



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Achtergrondinformatie over HDI: gebruik, voorkomen in het leefmilieu en gedrag in het lichaam**

RIVM-rapport 2020-0007  
M. Heringa | S.K. Guichelaar | W. ter Burg





Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Achtergrondinformatie over HDI: gebruik, voorkomen in het leefmilieu en gedrag in het lichaam**

RIVM-rapport 2020-0007

## Colofon

© RIVM 2020

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2020-0007

M. Heringa (auteur), RIVM  
S.K. Guichelaar (auteur), RIVM  
W. ter Burg (auteur), RIVM

### Contact:

Wouter ter Burg  
Milieu en Veiligheid\Veiligheid Stoffen en Producten, VSP  
wouter.ter.burg@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Defensie in het kader van het project 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie: POMS-locaties, chroom-6 en CARC

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
www.rivm.nl

## Voorwoord

Dit rapport maakt onderdeel uit van een serie van acht rapporten over het onderzoek naar HDI uit CARC op de POMS-locaties van Defensie. Dit rapport bevat geen afzonderlijke publiekssamenvatting. Een overkoepelende publiekssamenvatting van de acht rapporten is te vinden op de website van het RIVM:

“CARC op de POMS-locaties van Defensie: blootstelling en gezondheidsrisico’s. Bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen, met speciale aandacht voor het bestanddeel HDI”  
[RIVM Rapport 2020-0017](#)



## Inhoudsopgave

### **Samenvatting – 7**

#### **1 Inleiding – 11**

1.1 Onderzoeksvragen – 12

#### **2 Methode – 15**

#### **3 Wat zijn diisocyanaten en wat zijn de eigenschappen van HDI? – 17**

3.1 Isocyanaten – 17

3.2 HDI – 18

3.3 Prepolymeren van HDI – 18

#### **4 Toepassingen van diisocyanaten – 21**

4.1 Toepassingen van HDI en HDI-prepolymeren – 21

#### **5 Hoe kun je met HDI in contact komen? – 23**

5.1 Beroepsmatige blootstelling aan HDI – 23

5.1.1 Verfspuiterijen en autoschadeherstelbedrijven – 25

5.2 HDI in voedsel, drinkwater en buitenlucht – 25

5.3 HDI in consumentenproducten – 25

#### **6 Wat doet het lichaam met HDI? – 27**

6.1 Hoe wordt HDI opgenomen in het lichaam? – 27

6.1.1 Opname door de longen – 27

6.1.2 Opname door de darmen – 29

6.1.3 Opname door de huid – 29

6.2 Hoe wordt HDI verdeeld over de organen en weefsels in het lichaam? – 31

6.3 Wordt HDI in het lichaam omgezet en zo ja, hoe en waarin? – 32

6.4 Hoe wordt HDI verwijderd door het lichaam? – 35

6.5 Kinetiek in het geheel – 36

6.6 Samenvatting kinetiek HDI – 36

#### **7 Conclusies – 37**

#### **8 Literatuur – 39**

#### **Annex 1. Analyse gebruik producten op POMS met diisocyanaten – 45**

#### **Literatuur – 50**





## Samenvatting

Het ministerie van Defensie heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn van (ex-)medewerkers van Defensie na blootstelling aan chroomhoudende verf en Chemical Agent Resistant Coating (CARC). Chroomhoudende verf en CARC worden door Defensie gebruikt om militair materieel te behandelen tegen corrosie en tegen de inwerking van chemische stoffen. Alle belanghebbenden hebben vragen voor het onderzoek doorgegeven. Op basis van deze vragen, is een lijst van onderzoeksvragen vastgesteld voor het 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC'.

In een eerdere fase van het onderzoek zijn de vragen voor chroom-6 al beantwoord en is vastgesteld dat in CARC de stof hexamethyleen diisocynaat (HDI) en de HDI-prepolymeren de meeste aandacht verdienen. De prioriteit voor HDI(-prepolymeren) boven de andere CARC-ingrediënten was gebaseerd op het gehalte in de CARC die gebruikt is op de POMS en de ernst van de schadelijke eigenschappen. Bij het beantwoorden van de onderzoeksvragen voor CARC ligt de focus daarom op HDI en HDI-prepolymeren (samengenomen als 'HDI').

In deze rapportage worden de volgende onderzoeksvragen behandeld:

1. Wat zijn diisocyanaten en wat zijn de eigenschappen van HDI?
2. Waar wordt HDI toegepast en waarvoor?
3. Hoe kun je met HDI in contact komen?
4. Wat doet het lichaam met HDI?

