

19.10.1999

1 (5)

## TETRAKLOORIFTAALIANHYDRIDI

### HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

#### Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	117-08-8
EEEC No:	204-171-4
EINECS No:	607-242-00-1
Kaava:	$C_8C_{14}O_3$
Synonyymit:	1,3-Isobentsofurandioni 4,5,6,7-Isobentsofurandioni
Molekyylipaino:	285,9
Muuntokerroin:	1 ppm = 11,7 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,086 ppm
Sulamispiste:	255 C
Kiehumispiste:	371 C

Tetraklooriftaalihanhydridi on valkoinen, hajuton jauhe.

Varoitusmerkit:	Xn, N
R-lauseet:	41-42/43-50/53

#### Esiintyminen ja käyttö

Tetraklooriftaalihanhydridiä käytetään väriaineiden, lääkeaineiden ja muovien valmistukseen, sekä epoksihartsien kovetteena. Sisältämänsä kloorin vuoksi se soveltuu erityisesti epoksihartsien palonsuoja-aineeksi esimerkiksi kondensaattoreihin.

Sen työilmapitoisuudeksi mitattiin 0,21-0,39 mg/m<sup>3</sup>, ja työhygieenisten parannusten jälkeen alle 0,009 -0,13 mg/m<sup>3</sup> (Liss ja muut, 1993).

## Aineenvaihdunta

Orgaanisten happoanhydridien pääasiallinen altistumisreitti on hengitysteitse, joko jauheena tai kaasumuodossa. Eläinkokeiden perusteella tetraklooriftaalianhydridi imeytyy myös mahasuolikanavasta.

Happoanhydridit reagoivat ilmeisesti veden kanssa muodostaen vastaavaa happoa.

Happoanhydridit eliminoituvat virtsan mukana vastaavina dikarboksylihapoina.

## Terveysvaikutukset

### Ihmisiä koskevat tiedot

Tetraklooriftaalianhydridi ärsyttää silmiä ja voi aiheuttaa vakavan silmävaurion vaaran.

Viisi työntekijää sai astmaoireita altistuttuaan tetraklooriftaalianhydridille (Schlueter, 1978). Sen aiheuttamaa astmaa on kuvattu myöhemmin myös epoksihartsin valmistuksessa (Fawcett ja muut, 1982) ja epoksijauhepääällystyksessä (Howe ja muut, 1983).

Provokaatiokokeessa tetraklooriftaalianhydridin aiheuttaman astman saaneet reagoivat jo pitoisuuksille 1,3-96,1 ug/m<sup>3</sup> (Venables ja Taylor, 1990). Viivästynyt astmareaktio riippui lineaarisesti tetraklooriftaalianhydridin logaritmisesta pitoisuudesta.

Kun tutkittiin 300 tetraklooriftaalianhydridille altistunutta, havaittiin 24:llä spesifisiä IgE-luokan vasta-aineita tetraklooriftaalianhydridille (Venables ja muut, 1985). Kanadalaisessa tutkimuksessa esiintyi 31 %:lla 49 altistuneesta työntekijästä spesifisiä IgE-luokan vasta-aineita tetraklooriftaalianhydridille (Liss ja muut, 1993). Vasta-aineiden alenemisen puoliintumisajaksi on raportoitu 5 vuotta (Venables, 1994).

Kun kuutta tetraklooriftaalianhydridille altistunutta tutkittiin neljän vuoden kuluttua altistumisen päättymisestä, kaikilla esiintyi vielä astmaoireita, mikä viittaa huonoon ennusteseen (Venables ja muut, 1987). Myös 12 vuoden seurannassa aiemmin altistuneet kärsivät edelleen astmasta (Barker ja muut, 1998).

Kanadalaisilla työntekijöillä, jotka olivat altistuneet tetraklooriftaalianhydridin pitoisuuksille 0,21-0,39 mg/m<sup>3</sup>, esiintyi 27-39 %:lla hengitystieoireita ja eniten altistuneiden ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi enemmän hengitystoiminnan vajetta käytettäessä mittarina keuhkoputkien supistumistaipumusta kuvaavia FEV1 -arvoja (Liss ja muut, 1993). Kun työhygieenisiin toimin altistustaso saatiin laskettua alle 0,1 mg/m<sup>3</sup>, oireiden määrä laski merkittävästi eikä uusia astmatapauksia vastatulleiden työntekijöiden keskuudessa ilmaantunut.

