



Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Grunnlagsdokument for etylacetat
(C₄H₈O₂)

Kommisjonsdirektiv 2017/164/EU

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi.
Grunnlagsdokument for etylacetat (C₄H₈O₂).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet
Statens hus, 7468 Trondheim
Tlf: 73 19 97 00
Utgitt dato: 15. april 2018
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no
ISBN-nummer:
Foto forside:
Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av grenseverdi for etylacetat (C₄H₈O₂).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2 Fysikalske og kjemiske data	6
2.1 Forekomst og bruk	6
3 Grenseverdier	7
3.1 Nåværende grenseverdi	7
3.2 Grenseverdi fra EU	7
3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	7
3.4 Stoffets klassifisering	8
3.5 Biologisk overvåking	8
4 Toksikologiske data og helseeffekter	8
4.1. Anbefaling fra SCOEL	8
4.2. Kommentarer fra TEAN	9
5. Bruk og eksponering	9
5.1. Opplysning fra Produktregistret	9
5.2. Eksponering og måledokumentasjon	11
5.2.1. EXPO- data	11
5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode	12
6. Vurdering	12
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi	12
8. Ny grenseverdi	12
9. Referanser	13
Vedlegg 1: SCOEL/SUM/1 2008	14



Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av grenseverdier utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og partene i arbeidslivet (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge) i henhold til *Strategi for utarbeidelse og fastsettelse av grenseverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren*. Dette dokumentet er utarbeidet ved implementering av kommisjonsdirektiv 2017/164/EU fastsatt 31. januar 2017.

EU-rådets direktiv 98/24/EC (Vern av helse og sikkerhet til arbeidstakere mot risiko i forbindelse med kjemiske agenser på arbeidsplassen) av 7. april 1998 stiller krav om at EU- kommisjonen skal legge frem forslag til indikative grenseverdier for eksponering av visse kjemikalier som medlemslandene må innføre på nasjonalt nivå. De nasjonale grenseverdiene kan være høyere enn de som står oppført i direktivet, dersom et medlemsland mener at det er nødvendig av tekniske og/eller økonomiske hensyn, men landene bør nærme seg den indikative grenseverdien. Direktivet stiller krav om at indikative grenseverdier vedtas gjennom kommisjonsdirektiv.

I Norge ble de indikative grenseverdiene innført som veiledende administrative normer. Da nye Arbeidsmiljøforskrifter trådte i kraft 1.1.2013 ble de veiledende administrative normene forskriftsfestet i forskrift om tiltaks- og grenseverdier og fikk betegnelsen tiltaksverdier. I 2015 ble begrepet «grenseverdi» for kjemikalier presisert og begrepet «tiltaksverdi» for kjemikalier ble opphevet i forskrift om tiltaks- og grenseverdier. I vedlegg 1 til forskriften ble det innført en tydeliggjøring av anmerkningene.

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Det toksikologiske grunnlaget for stoffene i denne revisjonen baserer seg i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier, og disse legges fram for kommisjonen.

Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) bidrar med faglige vurderinger i dette arbeidet. TEAN vurderer og evaluerer de aktuelle SCOEL dokumentene, presiserer kritiske effekter og vurderer behov for korttidsverdier ut i fra den foreliggende dokumentasjonen. Videre søker og evaluerer TEAN nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet. TEAN bruker kriteriene gitt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 7, June 2013)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i det norske regelverket for grenseverdier etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for denne revisjonen.

Informasjon om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer. Beslutningsprosessen skjer gjennom drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge deltar, samt orienteringsmøter og offentlig høring. Konklusjonene fra høringen med forskriftsendringer og nye grenseverdier forelegges Arbeids- og sosialdepartementet som tar den endelige beslutningen.



Innledning

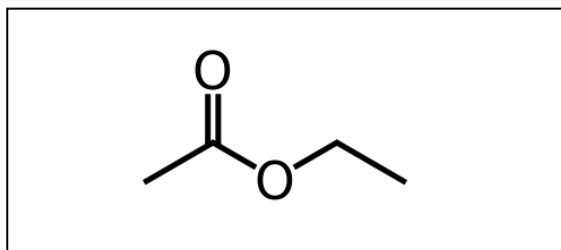
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for etylacetat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for etylacetat (vedlegg 1), samt vurderinger og kommentarer fra Toksikologisk Ekspertgruppe for Administrative Normer (TEAN).

