

19.1.2020

Maleiinianhydridi

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	108-31-6
<i>Indeksi No:</i>	607-096-00-9
<i>EC No:</i>	203-571-6
<i>Kaava:</i>	C ₄ H ₂ O ₃
<i>Synonyymit:</i>	2,5-furaanidioni; dihydro-2,5-dioksofuraani; maleiinihappoanhydridi; cis-buteenidianhydridi
<i>Molekyylipaino:</i>	98,1
<i>Sulamislämpötila:</i>	53–58 °C
<i>Kiehumislämpötila:</i>	200 °C
<i>Tiheys:</i>	1,5 g/cm ³ (20 °C)
<i>Höyrynpaine:</i>	15 Pa (22 °C)
<i>Muuntokerroin:</i>	4,069 mg/m ³ = 1 ppm; 1 mg/m ³ = 0,246 ppm

(OECD SIDS 2004; DFG 2018; IFA 2020a)

Maleiinianhydridi esiintyy vaaleina/värittöminä pistävän hajuisina kiteinä, jotka liukenevat helposti ja nopeasti veteen (407 g/l, 20 °C pH 7) muodostaen hydrolyysireaktiolla maleiinihappoa (IFA 2020a). Vesiliuos on keskivahva happo. Maleiinianhydridin hajukynnys on noin 1,3 mg/m³ (0,32 ppm) (ACGIH 2014).

Luokitus ja merkinnät

CLP-asetuksen (EU No 1272/2008) mukaiset harmonisoidut vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Acute Tox. 4, Skin Corr. 1B, Eye Dam. 1, Skin Sens. 1A, Resp. Sens. 1, STOT RE 1 (hengitystiet)

CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H302, H314, H318, H317, H334, H372, EUH071

[Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät tästä linkistä.](#)

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Maleiinianhydridiä käytetään polyesteri- ja alkyylihartsien valmistuksessa sekä monien kemiallisten tuotteiden lähtö-, lisä- tai reaktioaineena (OECD SIDS 2004; ACGIH 2018). Ainetta käytetään esimerkiksi liimoissa, tiivisteissä, lannoitteissa, pesu- ja puhdistustuotteissa sekä vedenkäsittelyaineissa (ECHA 2014; ECHA 2020).

Kemikaalituoterekisteriin (Tukes) ilmoitettu maleiinianhydridin maahantuontimäärä Suomeen oli noin 5000 tonnia vuonna 2018. Aineen ilmoitettuja käyttötarkoituksia olivat mm. liimat, maalit, pinnoitteet, voiteluaineet ja kemianteollisuuden reagenssit.

Työterveyslaitoksen vuosina 2010–2020 kemianteollisuudessa ja puulevyteollisuudessa tekemissä työhygieenisissä selvityksissä maleiinianhydridin keskipitoisuus oli $0,1 \text{ mg/m}^3$ (0,02 ppm), mediaani $0,003 \text{ mg/m}^3$ (0,0007 ppm), 95. persentiili $0,4 \text{ mg/m}^3$ (0,1 ppm) ja vaihteluväli $<0,001\text{--}1,6 \text{ mg/m}^3$ ($<0,0002\text{--}0,4 \text{ ppm}$) (n=29) (TTL 2020). Mittaukset tehtiin pääasiassa kiinteistä mittauspisteistä.

Maleiinianhydridin REACH-rekisteröinnissä on asetettu työntekijöiden pitkäaikaisen hengitystiealtistumisen DNEL-arvoksi (johdettu vaikutukseton altistumistaso) $0,08 \text{ mg/m}^3$ (0,02 ppm) ja lyhytaikaisen hengitystiealtistumisen DNEL-arvoksi $0,2 \text{ mg/m}^3$ ($0,05 \text{ mg/m}^3$) (ECHA 2020). DNEL-arvot vastaavat Saksassa voimassa olevia MAK-arvoja, jotka on asetettu maleiinianhydridin ärsytysvaikutusten perusteella.