### *Wat zijn diisocyanaten en wat zijn de eigenschappen van HDI?*

Diisocyanaten zijn stoffen die twee isocynaat ( $N=C=O$ )-groepen bevatten, en mede daarom zeer snel reageren met hydroxyl (-OH)- en amine (-NH<sub>2</sub>)-groepen. In de categorie aromatische diisocyanaten vallen toluen diisocynaat (TDI) en methyleen difenyl diisocynaat (MDI). In de categorie alifatische diisocyanaten vallen hexamethyleen diisocynaat (HDI) en isophorone diisocynaat (IPDI). HDI is een kleurloze tot lichtgele, vluchtige vloeistof met een sterke geur en een smeltpunt van -67 °C.

Als een diisocynaat wordt toegevoegd aan een stof met meerdere OH-groepen (een polyol), ontstaan er verbindingen tussen de isocynaatgroepen en OH-groepen, waardoor er een vertakt polymeer gevormd wordt. Het diisocynaat en de polyol zijn dan de monomeren (ofwel bouwstenen) van dit polymeer. Vanwege de schadelijkheid voor de gezondheid wordt HDI niet meer direct als monomeer toegepast in verf, maar wordt HDI eerst omgezet in prepolymeren, die door middel van een zelfcondensatiereactie worden gevormd. De meestvoorkomende HDI-prepolymeren zijn isocyanuraat, biuret en uretidon. Deze zijn minder vluchtig dan HDI.

### *Waar wordt HDI toegepast en waarvoor?*

De belangrijkste toepassingen van HDI en HDI-prepolymeren zijn:

- productie van polyurethaan coatings, verven en lakken:
  - coatings voor voertuigen zoals auto's en vliegtuigen

- waterdichte coatings voor bijvoorbeeld parkeerdekken, scheepsdekken en bruggen
- coatings voor meubelprofilering en architecturale afwerking
- vaste raketbrandstof bindmiddelen;
- kitten, kit- en stopverfverbindingen, en kleefstoffen.

#### *Hoe kun je met HDI in contact komen?*

De hoogste blootstellingen aan HDI en HDI-prepolymeren doen zich voor bij het verwerken en aanbrengen van bovengenoemde producten in arbeidssituaties. Ook bij het lassen, snijden en mogelijk ook schuren van uitgeharde lakken kan blootstelling optreden, omdat dan thermische ontleding tot onder andere HDI kan plaatsvinden.

Het gaat bij beroepsblootstelling met name om werkers in de volgende bedrijfstakken: verfspuiterijen, autoschadeherstelbedrijven, vliegtuigbouw en vliegtuigonderhoudsbedrijven. Met name bedieners van verfspuitmachines en monteurs kunnen worden blootgesteld. Andere beroepen, waarbij potentiële blootstelling aan HDI mogelijk is, zijn: productiemedewerkers in de HDI-productie, bouwvakkers, chemische technici, bedieners van machines voor het mixen en mengen in de chemische industrie, loodgieters, pijpfitters, bedieners van metaalbewerkingsmachines, en productiemedewerkers en opzichters in de metaalbewerkingsindustrie.

Er is geen informatie beschikbaar over HDI-concentraties in lucht, bodem, drinkwater en voeding, maar vanwege de hoge reactiviteit wordt HDI niet of nauwelijks verwacht in deze compartimenten. Aangezien HDI snel gemetaboliseerd wordt in dieren hoger in de voedselketen, is het ook niet waarschijnlijk dat HDI zich zal opstapelen in de voedselketen. Voor de algemene bevolking wordt daarom geen significante blootstelling aan HDI via de omgevingslucht, het drinkwater of de voeding verwacht. Blootstelling van de algemene bevolking aan HDI en HDI-prepolymeren via consumentenproducten kan niet worden uitgesloten gezien de aanwezigheid van consumentenproducten, die lage concentraties HDI bevatten. Doordat dit naar verwachting niche-producten zijn, voor speciale toepassingen, zal gebruik en resulterende blootstelling aan HDI naar verwachting niet frequent zijn bij consumenten. Er zijn echter geen blootstellingsmetingen van HDI gedaan bij de algemene bevolking.

Blootstelling aan HDI en HDI prepolymeren is dus voornamelijk bekend bij gebruik van polyurethaanverven, waarbij blootstelling met name plaatsvindt via inhalatie van dampen en aerosolen, en via de huid, als er geen beschermende maatregelen worden toegepast.