## **Eläinkokeiden havainnot**

Altistettaessa rottia ja hiiriä tetraklooriftaalihydridille 13 viikon ajan viitenä päivänä viikossa suun kautta annoksilla 0, 94, 187, 375, 750, 750 ja 1500 mg/kg havaittiin rotilla annoksesta riippuva munuaistubulusten vaurioiden esiintyvyys ja vaikeusaste (NTP, 1993). Haitatonta altistustasoa (NOAEL) ei käytetyillä annoksilla saatu selville.

Useissa mutageenisuustesteissä tetraklooriftaalihydridillä tulokset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

## **Rakenne-aktiivisuustarkastelut**

Kehitettyssä ihmisen hengitystieherkistymisen rakenne-aktiivisuusmallissa tetraklooriftaalihydridi on katsottu molekyyli-rakenteeltaan hengitystieherkistäjäksi (Graham ja muut, 1997).

## HTP-arvon perusteet

Tetraklooriftaalihydridin HTP-arvo asetettaessa keskeisiä ovat sen hengitysteitä herkistävät vaikutukset. Jo astmaan sairastuneilla oireita esiintyy annoksesta riippuen jo pitoisuuksilla 0,004-0,067 mg/m<sup>3</sup>. Astmaan sairastuneiden on raportoitu altistuneen pitoisuuskille 0,21-0,39 mg/m<sup>3</sup>, eikä uusia tapauksia ole ilmaantunut altistustason laskettua alle 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Työperäisiä haittoja voidaan edellä esitetyn perusteella vähentää asettamalla työilman HTP-arvoksi 0,2 mg/m<sup>3</sup> kahdeksan tunnin altistuksessa.

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman epäpuhtauden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	Keskiarvotusaika		Hetkellinen mg/m <sup>3</sup>	Huom.
		8h mg/m <sup>3</sup>	15min mg/m <sup>3</sup>		
Suomi	1998	-	-	-	-
Ruotsi	1999	-	-	-	-
Norja	1996	-	-	-	-
Tanska	1996	-	-	-	-
Hollanti	1999	-	-	-	-
Saksa	1999	-	-	-	-
Englanti	1999	-	-	-	-
ACGIH	1999	-	-	-	-
EU	1999	-	-	-	-
Ehdotus (Suomi)	2000	0,2	-	0,4	-

**Viitteet**

Barker, R.D., Harris, J.M., Welch, J.A., ja muut (1998): Occupational Asthma Caused by Tetrachlorophthalic Anhydride: A 12-Year Follow-Up, *J. Allergy Clin. Immunology* 101, 717-719.

Fawcett, I.W., Newman Taylor, A.J. ja Pepys, J. (1982): Asthma due to Inhaled Chemical Agents- Epoxy Resin Systems Containing Phthalic Acid Anhydride, Trimellitic Anhydride and Triethylene Tetramine, *Clin. Allergy* 7, 1-14.

Graham, C., Rosenkrantz, H.S. ja Karol, M.H. (1997): Structure-Activity Models of Chemicals That Cause Human respiratory Sensitization, *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 26, 296-306.

Howe, W., Venables, K., Topping, M.D., ja muut (1983): Tetrachlorophthalic Anhydride Asthma: Evidence for Specific IgE Antibody, *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 5-11.

Liss, G. M., Bernstein, D., Genesove, L., ja muut (1993): Assessment of Risk Factors for IgE-Mediated Sensitization to Tetrachlorophthalic Anhydride, *J. Allergy Clin. Immunol.* 92, 237-247.

NTP (1993): Toxicity Studies of Tetrachlorophthalic Anhydride Administered by Gavage to F344/N Rats and B6C3F1 Mice, National Toxicology Program, Toxicity Report Series 28, ss 46.

Schlueter, D. (1978): Occupational Asthma due to Tetrachlorophthalic Anhydride, *JOM* 20, 183-188.

Venables, K. M. (1994): Chemicals and Occupational Respiratory Hypersensitivity, in *New Epidemics in Occupational Health*, 16-19 May 1994, Helsinki, 103-106.

Venables, K. M. ja Newton Taylor, A.J. (1990): Exposure-Response Relationships in Asthma Caused by Tetrachlorophthalic Anhydride, *J. Allergy Clin. Immunology* 85, 55-58

Venables, K.M., Topping, M. D., Howe, W., ja muut (1985): Interaction of Smoking and Atopy in Producing Specific IgE Antibody Against a Hapten Protein Conjugate, *Br. Med. J.* 290, 201-204.

Venables, K.M., Topping, M.D., Nunn, A.J., ja muut (1987): Immunologic and Functional Consequences of Chemical (Tetrachlorophthalic Anhydride)-Induced Asthma after Four Years of Avoidance of Exposure, *J. Allergy Clin. Immunol.* 80, 212-218.