1. Stoffets identitet

Etylacetat ($C_4H_8O_2$) og dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr. Og/eller EC-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS der disse er kjent er gitt i tabell 1. Strukturformel av stoffet er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	ETYLACETAT
Molekylformel	$C_4H_8O_2$
Synonymer	Eddiksyreetylster, eddikester
CAS-nr.	141-78-6
EC-nr.	205-500-4
Indeks-nr.	-



Figur 1. Strukturformel av etylacetat (https://en.wikipedia.org/wiki/Ethyl_acetate)

2 Fysikalske og kjemiske data

Det vises til tabell 4 for fysikalske og kjemiske data for etylacetat.

Tabell 4. Fysikalske og kjemiske data for etylacetat (C₄H₈O₂).

Kjemisk formel	C ₄ H ₈ O ₂
Molekylvekt (g/mol)	88,12
Fysisk tilstand	Fargeløs væske med en fruktaktig lukt
Smeltepunkt (°C)	-84
Kokepunkt (°C)	77
Flammepunkt (°C)	-4 (closed cup)
Selvantennelsestemperatur (°C)	427
Tetthet (g/l ved 20 °C)	0,9003
Løselighet i vann (g/l ved 25 °C)	64
Løselighet i andre løsemidler	Løselig i alkohol, kloroform, aceton, benzen og eter
Damptetthet (luft = 1)	3,0
Damptrykk ved 20 °C (kPa)	10
Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann (log K_{ow})	0,73
Eksplosjonsgrenser:	Nedre (UEL): 2,2 % , Øvre (LEL): 11,5%
Luktterskel (ppm)	3,6-245
Omregningsfaktor (20 °C)	1 ppm = 3,67 mg/m ³ , 1 mg/m ³ = 0,273 ppm

2.1 Forekomst og bruk

Etylacetat forekommer i små mengder i noen planter og i plantearomaer. Etylacetat brukes hovedsakelig som løsemiddel, og det produseres over 1000 tonn/år av stoffet i Europa. Det fremstilles syntetisk ved esterifisering av eddiksyre og etanol. Som løsemiddel brukes etylacetat til fremstilling av maling, plast, matvarer, medisiner og trykkfarger. Det brukes også ofte i laboratoriarbeid.



3 Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Nåværende grenseverdi i Norge for stoffet er: 150 ppm, 550 mg/m³

3.2 Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår for etylacetat i sitt kriteriedokument fra 1994:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 200 ppm, 734 mg/m³

STEL (Short Term Exposure Limit): 400 ppm, 1468 mg/m³ som korttidsverdi

Anmerkning: ingen

3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Tabell 2. Grenseverdier for stoffnavn fra andre land og organisasjoner.

Land Organisasjon	Grenseverdi (8 timer)	Korttidsverdi (15 min)	Anmerkning Kommentar
Sverige ¹	150 ppm 550 mg/m ³	300 ppm 1100 mg/m ³	Veiledende korttidsverdi 1993
Danmark ²	150 ppm 540 mg/m ³	-	1994
Finland ³	200 ppm 730 mg/m ³	400 ppm 1470 mg/m ³	2016
Storbritannia ⁴	200 ppm	400 ppm	
Nederland ⁵	550 mg/m ³	1100 mg/m ³	2007
ACGIH, USA ⁶	400 ppm 1440 mg/m ³	-	
NIOSH, USA ⁶	400 ppm 1440 mg/m ³	-	
Tyskland, MAK ⁶	200 ppm 750 mg/m ³	-	Overskridelsesfaktor I(2)
Tyskland, Myndighetene ⁷	200 ppm 730 mg/m ³	-	Overskridelsesfaktor 2(I) 2016

Arbetsmiljøverkets Hygieniska gränsvärden AFS 2015:7,

<https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarden-afs-2015-7.pdf>.

² At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007, <https://arbejdstilsynet.dk/da/regler/at-vejledninger/g/c-0-1-graensevaerdi-for-stoffer-og-mat>.

³ Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Helsingfors, 2016, http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/79110/STM_9_2016_HTTP-varden_2016_Ruotsi_22122016_NETTI.pdf.

⁴ EH40 andre utgave, 2013, <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx;

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2017.