#### *Wat doet het lichaam met HDI?*

HDI is een instabiele, reactieve stof, die in het lichaam snel aan glutathion en eiwitten bindt of gehydrolyseerd wordt tot 1,6-hexamethyleen diamine (HDA), zelfs al in de maag en in de mucuslaag van de longen. HDI, HDA en het glutathionadduct kunnen worden geabsorbeerd via de longen en darmen; absorptie via de huid lijkt mogelijk maar zeer gering, omdat er weinig doordringt naar de diepere huidlagen. Via onder andere N-acetyltransferase (NAT) en cytochroom P450 zijn verschillende omzettingen mogelijk, tot onder andere mono- en di-acetyl-HDA en het N-hydroxyamine.

Genetische verschillen in de activiteit van de enzymen NAT en glutathion-S-transferase (GST) beïnvloeden de relatieve hoeveelheden eiwitadducten die gevormd worden en daarmee het risico op astma door HDI. De ongebonden metabolieten worden snel uitgescheiden in de urine (halfwaardetijd rond 1,2 uur), terwijl de eiwitgebonden metabolieten later lijken te worden uitgescheiden. Of er uitscheiding van HDI metabolieten via de gal plaatsvindt, is onbekend.

Over de HDI-prepolymeren is alleen de informatie bekend dat HDI-biuretblootstelling via inhalatie leidt tot systemische opname. De omzetting naar HDA, aangetroffen in de urine, vanuit de HDI-biuretblootstelling heeft een langere halfwaardetijd (ca. 3 uur) dan bij blootstelling aan HDI. HDI-isocyanuraat blijkt te worden omgezet in triaminohexyl isocyanuraat (TAHI).



## 1 Inleiding

Het ministerie van Defensie heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn van (ex-)medewerkers van Defensie die op de POMS-locaties gewerkt hebben, na blootstelling aan chroomhoudende verf en Chemical Agent Resistant Coating (CARC). Chroomhoudende verf en CARC worden door Defensie gebruikt om militair materieel te behandelen tegen corrosie en tegen de inwerking van chemische stoffen.

Alle belanghebbenden hebben vragen voor het onderzoek doorgegeven. Op basis van deze vragen is een lijst van onderzoeksvragen vastgesteld voor het 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC'. In deze rapportage worden onderzoeksvragen 4, 7 en 11 behandeld.

4. Wat is CARC?
  - a. Wat is de samenstelling van CARC?
  - b. Wat zijn de eigenschappen van CARC (o.a. fysisch-chemische eigenschappen)?
  - c. Waar wordt CARC toegepast en waarvoor (toepassing, sectoren, materialen)?
  
7. Hoe kun je met chroom-6 en/of CARC in contact komen?
  - a. In welke materialen/producten zit chroom-6 en/of CARC, incl. de producten die door de consument worden gebruikt?
  - b. Wat is de blootstelling aan chroom-6 (inhalatoir, dermaal en oraal) via de leefomgeving of levensstijl (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)?
  - c. In welke arbeidssituaties, bij welke werkzaamheden en in welke tijdsperiodes (buiten Defensie) is blootstelling aan chroom-6 en/of CARC mogelijk (inhalatoir, dermaal en oraal) en wat is daarbij de blootstelling?
  
11. Wat doet het lichaam met chroom-6 en CARC?
  - a. Hoe worden chroom- 6 en CARC opgenomen in het lichaam?
  - b. Hoe worden chroom- 6 en CARC verdeeld over de organen en weefsels in het lichaam?
  - c. Worden chroom- 6 en CARC in het lichaam omgezet en zo ja, hoe en waarin?
  - d. Hoe worden chroom-6 en CARC uitgescheiden door het lichaam?

Voor chroom-6 zijn de vragen al beantwoord in een eerder RIVM-rapport (Heringa et al., 2018a). Vraag 4a is ook al beantwoord in een eerder RIVM-rapport (Heringa et al., 2018b), omdat de overige vragen over CARC pas hierna beantwoord konden gaan worden. CARC is namelijk een verf en daarmee een mengsel van verschillende stoffen. De overige vragen over CARC moesten eerst verder worden toegespitst op de relevante stoffen voor ze konden worden beantwoord.

Uit Heringa et al. (2018b) volgde dat het prepolymer van hexamethyleen diisocyaanaat (HDI), samen met HDI zelf, de hoogste prioriteit voor vervolgonderzoek op de POMS heeft. Deze conclusie was

gebaseerd op i) de relatief hoge gehalten van deze bestanddelen in de verschillende typen CARC gedurende de relevante periode van gebruik op de POMS; en ii) de toxicologische classificatie sensibiliserend/allergeen (S). Sensibiliserende stoffen worden behandeld alsof er geen drempelwaarde is. Er is veelal wel een drempelwaarde, maar deze is (zeer) laag en voor de meeste stoffen onbekend.