Aineenvaihdunta

Maleiinianhydridin vaikutukset työperäisessä altistumisessa ovat pääasiassa paikallisia hengitystie-, silmä- ja ihovaikutuksia (OECD SIDS 2004; DFG 2018). Maleiinianhydridin aineenvaihdunnasta ei ole saatavilla tutkimustietoja.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Akuutit vaikutukset

Työperäisessä altistumisessa maleiinianhydridille on havaittu ihon, hengitysteiden ja silmien ärsytysoireita sekä ihon että hengitysteiden herkistymistä (DFG 2018; IFA 2020a). Maleiinianhydridin höyryjen ja pölyjen hengittäminen aiheuttaa hengitysteiden ärsytysoireita, kuten yskää ja polttavaa tunnetta kurkussa. Maleiinianhydridin korkeat pitoisuudet voivat aiheuttaa keuhkoputkien ärsytystä, hengenahdistusta ja vakavissa tapauksissa keuhkovaurioita (keuhkoödeema). Astmaatikoilla altistuminen voi laukaista astma-kohtauksen (DFG 2018; IFA 2020a). Luotettavia tutkimuksia maleiinianhydridin ärsyttävästä pitoisuudesta ihmisille ei ole saatavilla.

Maleiinianhydridin höyryt ja pölyt ovat voimakkaita silmä-ärsyttäjiä ja voivat myös aiheuttaa palautumattomia vaurioita silmässä. Silmien oireita on kuvattu kyynelten voimakkaana erityksenä, sidekalvon ja silmäluomien tulehduksena, sarveiskalvon kemiallisina palovammoina sekä silmien polttavana tunteena, valoherkkyytenä, näön kahdentumisena ja/tai valorenkaan näkemisenä (DFG 2018; IFA 2020a).

Maleiinianhydridi aiheuttaa iholla ärsytysoireita, kuten punoitusta ja rakkuloiden muodostumista. Iho-oireet voivat viivästyä riippuen ihon kosteudesta. Pitkäaikainen ihokontakti voi aiheuttaa kemiallisen palovamman ja/tai ihotulehduksen (DFG 2018; IFA 2020a).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Maleiinianhydridille sekä muille anhydrideille altistuneilta ja oireilleilta (mm. hengenahdistus) kemikaalityöntekijöiltä (7/56) löytyi maleiinianhydridin IgE-vasta-aineita, jotka olivat havaittavissa vielä 10 kuukauden jälkeen kahdella kolmesta työntekijästä. Altistumistasoja ei ollut määritetty (Baur ym. 1995).

Kohorttitutkimuksessa happoanhydriditehtaiden työntekijöillä (n=407) havaittiin työhön liittyviä hengitystieoireita, joilla oli yhteys ihopistokokeessa todettuun herkistymiseen happoanhydrideille (Barker ym. 1998). Maleiinianhydridipitoisuudet ilmassa vaihtelivat välillä 0,001–0,05 mg/m³ keskiarvon ollessa 0,002–0,003 mg/m³ (van Tongeren ym. 1998). Työntekijät altistuivat lisäksi myös muille happoanhydrideille. Tulosten perusteella arvioitiin, että altistuminen yli 0,01 mg/m³ happoanhydrien keskipitoisuudelle työpäivän aikana lisää riskiä herkistymiselle verrattuna tätä alhaisempaan altistumiseen

(Barker ym. 1998). Jatkotutkimuksessa testattiin työntekijöiden keuhkoputkien hyperreaktiivisuutta histamiiniannoksen jälkeen (Barker ym. 2000). Tutkimuksen mukaan happoanhydrideille ihopistokokeessa reagoineilla työntekijöillä oli nelinkertainen riski keuhkoputkien hyperreaktiiviseen vasteeseen.