⁷ Baua, TRGS 900, oppdatert 2016, https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=439FFF321DF2323E60F868CD08E9CD3A.s1t2?_blob=publicationFile&v=2

3.4 Stoffets klassifisering

Etylacetat er i henhold til CLP Annex VI (Forordning (EC) Nr. 1272/2008), tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier) klassifisert og merket i ulike fareklasser, med faresetninger og koder, som gitt i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4. Fareklasser, farekategori med forkortelse, merkekoder og faresetninger for etylacetat.¹

Fareklasse Farekategori Forkortelse	Merkekode	Faresetning
Brannfarlige væsker Kategori 2 Flam. Liq. 2	H225	Meget brannfarlig væske og damp
Alvorlig øyeskade/øyeirritasjon Kategori 2 Eye Irrit. 2	H319	Gir alvorlig øyeirritasjon
Spesifikk målorgantoksisitet – enkel eksponering Kategori 3 STOT SE 3	H336	Kan forårsake døsighet eller svimmelhet

¹ CLP ((Forordning (EC) Nr. 1272/2008), <http://www.miljodirektoratet.no/Documents/publikasjoner/M259/M259.pdf>
<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

3.5 Biologisk overvåking

For å vurdere grad av eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

SCOEL fremmer ikke et forslag til biologisk grenseverdi for etylacetat.

4 Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Anbefaling fra SCOEL

EUs vitenskapskomite (SCOEL) har utarbeidet kriteriedokumentasjon for etylacetat datert 2008 hvor de anbefaler en grenseverdi for stoffet lik 200 ppm og en korttidsverdi lik 400 ppm, se vedlegg 1.



4.2. Kommentarer fra TEAN

SCOEL dokumentet ble utgitt november 2008. MAK oppdaterte sitt kriteriedokument for etylacetat i 2017, og TEAN har brukt MAKs kriteriedokument¹ sammen med informasjon om stoffet i ECHA-databasen² for å vurdere eventuelle behov for oppdateringer eller endringer i SCOELs oppsummering av etylacetat.

Den toksiske mekanismen til denne enkle karboksylsyreester er godt kjent. På grunn av rask enzymatisk nedbrytning, så er det usannsynlig at etylacetat gir systemiske effekter ved lave eksponeringsnivåer. Den kritiske effekten av etylacetat er irritasjon i øyne, nese og øvre luftveier. I forsøksdyr har det vært observert nevrotoksiske effekter ved høye konsentrasjoner.

De vurderingene som MAK gjør, er i stor grad i overensstemmelse med de vurderingene som SCOEL gjør i sitt dokument. TEAN finner ingen grunn til å endre de vurderingene som er gjort av SCOEL. For å beskytte mot de irritative effektene av etylacetat, mener TEAN at det bør settes en grenseverdi for korttidseksponering.

5. Bruk og eksponering

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret er innhentet oktober 2017, og inneholder opplysninger om mengde og bruk av etylacetat i deklareringspliktige produkter. Produktregisterdata for etylacetat viser at stoffet blir brukt i totalt 429 produkter. Total netto mengde av produkter (unntatt til privat forbruk) som blir brukt utgjør ca. 1162 tonn.

Tabell 4 og 5 viser henholdsvis bransjekoder og produkttypebeskrivelse hvor etylacetat er benyttet. På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke oppgi data der hvor antall produkter er mindre enn 4 og netto mengde utgjør mindre enn 0,4 tonn.

Tabell 4. Bransjekoder og beskrivelser av bransjer hvor etylacetat benyttes og total mengde forbruk i tonn.

Bransjekode	Beskrivelse av bransjekode	Netto mengde (tonn)
15.2	Produksjon av skotøy	1,8
16.29	Produksjon av andre trevarer og varer av kork, strå og flettematerialer	44,8
18.1	Trykking og tjenester tilknyttet trykking	39,1
20	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	137,9
20.3	Produksjon av maling og lakk, trykkfarger og tetningsmidler	297,4
20.4	Produksjon av såpe og vaskemidler, rense- og polermidler, parfyme og toalett	0,9
25	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	279,3
28	Produksjon av maskiner og utstyr til generell bruk, ikke nevnt annet sted	1,7
31.0	Produksjon av møbler	241,4
32.99	Annen industriproduksjon ikke nevnt annet sted	0,4
41	Oppføring av bygninger	4,1
42	Anleggsvirksomhet	1,1
43	Spesialisert bygge- og anleggsvirksomhet	0,7
43.12	Grunnarbeid	2,4
43.3	Ferdiggjøring av bygninger	0,9
43.34	Maler- og glassarbeid	1,8
43.341	Malararbeid	23,3
45.2	Vedlikehold og reparasjon av motorvogner, unntatt motorsykler	6,1
46	Agentur- og engroshandel, unntatt med motorvogner	0,6
47.19	Butikkhandel med bredt vareutvalg ellers	4,9
84	Offentlig administrasjon og forsvar, og trygdeordninger underlagt offentlig	1,0
PR.1	Privat anvendelse	11,9
PR.2	Allmenn anvendelse	0,7