Er is vervolgens bekeken of HDI ook in andere producten kon hebben gezeten die op de POMS-locaties werden gebruikt en of er in andere producten andere diisocyanaten aanwezig waren. Blootstelling aan HDI of andere diisocyanaten via gebruik van andere producten zou namelijk ook kunnen bijdragen aan het risico op gezondheidseffecten door HDI uit CARC. In de beschikbare informatie over de producten die op de Nederlandse POMS-locaties werden gebruikt, zijn geen andere producten met HDI gevonden. Enkele producten bevatten mogelijk toluene diisocynaat (TDI) (zie Annex 1). Vanwege de kleine kans dat blootstelling aan TDI heeft plaatsgevonden, en omdat voor de toepassing van producten met mogelijk TDI (kitten en dergelijk) andere handelingen plaatsvinden dan bij CARC, is besloten het verdere onderzoek alleen te richten op HDI (prepolymeren) in CARC.

Voor het onderhavige rapport zijn daarom HDI en het prepolymeer van HDI onderzocht.

## 1.1 Onderzoeksvragen

De oorspronkelijke onderzoeksvragen zijn aangepast op basis van de al uitgevoerde onderzoeken en de keuze het huidige onderzoek te beperken tot HDI en de HDI-prepolymeren aangepast: (met tussen vierkante haken de oude nummering):

1. Wat zijn diisocyanaten en wat zijn de eigenschappen van HDI (o.a. fysisch-chemische eigenschappen)? [4b]
2. Waar wordt HDI toegepast en waarvoor (toepassing, sectoren, materialen)? [4c]
3. Hoe kan je met HDI in contact komen? [7]
  - a. In welke materialen/producten zit HDI, incl. de producten die door de consument worden gebruikt? [7a]
  - b. Wat is de blootstelling aan HDI (inhalatoir, dermaal en oraal) via de leefomgeving of levensstijl (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)? [7b]
  - c. In welke arbeidssituaties, bij welke werkzaamheden en in welke tijdsperiodes (buiten Defensie) is blootstelling aan HDI mogelijk (inhalatoir, dermaal en oraal)? [7c]
- 4) Wat doet het lichaam met HDI? [11]
  - a. opname
  - b. verdeling
  - c. omzetting
  - d. uitscheiding

Waar 'HDI' staat in deze vragen, is bedoeld 'HDI en HDI-prepolymeren'. Dit zijn algemene vragen over HDI, dat wil zeggen: vragen die niet specifiek zijn voor de situatie bij Defensie. Deze informatie is enerzijds van belang voor de beantwoording van andere onderzoeksvragen in het Defensieproject; de uitleg over hoe HDI zich gedraagt in het lichaam is

bijvoorbeeld van belang voor de vragen over effecten en de risicobeoordeling. Anderzijds geeft deze achtergrondinformatie een overzicht van waar in de praktijk blootstelling aan HDI voorkomt en hoe deze stof zich gedraagt na het vrijkomen ervan.

Voor antwoorden op de onderzoeksvragen over het kunnen achterhalen van blootstelling via meting in lichaamsvloeistoffen wordt verwezen naar Verheij (2020).





## 2 Methode

De antwoorden op de onderzoeksvragen zijn gebaseerd op literatuuronderzoek. Daarbij zijn de volgende bronnen als basis gebruikt:

- Toxicological profile for hexamethylene diisocyanate – ATSDR 1998. (ATSDR, 1998)
- Hexamethylene Diisocyanate (Monomer and Polyisocyanates) Reference Exposure Levels – OEHHA 2017. (OEHHA, 2017)
- Hexamethylene Diisocyanate – OECD SIDS 2001. (OECD, 2001)
- US EPA IRIS Summary of 1,6-Hexamethylene diisocyanate (USEPA, 1994)

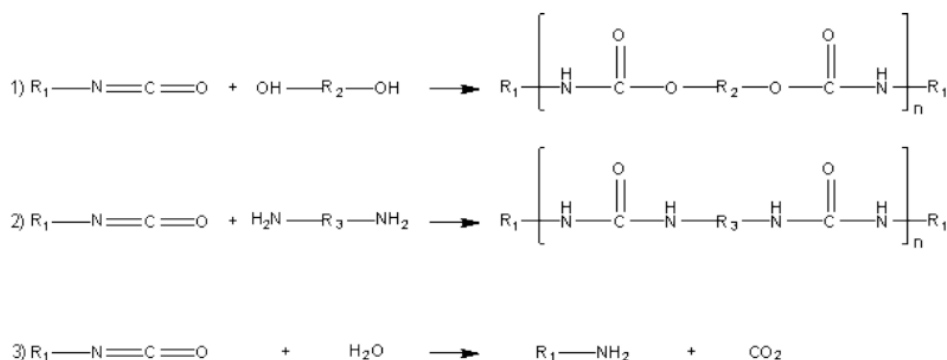
Daarnaast is er in de literatuur (Scopus, PubMed) en in databases van relevante organisaties (bijv. NVWA en ECHA) verder gezocht naar informatie en artikelen. Voor de hoofdstukken 3-5 (over wat HDI is en hoe je eraan blootgesteld kan worden), is gezocht naar literatuur die mogelijk relevante recente informatie bevat over de toepassingen van HDI en blootstellinggegevens van HDI vanaf 1998 (omdat de ATSDR 1998 het meest uitgebreide en gedetailleerde rapport was op deze onderwerpen). Voor hoofdstuk 6 (over de kinetiek van HDI) is gezocht naar literatuur over de kinetiek van HDI vanaf 2017, omdat de review van OEHHA van 2017 al uitgebreide kinetiek informatie bevat.