Tapauskuvauksessa työntekijällä raportoitiin hengitysteiden herkistyminen maleiini-anhydridille kuukauden työskentelyn jälkeen alkydipolyesterin valmistuksessa. Maleiini-anhydridin kokonaispitoisuus oli 0,83 mg/m³ ja pitoisuus alveolijakeisessa pölyssä 0,17 mg/m³ kahden tunnin työskentelyä tarkasteltaessa (Lee ym. 1991). Toisessa tapauskuvauksessa maleiini-anhydridin raportoitiin aiheuttaneen kahdelle työntekijälle työperäisen astman (Durham ym. 1987; Graneek ym. 1987). Toinen työntekijä reagoi astmattisiin oirein tunnin sisällä ja toinen 3–11 tunnin viiveellä maleiini-anhydridin altistuskokeissa.

Tutkimuksissa on osoitettu, että maleiini-anhydridi voi aiheuttaa työntekijöille allergista kosketusihottumaa (Motolese ym. 1993; Kanerva ja Alanko 2000).

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

Maleiini-anhydridin välitöntä myrkyllisyyttä kuvaava LD50-arvo suun kautta rotalle on noin 1 g/kg (Löser 1978; Mürmann 1984) ja LD50-arvo ihon kautta kanille 2,6 g/kg (Vernot ym. 1977). LC50-arvo hengitettynä rotalle on >4350 mg/m³ (4h) (DFG 2018).

Maleiini-anhydridi oli erittäin ärsyttävä kanin silmälle, kun kokeessa käytettiin 1 % MA-jauhetta sekä 5 % MA-liuosta. Kanin silmiin aiheutui sarveiskalvon haavaumia ja pysyvää turvotusta (Winter ja Tullius 1950). Kanin iholle annosteltu maleiini-anhydridi (0,5 mg) aiheutti turvotusta ja punoitusta neljän tunnin altistuksessa, eivätkä oireet lievenyneet 7 päivän seurannan aikana (ECHA 2020).

Toistuvan altistumisen vaikutukset

Neljän viikon inhalaatiotoksisuuskokeessa rottia (20/ryhmä) altistettiin maleiini-anhydriditasoille 12, 32 ja 86 mg/m³ (6 h/vrk; 5 vrk/vko) (Goldenthal ym. 1984). Kaikilla annostasoilla havaittiin annosvasteisia nenän ja silmien ärsytysoireita. Korkeimmalla annostasolla havaittiin lisäksi ajoittaista nenäverenvuotoa ja hengitysvaikeuksia sekä eläinten painon alenemista. Keuhkoissa havaittiin verenvuotoa sekä annosvasteista keuhkoepiteelin hyper- ja metaplasiaa annostasoilla 32 ja 86 mg/m³.

Kuuden kuukauden inhalaatiotoksisuuskokeessa (6 h/vrk, 5 vrk/vko) maleiinianhydridihöyryllä rotilla (30/ryhmä), hamstereilla (30/ryhmä) ja apinoilla (6/ryhmä) havaittiin nenän ja silmien ärsytysoireita sekä hengenahdistusta jo alhaisimmalla testatulla annostasolla 1,1 mg/m³ (0,27 ppm) (LOAEC) (Short ym. 1988). Jyrsijöillä oli havaittavissa nenäkudoksen muutoksia ja tulehdusta, jota nähtiin myös apinalla. Eläinten painossa havaittiin alenemaa annostasoilla 3,3 ja 9,8 mg/m³ (0,81 ja 2,4 ppm). Muita vaikutuksia ei todettu.

Maleiinianhydridin on osoitettu olevan ihoherkistäjä marsuilla ja hiirillä sekä potentiaalisesti hengitystieherkistäjä rotilla (OECD SIDS 2004; DFG 2018). Hiirillä tehdyssä kokeessa havaittiin, että maleiinianhydridialtistus lisää tyypin 2 sytokiiniprofiilin interleukiinien erittymistä imusolmukkeiden soluissa, minkä on arvioitu olevan tyypillistä hengitystieherkistymiselle (Dearman ym. 2000).

