapaaehtoisilla havaitut ärsytysoireet pitoisuudessa 145 ppm (Iregren ym. 1993), 3–5 min altistumisessa raportoidut ärsytysoireet pitoisuudessa 200–300 ppm (Nelson ym. 1943) sekä hetkellisessä (10 sek) altistumisessa raportoitu silmien ärsytys pitoisuudessa 113 ppm (Cain ja Schmidt 2009).

Yhdysvaltalainen työhygieenikköjärjestö ACGIH asetti vuonna 2016 butyyliasettaattien (kaikki isomeerit) 8 tunnin raja-arvoksi (TLV-TWA) 50 ppm (238 mg/m<sup>3</sup>) ja lyhytaikaisen (15 min) altistumisen raja-arvoksi (TLV-STEL) 150 ppm (712 mg/m<sup>3</sup>) (ACGIH 2016). Raja-arvojen perusteena olivat edellä mainituissa vapaaehtoisilla tehdyissä kokeissa havaitut ärsytysvaikutukset (Iregren ym. 1993, Nelson ym. 1943, Cain ja Schmidt 2009).

## HTP-arvon perusteet

Butyyliasettaattien (*n*-, *sec*- ja isobutyliasettaatti) raja-arvoja asetettaessa keskeisiä ovat aineiden ärsytysvaikutukset. *n*-Butyyliasettaatille altistetuilla koehenkilöillä raportoitiin kurkun ja silmien ärsytystä 4 tunnin altistumisessa pitoisuudelle 145 ppm (700 mg/m<sup>3</sup>) (LOAEC).

Eläinkokeissa toistuva altistuminen *n*-butyyliasetaatille on aiheuttanut lieviä vaikutuksia (mm. painon lasku) altistumistasolla  $\geq 1500$  ppm ( $7200 \text{ mg/m}^3$ ) (LOAEC). Vaikutuksia ei havaittu altistumistasolla 500 ppm ( $2415 \text{ mg/m}^3$ ) (NOAEC). *n*-Butyyliasetaat-  
tin ja isobutyliasetaat-  
tin RD<sub>50</sub>-arvojen (733 ja 818 ppm) perusteella aineiden hengi-  
tystieärsyttävyyden vastaa toisiaan.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että butyyliasetaat-  
tien ärsytysvaikutuksia ja muita terveysvaikutuksia voidaan estää asettamalla ainei-  
den HTP-arvoksi 50 ppm ( $240 \text{ mg/m}^3$ ) (8 h vertailupitoisuus) ja 150 ppm ( $725 \text{ mg/m}^3$ )  
(15 min vertailupitoisuus). Ehdotetut HTP-arvot vastaavat EU:n indikaatiivisia raja-ar-  
voja (EU 2019).

## Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huom.
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>	
Suomi	1996	150	720	200	960	
Ruotsi	2000	100	500	150	700	
Tanska		150	700	300	1420	
Iso-Britannia		150	724	200	966	
Ranska	1983	150	710	200	940	
Saksa (BAuA/AGS)	2012	62	300	124	600	
Saksa (DFG)	1997	100	480	200	960	
Sveitsi		100	480	200	960	
Espanja		150	724	200	950	
EU (IOELV)	2019	50	241	150	723	
USA (ACGIH)	2016	50	238	150	712	
<b>Ehdotus, Suomi</b>	<b>2019</b>	<b>50</b>	<b>240</b>	<b>150</b>	<b>725</b>	

(ACGIH 2018, IFA 2019, EU 2019)

\* Raja-arvon asettamisvuosi (jos tiedossa).



## Viitteet

- ACGIH (2016). Butyl acetates, all isomers. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (OH).
- ACGIH (2018). 2018 TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (OH).
- Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH (1998). Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch Toxicol* 72: 125-140.
- BAuA (2012). Begründung zu Butylacetate in TRGS 900. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund.
- Cain WS, Schmidt R (2009). Can we trust odor databases? Example of t- and n-butyl acetate. *Atmos Environ* 43: 2591–2601.
- David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI (2001). Evaluation of subchronic toxicity of n-butyl acetate vapour. *Food Chem Toxicol* 39: 877-886.
- David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI, Garman RH, Gill MW, O'Donoghue JL (1998). Evaluation of subchronic neurotoxicity of n-butyl acetate vapor. *Neurotox* 19: 809-822.
- ECHA (2019). Registered substances. European Chemicals Agency, Helsinki. (viitattu 18.3.2019)
- EU (2019) Komission direktiivi 2019/1831/EU työperäisen altistumisen viiteraja-arvojen viidennen luettelon laatimisesta neuvoston direktiivin 98/24/EY nojalla ja komission direktiivin 2000/39/EY muuttamisesta. *Euroopan unionin virallinen lehti L 279*: 31-34.
- Hackett PL, Brown MG, Buschbom RL, Clark ML, Miller RA ym. (1982). Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate. National Institute for Occupational Safety and Health. Contract Report No. 210-80-0013. US Department of Health and Human Services, Cincinnati (OH).
- IFA (2019). GESTIS International Limit Values. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin. (viitattu 18.3.2019)
- Iregren A, Löf A, Toomingas A, Wang Z (1993). Irritation effects from experimental exposure to n-butyl acetate. *Am J Ind Med* 24: 727-742.
- Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L (1943). Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 25: 282-285.

Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP, Bourges-Abella N, Muller S (2007). Developmental toxic effects of ethylbenzene or toluene alone and in combination with butyl acetate in rats after inhalation exposure. *J Appl Toxicol* 27: 32-42.

SCOEL (2016). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for *n*-butyl acetate, *sec*-butyl acetate and isobutyl acetate. SCOEL/REC/184. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Brussels.

TTL (2018). Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. Julkaisematon.

Ursin C, Hansen CM, van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IJ, Ebbehøj J (1995). Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 56: 651-660.