Etylacetat benyttes i mange ulike bransjer, og netto mengde er størst i produksjon av maling og lakk, trykkfarger og tetningsmidler, Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr, produksjon av møbler og Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter.

Opplysninger om produkttypekode, produkttype og maksimal mengde er gitt i tabell 5. Tabellen viser at etylacetat brukes mest i maling og lakk og som oppløsningsmiddel/fortynner.

Tabell 5. Oversikt over produkttyper med beskrivelser som inneholder etylacetat og totale mengder.

Produkttypekode	Beskrivelse av produkttype	Netto mengde (tonn)
L05100	Reagenser	5,6
L10201	Lim (klister), organisk løsemiddel, industrielt bruk	36,7
L10202	Lim (klister), organisk løsemiddel, håndverk/konsument	6,3
M05233	Maling og lakk, flyktig organisk løsemiddel, aktiv korrosjonsbeskyttende effekt, industrielt bruk	23,6
M05243	Maling og lakk, flyktig organisk løsemiddel, dekorativ/beskyttelse, industrielt bruk	294,9



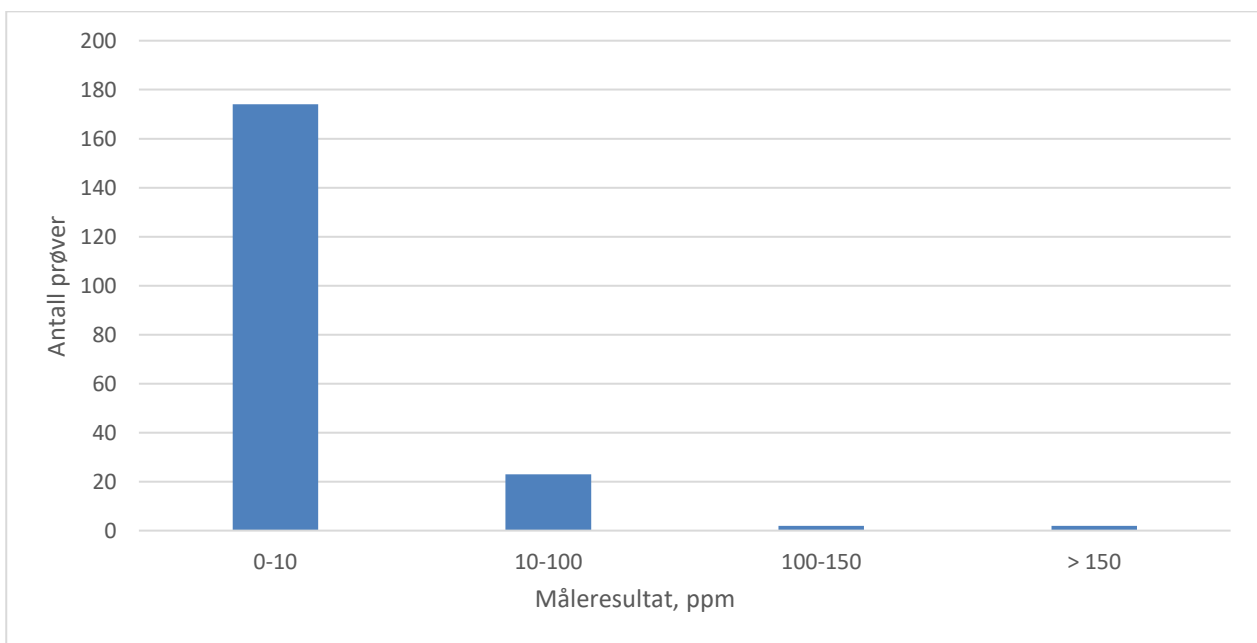
M05244	Maling og lakk, flyktig organisk løsemiddel, dekorativ/beskyttelse, bunnfarge for båter/skip	1,4
M05249	Maling og lakk, flyktig organisk løsemiddel, dekorativ/beskyttelse, andre (inkl. vei-, kunstner-, møbel-, transportmiddelmalings)	8,2
M05539	Maling og lakk, pulverlakk, aktiv korrosjonsbeskyttende effekt, andre (inkl. vei-, kunstner-, møbel-, transportmiddelmalings)	4,0
O15100	Oppløsningsmidler og fortynnere, generelt	450,0
R10100	Avfettingsmidler	2,4
R10990	Øvrige rengjøringsmidler	1,5
R15100	Revneindikerende midler, generelt	1,5
R20100	Understellsbehandlingsmidler, inkl. hulromsforseglere, stenslagsbeskyttelse	0,8
S10600	Andre skrivemidler	2,2