### 3 Wat zijn diisocyanaten en wat zijn de eigenschappen van HDI?

#### 3.1 Isocyanaten

Isocyanaten zijn een groep van stoffen met minstens één reactieve N=C=O (isocyaanaat) groep (Bello et al., 2007). Deze isocyaanaatgroep is een zeer reactieve groep en kan in principe reageren met elke verbinding die een reactief waterstofatoom bevat (Riddar, 2013). Figuur 1 geeft drie belangrijke reacties weer van isocyanaten met een bepaalde chemische groep (Pronk, 2007; Riddar, 2013). De reactie van een isocyaanaat met een hydroxylgroep (-OH) levert een urethaan op (figuur 1, reactie 1). De reactie van een isocyaanaat met een aminogroep (-NH<sub>2</sub>) levert een polyureum op (figuur 1, reactie 2). Vanwege deze reacties kunnen isocyanaten dus ook reageren met lichaamseigen stoffen zoals eiwitten die ook OH- en NH<sub>2</sub>-groepen bevatten. De reactie van een isocyaanaat met water resulteert in tussenproducten die uiteenvallen in CO<sub>2</sub> en een amine (figuur 1, reactie 3).



*Figuur 1. Reactie van een stof met een isocyaanaat (N=C=O) groep met een polyol (stof met vele OH-groepen) om een polyurethaan te vormen (1), met een polyamine (stof met veel NH<sub>2</sub>-groepen) om een polyureum te vormen (2), en een hydrolyse reactie met water (3). De isocyaanaatstof is hier een monomeer, dat reageert tot ketens van dit monomeer, wat we polymeren noemen. (Bron figuur: Riddar, 2013)*

Naast de bovengenoemde reacties van isocyanaten met andere stoffen die een reactief waterstofatoom hebben, kan er nog een tweede soort reactie plaatsvinden, namelijk zelf-condensatie van de isocyanaten. Daarbij reageren de isocyanaten met zichzelf tot een dimeer of trimeer (Rad et al., 2008).

Diisocyanaten zijn stoffen die twee isocyaanaatgroepen bevatten. Er bestaan zeer veel verschillende diisocyanaten. In de categorie aromatische diisocyanaten vallen bijvoorbeeld toluendiisocyaanaat (TDI) en methyleen difenyl-diisocyaanaat (MDI). In de categorie alifatische diisocyanaten vallen bijvoorbeeld 1,6-hexamethyleen diisocyaanaat (HDI) en isophorone diisocyaanaat (IPDI) (Pronk, 2007).

### 3.2 HDI

HDI staat ook wel bekend onder de naam 1,6-diisocyanatohexaan, naast de merknamen Mondur HX en Desmodur H. HDI is een kleurloze tot lichtgele vloeistof met een sterke geur en een smeltpunt van  $-67\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Met een dichtheid van  $1,05\text{ g/cm}^3$  (bij  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) is HDI niet veel zwaarder dan water. In water vormt HDI olie-achtige druppels en hydrolyseert het snel: na een reactietijd van 30 minuten in water (bij  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) is 90% van het aanwezige HDI gehydrolyseerd. Deze ontleding geschiedt op het grensvlak van de HDI-druppel en water, en de omzettingssnelheid is daardoor afhankelijk van de verhouding van de oppervlakte en het volume van de druppels; hoe kleiner de druppels hoe sneller deze reactie verloopt. Voor opgelost of fijn gedispergeerd HDI in waterig milieu gaat deze hydrolyse aanzienlijk sneller. Hydrolyseproducten zijn hexamethyleen diamine (HDA) en polyureum (ATSDR, 1998; OECD, 2001).