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Maleiinianhydridi ei ole aiheuttanut mutaatioita bakteereissa tai nisäkässoluissa, eikä kromosomiaberraatioita *in vivo*. Maleiinianhydridi ei ole aiheuttanut karsinogeenisuutta pitkäaikaisessa altistuksessa rotalla, hiirellä, hamsterilla tai apinalla suun kautta annettuna, injektiona, inhalaationa tai iholla (OECD SIDS 2004; ACGIH 2018).

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuuskokeessa rotilla ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai sikiöiden kehitykseen maleiinianhydridillä suun kautta annettuna annoksilla 20–150 mg/kg/päivä (OECD SIDS 2004). Emoilla havaittiin painon alenemista, hengitysteiden ärsytystä ja kuolemia korkeimmalla annostasolla. Toisen sukupolven altistaminen korkeimmalla annostasolla lopetettiin kesken aikuisten rottien lisääntyneen kuolleisuuden vuoksi.

Maleiinianhydridin riskinarviointeja

Euroopan kemikaalivirastoon (ECHA) toimitetun jäsenvaltion tekemän aineen arviointiraportin mukaan maleiinianhydridi on potentti iho- ja hengitystieherkistäjä (ECHA 2014). Työperäisessä altistumisessa hengitystieherkistävyuden arvioitiin olevan maleiinianhydridin kriittinen vaikutus, jolle ei nykytiedon perusteella voida tunnistaa annoskynnystä tai asettaa DNEL-arvoa (johdettu vaikutukseton altistumistaso).

Saksalaisen raja-arvokomitean (MAK-komitea) vuonna 2018 tekemän arvion mukaan maleiinianhydridi ärsyttää ylähengitysteitä ja silmiä. Aineen kahdeksan tunnin työhygieeniseksi raja-arvoksi asetettiin 0,02 ppm (0,081 mg/m³) ja hetkellisen altistumisen raja-arvoksi 0,05 ppm (0,204 mg/m³) (DFG 2018). Raja-arvot johdettiin kuuden kuukauden inhalaatioaltistumiskokeessa jyrsijöillä ja apinoilla havaituista nenän ja silmien ärsytysoireista pitoisuudessa 0,27 ppm (1,1 mg/m³) (LOAEC), käyttäen arviointikertoimia kolme LOAEC-NOEC-ekstrapolaatiolle ja lajienväliselle ekstrapolaatiolle. Maleiini-anhydridillä säilytettiin myös herkistävyysmerkintä. Kynnysarvoa herkistävyydelle ei pystytty määrittelemään.

HTP-arvon perusteet

Maleiinianhydridin raja-arvoa asetettaessa keskeisenä ovat aineen ärsytysvaikutukset hengitystiessä, iholla, silmissä sekä limakalvoilla, joita on todettu sekä ihmisillä että eläinkokeissa, sekä aineen herkistävyys.

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että maleiinianhydridin ärsytysvaikutuksia voidaan ehkäistä ja hengitystieherkistymisen riskiä vähentää asettamalla aineen HTP-arvoksi 0,1 mg/m³ (0,03 ppm) (8 tunnin keskimääräinen altistuminen) ja hetkellisen altistuminen raja-arvoksi 0,2 mg/m³ (0,05 ppm) (kattoarvo). Ehdotetut HTP-arvot perustuvat eläinkokeissa havaittuihin nenän ja silmien ärsytysoireisiin pitoisuudessa 1,1 mg/m³ (0,27 ppm) (LOAEC). Turvallista altistumistasoa maleiinianhydridin hengitystieherkistävyyden osalta ei ole mahdollista määritellä.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maiden voimassa olevia työilman pitoisuuden raja-arvoja maleiiniahydrodille:

Asettaja	Vuosi*	Vertailuaika				Huom.
		8 h		15 min		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi (HTP-arvo)	1993	0,1	0,41	0,2	0,81	kattoarvo
Ruotsi	2011	0,05	0,2	0,1	0,4	-
Tanska	-	0,1	0,4	0,2	0,8	-
Norja	-	0,2	0,8	-	-	-
Espanja	-	0,1	0,4	-	-	-
Itävalta	-	0,1	0,4	0,2	0,8	-
Belgia	-	0,0025	0,01	-	-	alveolijae ja höyry
Iso-Britannia	-	-	1	-	3	-
Ranska	1982	-	-	-	1	-
Saksa (AGS ja DFG)	2018	0,02	0,081	0,02 0,05	0,081 0,204	15 min kattoarvo (alveolijae ja höyry)
Sveitsi	-	0,1	0,4	0,1	0,4	-
USA (ACGIH)	2014	0,0025	0,01	-	-	alveolijae ja höyry
USA (NIOSH ja OSHA)	-	0,25	1	-	-	-
Ehdotus, Suomi	2024	0,03	0,1	0,05	0,2	kattoarvo

(ACGIH 2018, IFA 2020b)

* Raja-arvon asettamisvuosi (jos tiedossa).

Viitteet

ACGIH (2018). Maleic anhydride. 2018 TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (OH).

Barker RD ym. (1998). Risk factors for sensitization and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. *Occup Environ Med.* 55: 684-691.

Barker RD ym. (2000). Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. *Eur Respir J.* 15: 710-715.

Baur X ym. (1995). A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *Int Arch Occup Environ. Health.* 67: 395-403.

Dearman RJ (2000). Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. *J Appl Toxicol.* 20: 221-230.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2018). Maleic anhydride / Furan-2,5-dione. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2018, Vol 3, No 2

Durham SR ym. (1987). The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J Allergy Clin Immunol.* 79: 398-406.

EU, Euroopan unioni (2008): Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus 1272/2008 aineiden ja seosten luokituksesta, merkinnöistä ja pakkaamisesta. Liite VI.

ECHA (2014). Maleic anhydride. Substance Evaluation Report (CoRAP). European Chemicals Agency, Helsinki

[ECHA \(2020\). Maleic anhydride. Registration dossier. European Chemicals Agency, Helsinki.](#)

Goldenthal ym. (1984). Four-week inhalation study in rats (IRD-77-108); International research and development corporation, Mattawan, MI. Viitattu julkaisussa: OECD SIDS (2004).

Graneek BJ ym. (1987). Late asthmatic reactions and changes in histamine responsiveness provoked by occupational agents. *Bell Eur Physiopathol Respir.* 23: 577-581.

[IFA \(2020a\). GESTIS Substance database. 1,3-Butadiene. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin.](#)

[IFA \(2020b\). GESTIS International Limit Values. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin.](#)

Kanerva L, Alanko K. (2000). Occupational allergic contact urticaria from maleic anhydride. *Contact Dermatitis*. 42: 170-172.

Lee HS ym. (1991). Occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med* 48: 283-285.

Löser E (1978) Maleic anhydride: Acute oral toxicity study in male Wistar rats. Bayer AG institute of toxicology. Viitattu julkaisussa: OECD SIDS (2004).

Motolese . ym. (1993). Contact dermatitis and contact sensitization among enamelers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 28: 59-62.

Mürmann P (1984). Akute orale Toxizität von Maleinsäureanhydrid für Ratten. Huels AG Dept. of Toxicology. Unpublished report No 0299. Viitattu julkaisussa: OECD SIDS (2004).

OECD SIDS (Screening Information Dataset) (2004). Maleic Anhydride and Maleic Acid, SIDS Initial Assessment Report for SIAM 18 Paris, France, 20-23 April 2004.

Short RD ym. (1988). A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fundam Appl Toxicol*. 10: 517-524.

TTL (2020). Työhygieenisten altistumismittausten rekisteri. Työterveyslaitos, Helsinki. Julkaisematon.

van Tongeren ym. (1998). Retrospective exposure assessment for a cohort study into respiratory effects of acid anhydrides. *Occup Environ Med*. 55: 692-696.

Vernot et al. (1977). Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol* 42: 417-423.

Winter CA, Tullius EJ (1950). The irritating effects of maleic acid and of maleic anhydride upon the eyes of rabbits. *Am J Ophthalm* 33: 387-388.