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

5.2.1. EXPO- data

EXPO inneholder 4441 prøveresultater for etylacetat, av disse er 3730 personbårne målinger. Arbeidstilsynet har vurdert personbårne prøver datert 2008 og nyere, og dette utgjør 201 prøver. Det er valgt å vurdere kun prøver fra de siste 10 år da disse antas å være mest representative for eksponeringsnivået i Norge.

Måleresultatene er vist i figur 2, og viser at hele 199 prøver ligger under nåværende grenseverdi på 150 ppm, og 187 prøver ligger under 15 ppm (10% av grenseverdi).



Figur 2: Måleresultater for etylacetat fra EXPO.

Måleresultatene tyder dermed på at eksponeringen i Norge ligger godt under dagens grenseverdi..

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 5 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av etylacetat presentert.

Tabell 5. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av etylacetat.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør	Desorpsjon m/CS ₂ , GC-FID ¹	NIOSH-metode 1457, OSHA-metode 7 ²

1 Gasskromatografi - Flammeionisasjonsdetektor

2 <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/1457.pdf>

6. Vurdering

Den gjeldende grenseverdien i Norge ble satt i 1989 etter en omfattende revisjon av en lang liste med løsemidler. Det ble da vedtatt at alle løsemidler med administrativ norm på 50 ppm skulle halveres. For etylacetat betød dette en reduksjon i administrativ norm fra 300 ppm til 150 ppm. Denne revisjonen baserte seg altså ikke på en toksikologi for etylacetat. Det har siden den gang kommet frem mye ny kunnskap, som her oppsummeres av SCOEL og TEAN. Her sammenstilles det toksikologiske grunnlaget for etylacetat, og det konkluderes med at det er tilstrekkelig med en grenseverdi på 200 ppm, men at det er viktig å innføre en korttidsverdi for å beskytte mot irritasjonseffekter.

Etylacetat benyttes i store mengder i Norge, Total netto mengde av produkter (unntatt til privat forbruk) som blir brukt utgjør ca. 1162 tonn. Eksponeringsdata fra EXPO viser at eksponeringsnivåene er svært lave sett i forhold til grenseverdien.

På bakgrunn av dette foreslår Arbeidstilsynet å følge anbefalingene fra SCOEL.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi

På bakgrunn av foreliggende dokumentasjon og en avveining mellom de toksikologiske dataene og tekniske og økonomiske hensyn, foreslår Arbeidstilsynet ny grenseverdi og korttidsverdi for etylacetat.

Forslag til ny grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning for etylacetat:

Grenseverdi (8-timers TWA): 200 ppm, 734 mg/m³

Korttidsverdi (15 min): 400 ppm, 1468 mg/m³

Anmerkning: E (EU har en veiledende grenseverdi for stoffet), S (korttidsverdi)

8. Ny grenseverdi

Dette kapitlet utarbeides etter at Direktøren i Arbeidstilsynet har vedtatt ny grenseverdi.