Als diisocyanaten zoals HDI worden toegevoegd aan een polyol (een stof met meerdere OH-groepen), ontstaan er verbindingen tussen de isocyanaatgroepen en OH-groepen. Hierdoor wordt een vertakt polymeer gevormd, die gaat lijken op een net. In dit specifieke geval van een verbinding tussen een  $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ -groep en een OH-groep wordt het polymeer een polyurethaan genoemd (figuur 1, reactie 1). Dit polymeernetwerk is niet meer vloeibaar, maar vast. Dit maakt deze stoffen uitermate geschikt om er lakken en verven van te maken (zie hoofdstuk 4).

### 3.3 Prepolymeren van HDI

HDI is een monomeer: de bouwsteen van een polymeer. Vanwege de schadelijkheid voor de gezondheid wordt HDI niet meer direct als monomeer toegepast in verf. HDI-monomeer wordt industrieel eerst omgezet in prepolymeren. Deze prepolymeren hebben een hoger molecuulgewicht, een vergelijkbare reactiviteit, maar een lagere vluchtigheid dan HDI en daardoor is er minder kans op inhalatoire blootstelling en resulterende gezondheidsschade (OEHHA, 2017).

De meest voorkomende HDI-prepolymeren zijn isocyanuraat, biuret en uretidone (tabel 1). Deze drie HDI prepolymeren worden gevormd via zelf-condensatie, alleen voor het biuret is eerst een hydrolyse stap tot een amine nodig (Rad & Ardjmand, 2008). Er kunnen ook prepolymeren worden gevormd door een beperkte reactie met een alcohol of amine, maar dergelijke prepolymeren worden in dit rapport buiten beschouwing gelaten. Dergelijke prepolymeren van HDI lijken namelijk niet te worden toegepast in verfproducten als CARC.


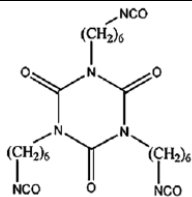
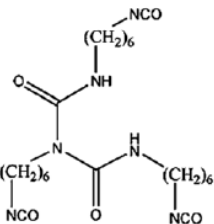
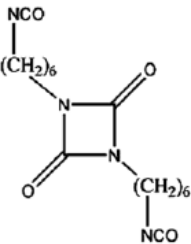
Producten met deze prepolymeren, zoals verven, bevatten vaak nog wel een residu ( $<1\text{-}2\%$ ) van het HDI-monomeer (ATSDR, 1998; OEHHA, 2017). In de Verenigde Staten wordt 99% van het geproduceerde HDI-monomeer omgezet in biuret en isocyanuraat prepolymeren (tabel 1), die vervolgens worden verkocht aan verffabrikanten (ATSDR, 1998). De hoge reactiviteit van isocyanaten kan secundaire reacties veroorzaken of ongecontroleerde condensaties, wat leidt tot de formatie van gecrosslinkte materialen die lastig te verwerken zijn. Daarom kunnen isocyanaten worden geblokkeerd om de stabiliteit te verbeteren. Het geblokkeerde

isocyanaat kan worden omgezet in de actieve isocyanaatvorm wanneer het nodig is (Rad & Ardjmand, 2008).

De dampdruk van HDI is 0,7 Pa (20°C). HDI is daarmee matig vluchtig (categorie 0,01 – 1 Pa) volgens het classificatieschema voor de indeling van gewasbeschermingsmiddelen naar vluchtigheid, maar volgens de COSSH-indeling is de vluchtigheid zeer laag (Ruijten et al., 2015). Ook als men kijkt naar het kookpunt (213/255 °C), dan heeft HDI bij kamertemperatuur een lage vluchtigheid (Ruijten et al., 2015). Bij hogere temperaturen stijgt de dampdruk, en daarmee ook de concentratie van HDI-monomeer in de dampfase (Roberge et al., 2013). De verzadigde dampspanning van HDI is 30 ppm (25°C), oftewel 206,37 mg/m<sup>3</sup> (tabel 1) (OEHHA, 2017). Dat wil zeggen dat in ieder geval bij een HDI-luchtconcentratie hoger dan 206,37 mg/m<sup>3</sup> bij 25 °C druppelvorming zal plaatsvinden en de blootstelling dan uit zowel damp als aerosolen zal bestaan. Het verfspuiten zorgt voor een hogere verdampingssnelheid van isocyanaten, aangezien het contactoppervlakte met de lucht door de kleine druppeltjes aanzienlijk verhoogd wordt. Bij verfspuiten kan HDI daarom, ondanks de lage vluchtigheid, toch in hoge concentraties voorkomen in de lucht en zo tot inhalatoire blootstelling leiden.