9. Referanser

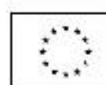
1. MAKs kriteriedokument 2018
2. ECHAs database: <https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database>



Social Europe



**Recommendation from the Scientific
Committee on Occupational Exposure Limits
for ethyl acetate**
SCOEL/SUM/1
November 2008



European Commission



Table of Contents

1. Occurrence/use	4
2. Health significance.....	4
RECOMMENDATION	6
KEY BIBLIOGRAPHY.....	7







Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Ethyl acetate

8 hour TWA:	200 ppm (734 mg/m ³)
STEL (15 mins) :	400 ppm (1468 mg/m ³)
Notation:	none

SUBSTANCE IDENTIFICATION:

Ethyl acetate :	CH ₃ COOC ₂ H ₅
Synonyms :	Ethyl acetic ester, ethyl ethanoate
EINECS No :	205-500-4
EEC No:	607-022-00-5
EU Classification:	F; R11 Highly flammable, Xi; R36, R66,R67.
CAS No :	141-78-6
MWt :	88.12

Conversion factor (20°C, 101kPa): 3.67 mg/m³ = 1 ppm







1. Occurrence/use

Ethyl acetate is a clear volatile and highly flammable liquid, with a characteristic fruity odour. It has a MPT of -84°C , a Boiling Point of 77°C and a vapour pressure of 13.3kPa at 27°C . The odour threshold is 3.6 to 245 ppm (24 to 900 mg/m^3). The explosive limits are 2.2% to 11% by volume in air.

Ethyl acetate occurs in small quantities in some plant material and in particular in some plant aromas. Its main occurrence is as a high volume solvent with a production rate in the European Communities in excess of 1000 tonnes per annum. It is produced synthetically by esterification between acetic acid and ethanol. As a solvent its use is widespread in the preparation of paints, plastics, foodstuffs, pharmaceuticals and printing inks. It is also often used as a laboratory agent.

2. Health significance

The acute toxicity of ethyl acetate is low. LC50 values in the region of 10000 to 16000 ppm (36.7 to 58.7 g/m^3) have been determined in mice and rats (von Oettingen, 1960). Effects on the CNS, respiratory tract, liver and kidney occur at these high concentrations.

The RD₅₀ value in mice is around 600 ml/m^3 (2100 to 2200) mg/m^3 . Such a concentration has been judged "intolerable" in humans (NEG 1991). In the case of ethyl acetate, this conclusion is contradicted by several studies in humans who could well tolerate concentrations in the range of 400 ppm for up to 8 hours (see below).

The toxic mechanism of this simple carboxylic acid ester is well understood. Due to the rapid enzymatic cleavage into acetic acid and ethanol, even by the epithelial cells of the respiratory tract, ethyl acetate is unlikely to cause systemic effects at low exposure levels. The critical effect is therefore irritation of the mucous membranes of the upper respiratory tract.

In a case of acute intoxication by ethyl acetate, the victim was found dead lying on his abdomen with his clothes soaked in ethyl acetate. In blood, rapid hydrolysis of ethyl acetate occurred by plasma esterases resulting in acetic acid and ethanol was detected. The highest concentration of ethyl acetate was found in the testis indicating that post-mortem percutaneous absorption may have occurred (Coopman et al. 2005).

A 3-5 minute exposure of volunteers led to self-reported irritation symptoms at 400 ppm (1468 mg/m^3) concerning eyes, nose and throat. 200 ppm (734 mg/m^3) was objectionable to some because of the strong odour (Nelson et al., 1943). However, the exposure atmosphere was not controlled analytically. The irritancy of airborne ethyl acetate has later been confirmed in an experimental study on volunteers exposed to 400 ppm ethyl acetate for 4 hours which pointed to some irritation and annoyance occurring at this level (Seeber et al., 1992). Another publication showed that the level of irritation did not increase between 4 and 8 hours exposure to 400 ppm (Seeber et al., 1992a). In terms of irritation, 400 ppm ethyl acetate was considered about equipotent compared to 1000 ppm acetone whilst, in terms of annoyance, ratings were slightly higher for 400 ppm ethyl acetate than for 1000 ppm acetone (Seeber et al., 1997). In these studies the influence of odour on irritation was not considered. It was, however, later shown that odour has a strong influence on the self-reported level of "irritation" (Arts et al. 2006). The reported "irritation" observed in the aforementioned studies was likely influenced by the strong odour of ethyl acetate.