HDI-prepolymeerformuleringen bestaan vaak uit een mix van prepolymeren die een lagere dampdruk dan HDI-monomeer hebben (tabel 1). Hierdoor zal de inhalatoire blootstelling lager zijn (ATSDR, 1998). HDI-prepolymeren zijn in de lucht voornamelijk aanwezig als aerosol, ook wanneer verf gespoten wordt (Roberge et al., 2013). Aerosolvorming tijdens het spuiten van verf met voornamelijk HDI-biuret en <1% HDI-monomeer heeft bijvoorbeeld als gevolg dat het HDI vrijkomende monomeer ongeveer voor 80% in de dampfase verkeert en voor 20% als aerosol, terwijl het vrijgekomen biuret prepolymer alleen in de aerosolfase aanwezig is (OEHHA, 2017). Hoewel de HDI-prepolymeren hierdoor tot een lagere blootstelling leiden dan het HDI-monomeer, kan deze lagere blootstelling nog steeds een gezondheidsrisico vormen voor werknemers wanneer HDI-prepolymeren geïnhaleerd worden (Karol & Hauth, 1982; Rosenberg & Tuomi, 1984; ATSDR, 1998).

Tabel 1: Fysisch-chemische gegevens van HDI en HDI-prepolymeren (ATSDR, 1998; OECD, 2001; OEHHA, 2017).

Stof	CAS-nr	Molecuulgewicht (M)	Structuurformule	Kleur en vorm	Oplosbaarheid in water	Damp-druk	Henry coëfficiënt
HDI 1,6-Hexamethyleen diisocyaanat	822-06-0	168,22		Vloeistof, kleurloos tot licht geel	Slecht oplosbaar.  Reageert met water/ instabiel in water	0,05 mmHg (25°C) / 0,7 Pa (20°C)	Onbekend (i.v.m. snelle reactie met water)
HDI isocyanuraat (prepolymeer)	3779-63-3	504,7		Kleurloze vloeistof	Onbekend	5,2x10 <sup>-9</sup> mmHg (20 °C )	Onbekend
HDI biuret (prepolymeer)	4035-89-6	478,7		Onbekend	Onbekend	4,7x10 <sup>-7</sup> mmHg (20 °C )	Onbekend
HDI uretidon (prepolymeer)	23501-81-7	336.4		Onbekend	Onbekend	Onbekend	Onbekend

## 4 Toepassingen van diisocyanaten

HDI, TDI en MDI worden veel gebruikt voor de productie van polyurethaanschuimen, elastomeren en lakken. Deze drie toepassingen omvatten meer dan 90% van het commerciële gebruik van isocyanaten (Kennedy & Brown, 1992; ATSDR, 1998). Specifieke producten waarin TDI, MDI en HDI worden verwerkt zijn: plastics, synthetisch rubber, kabel- en draadisolatie, corrosiewerende middelen, lijmen, lakken en verven (Codd et al., 1972; Parmeggiani, 1983; Plunkett, 1987; ATSDR, 1998).

In volledig uitgeharde polyurethaanproducten zijn de reactieve diisocyanaten opgenomen in polyurethaanpolymeren en blijven vrijwel geen diisocyanaatmonomeren achter. Het is niet aannemelijk dat deze producten tot blootstelling aan diisocyanaten zullen leiden bij normaal gebruik. Voorbeelden van volledig uitgeharde polyurethaanproducten zijn ski's, skateboards, bowlingballen en schuimen voor meubels zoals bankstellen. Er zijn echter ook producten, waarbij niet alle diisocyanaten volledig zijn opgenomen in polyurethaanpolymeren. Dit soort producten bevat nog niet volledig uitgeharde polyurethanen, waarbij wel mogelijke blootstelling aan diisocyanaten kan ontstaan via inademing of via de huid. Niet-uitgeharde polyurethaanproducten zijn bijvoorbeeld lijmen, verven en isolatieschuimen (Bello et al., 2007; Dow Chemical Co., 2010; Danish-EPA, 2014; Danish-EPA, 2015).

### 4.1 Toepassingen van HDI en HDI-prepolymeren

Jaarlijks worden op de wereld vele tonnen aan HDI geproduceerd. De jaarlijkse productie van HDI in de EU was 50.000 ton in 2001 (OECD, 2001). In het REACH-registratiedossier staat als tonnage categorie gemeld: 10.000 – 100.000 ton per jaar aan huidige productie en/of import in de Europese Unie (ECHA, 2018a).

De belangrijkste toepassingen van HDI en HDI-prepolymeren zijn (Alexandersson et al., 1987; ATSDR, 1998; OECD, 2001; Dow Chemical Co., 2010):

- productie van polyurethaan verven en lakken;
  - lakken voor voertuigen zoals auto's en vliegtuigen
  - waterdichte verven voor bijv. parkeerdekken, scheepsdekken en bruggen
  - verven voor meubels en gebouwen
- vaste raketbrandstof bindmiddelen;
- kitten, kit- en stopverfverbindingen, en kleefstoffen.