Another experimental study on irritancy of ethyl acetate in volunteers has been presented by McCallum *et al.* (1997). The irritancy effects as measured by participants' reporting of a greater number and severity of symptoms in completing the irritancy questionnaire, appeared to be related to the level and length of exposure. The authors stated that irritancy effects were not observed at exposure levels of 200 ppm (734 mg/m³; 4 hour exposure; n=5) but were observed at exposure levels of 400 ppm (1468 mg/m³; 4 hour exposure; n=6) (particularly as length of exposure increased) and during short-term (15 min; n=9) exposures at 600 to 1000 ppm (2202 to 3670 mg/m³). Symptoms were mild irritations in eyes, throat and nose as well as headache at 400 mg/m³ (2 vs. 0) at 600 and 1000 (3 vs 1), not at 800 ppm, and distraction. No symptoms were reported as "severe". Physiological indicators of eye irritation (blink rate) were not found to be increased.

A newer study with volunteers accounted for discrimination between effects due to odour and to sensory irritation: Twenty-four subjects were challenged with ethyl acetate in concentrations of 2 ppm (odour control group), 400 ppm and 400 ppm including peaks of 800 ppm for 4 hours. While the odour intensity was rated "strong", trigeminal perceptions (=irritation) were rated less than "moderate" according to an extended version of the Swedish performance evaluation system and to ratings on a visual analogue scale. The absence of substantial trigeminal ratings was supported by physiological data. There was neither an effect of concentration on eye blinking frequency nor on nasal resistance which both are indicators of irritation. Furthermore, there were no effects of ethyl acetate concentration on behavioural measures indicating no olfactory or trigeminally mediated disturbance of cognitive processing. In conclusion, the results revealed no adverse chemosensory effects of ethyl acetate at 400 ppm with peaks of 800 ppm (Kleinbeck *et al.*, 2008).

The acute neurobehavioral effects of ethyl acetate was investigated after 20 minute inhalation exposures to 0, 500, 1000 or 2000 ppm in mice (n=8) using locomotor activity and a functional observational battery (FOB). Ethyl acetate produced significant decreases in locomotor activity, arousal, rearing and handling-induced convulsions at the highest concentration. Clonic movements were observed at concentrations \geq 500 ppm. Recovery from the acute effects was rapid and began within minutes of removal from the exposure chamber (Bowen and Balster 1997). The data indicate significant behavioural effects at 2000 ppm; the effects on clonic movement at \geq 500 ppm cannot be evaluated as the data were not presented by the authors.

In a subchronic inhalation neurotoxicity study, rats were exposed to 0, 350, 750 or 1500 ppm of ethyl acetate by inhalation for 6 h per day, 5 days per week for 13 weeks. Functional observational battery (FOB) and motor activity tests occurred on non-exposure days during weeks 4, 8 and 13, after which tissues were microscopically examined for neuropathology. A subset of rats was monitored during a 4-week recovery period. Exposure to 750 and 1500 ppm, diminished behavioral responses to unexpected auditory stimuli during the exposure session and appeared to be an acute sedative effect. There were no signs of acute intoxication 30 min after exposure sessions ended. Rats exposed to 750 and 1500 ppm had reduced body weight, body weight gain, feed consumption, and feed efficiency, which fully or partially recovered within 4 weeks. Reductions in body weight gain and feed efficiency were observed in male rats exposed to 350 ppm. The principal behavioural effect of subchronic exposure was reduced motor activity in the 1500 ppm females, an effect that was not present after the 4-week recovery period. All other FOB and motor activity parameters were unaffected, and no pathology was observed in nervous system tissues. Operant sessions were conducted in another set of male rats preconditioned to a stable operant baseline under a multiple fixed ratio-fixed interval (FR-FI) schedule of food reinforcement. FR response rate, FR post-reinforcement pause duration, and the pattern of FI responding were not affected during or after the







exposure series. In contrast, within-group FI rate for the treatment groups increased over time whereas those of the controls decreased. A historical control group, however, also showed a similar pattern of increase, indicating that these changes did not clearly represent a treatment-related effect. Results from these studies indicate a LOEL of 350 ppm for systemic toxicity based on the decreased body weight gain in male rats, and a LOEL of 1500 ppm for neurotoxicity based on the transient reduction in motor activity in female rats. In conclusion, there was no evidence that subchronic exposure up to 1500 ppm ethyl acetate produced any enduring neurotoxic effects in rats (Christoph et al. 2003). Histopathological evaluations of the respiratory tract were not performed; therefore, no conclusion about the irritating properties of ethyl acetate in rats can be derived.

Liquid ethyl acetate is mildly irritating but strongly defatting on contact with skin.

RECOMMENDATION

On the basis of the irritant properties of ethyl acetate an 8 hour TWA of 200 ppm (734 mg/m³) is recommended. Up to 400 ppm no significant irritation occurred in a modern volunteer study with 4 hours exposure which discriminated between the effects of odour and trigeminally mediated sensory irritation. Also no neurobehavioral effects were seen in that study. An earlier study had shown no increase in irritation symptoms from 4 to 8 hours exposure. The TWA of 200 ppm is supported by a 13-week neurotoxicity study in rats, in which body weight gain of male but not of female rats was reduced to a small extent at 350 ppm, indicating that the effect is close to the threshold. Neurotoxic effects are not to be expected at the TWA as motor activity was decreased in rats at 1500 ppm and in mice at 2000 ppm. An STEL (15 min) of 400 ppm (1468 mg/m³) is recommended.

There are no quantitative data available on the dermal absorption of ethyl acetate. No absorption was detected in experiments on the acute dermal toxicity in rabbits. The fact that the substance is highly volatile also speaks against a danger of additional internal exposure due to dermal exposure to liquid ethyl acetate at the workplace. Moreover, the systemic toxicity of ethyl acetate is low. Therefore, no "skin" notation is required.

At the levels recommended no measurement difficulties are foreseen.





KEY BIBLIOGRAPHY

- Josje H.E. Arts, Æ Cees de Heer Æ Ruud A. Woutersen (2006) Local effects in the respiratory tract: relevance of subjectively measured irritation for setting occupational exposure limits *Int Arch Occup Environ Health* (2006) 79: 283-298
- Bowen, S.E., Balster, R.L. (1997). A comparison of the acute behavioral effects of inhaled amyl, ethyl, and butyl acetate in mice. *Fundam Appl Toxicol*, 35, 189-196.
- Christoph, G.R., Hansen, J.F., Leung, H.W. (2003). Subchronic inhalation neurotoxicity studies of ethyl acetate in rats. *Neurotoxicology*, 24, 861-874.
- Coopman, V.A., Cordonnier, J.A., De Meyere, C.A. (2005). Fatal workplace accident involving ethyl acetate: a distribution study. *Forensic Sci Int*, 154, 92-95.
- Gallaher, E. J. and Loomis, T. A. (1975). Metabolism of ethyl acetate in the rat: hydrolysis to ethyl alcohol in vitro and in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 34, 309.
- Kleinbeck S, Juran SA, Kiesswetter E, Schöper M, Blaszkewicz M, Brüning T, van Thriel C (2008) Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: investigation of behavioural, physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. *Toxicol Lett* 182: 102-109.
- McCallum, D. R., Farrant, J., Kelly, C. J. (1997). Development of a questionnaire technique for assessing the irritant potential of airborne substances: Ethyl acetate study and final report. Health and Safety Laboratory, Health and Safety Executive, U.K.
- NEG (1991) Consensus report for ethyl acetate. *Arbete och Hälsa* 1991: 8.
- Nelson, K. W., Ege, J. F., Ross, M., Woodman, L. E. and Silverman, L. (1943). Sensory response to certain industrial solvent vapours. *J. Indust. Hyg.* 25, 282.
- NIOSH (1987). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), 1985-86 ed., vol 1, p128, USDHHS, Cincinnati, OH, USA.
- Seeber, A., Kiesswetter, E., Vangala, R. R., Blaszkewicz, M., Golka, K. (1992). Combined exposure to organic solvents: An experimental approach using acetone and ethyl acetate. *Applied Psychology: An International Review* 41: 281-292.
- Seeber A, Kiesswetter E, Giller D, Golka K, Vangala RR, Bolt HM (1992a) Akute Wirkungen von Aceton und Ethylacetat: Vergleich der Expositionsdauer von 4 gegenüber 8 Stunden. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed* 31: 145-148
- Seeber, A., Blaszkewicz, M., Golka, K., Kiesswetter, E. (1997) Solvent exposure and ratings of well-being: Dose-effect relationships and consistency of data. *Environ. Res.* 73: 81-91.
- Von Oettingen, W. F. (1960). The aliphatic acids and their esters: toxicity and potential dangers. II Acetic acid and esters. *A. M. A. Arch. Industr. Health*, 21, 28-65.