Alifatische diisocyanaten, waaronder HDI, zijn over het algemeen duurder dan aromatische diisocyanaten zoals MDI en TDI (Danish-EPA, 2015). Toch worden vooral HDI-prepolymeren toegepast in polyurethaanverf en -coatings, vanwege hun zeer goede lichtstabiele en kleurvaste eigenschappen en weersbestendigheid. ATSDR meldt dat in de Verenigde Staten 99% van HDI wordt gebruikt voor de omzetting in prepolymeren die voor verfproductie worden gebruikt. De overige fractie

van HDI (<1%) wordt verkocht als vaste raketbrandstofbindmiddelen en als verfverdikkingsmiddelen (ATSDR, 1998).

Het biuret prepolymeer wordt veel gebruikt als verharder in auto- en vliegtuigverf. Het wordt geproduceerd door middel van een gecontroleerde reactie van HDI met water, met een watergenerator of met een amine (ATSDR, 1998). Op het moment van productie bevat biuret prepolymeer 0,5-1,0% HDI-monomeer (Alexandersson et al. 1987; ATSDR, 1998). Daarom is bij het gebruik van dit type spuitverf blootstelling aan het HDI-monomeer mogelijk, naast het biuret prepolymeer (ATSDR, 1998). Tijdens opslag kan het gehalte van het HDI-monomeer in verf met het biuret prepolymeer stijgen tot wel 1,6% door *in situ* afbraak van het biuret prepolymeer (ATSDR, 1998). Het prepolymeer HDI isocyanuraat bevat op het moment van productie 0,2% HDI-monomeer en blijft stabiel tijdens opslag. Bij het maken van de verf met HDI- isocyanuraat worden ook oplosmiddelen toegevoegd aan het prepolymeer, waardoor het percentage HDI-monomeer in de verf zelf meestal lager is dan deze 0,2% (ATSDR, 1998).



## 5 Hoe kun je met HDI in contact komen?

Blootstelling van de algemene bevolking aan HDI is naar verwachting gering, maar kan niet worden uitgesloten, aangezien een aantal consumentenproducten (kleine) hoeveelheden HDI kan bevatten. De hoogste blootstellingen aan HDI doen zich echter voor op de werkplek. In de volgende paragrafen wordt verder ingegaan op de verschillende blootstellingssituaties.

### 5.1 Beroepsmatige blootstelling aan HDI

Deze paragraaf geeft informatie over de arbeidssectoren waarin zich blootstelling aan HDI kan voordoen. Informatie over concentraties die daarbij optreden, wordt hier buiten beschouwing gelaten.

Omdat de productie van isocyanaten onder sterk gecontroleerde condities plaatsvindt, is de blootstelling in grote productiefaciliteiten over het algemeen laag (Pronk, 2007). Beroepsmatige blootstelling aan HDI is hoger bij het gebruik van de producten met HDI, zoals het spuiten van polyurethaanverf in verfspuiterijen, autoschadeherstelbedrijven en bij vliegtuigbouw en -onderhoud (Tornling et al., 1990; ATSDR, 1998; Pronk, 2007).

De OECD SIDS meldt dat in het Deense productregister in juni 2001 in totaal 385 producten geregistreerd waren met HDI. Producttypen zijn lijmen, bindmiddelen, verven, lakken en vernissen. De meeste producten in dit register (340) bevatten HDI-concentraties onder de 1%. Er waren hierbij echter ook producten die HDI in hoeveelheden van 20% tot 100% bevatten, er werd niet vermeld welke producten dit waren (OECD, 2001). De verwachting is dat de meeste van deze producten voor professioneel gebruik zijn bedoeld (Danish EPA, 2015).

Na uitharding van polyurethaanverf is het onwaarschijnlijk dat er blootstelling plaatsvindt aan HDI of HDI-prepolymeren door bijvoorbeeld aanraking van de verflaag, omdat die gevangen zullen zijn in het polymeernetwerk. Beroepsmatige blootstelling kan wel nog na uitharding plaatsvinden bij het lassen of snijden van metalen met een polyurethaanlaag erop en mogelijk ook bij het schuren hiervan. Bij dergelijke activiteiten worden hoge temperaturen toegepast of ontstaan hoge temperaturen, waarbij het polyurethaan thermisch kan ontleden. Bij dergelijke activiteiten in onder andere autoschadeherstelwerkplaatsen zijn diisocyanaatmonomeren (waaronder HDI), amines en aminocyanaten gedetecteerd in de lucht (Danish EPA, 2016). De luchtconcentraties van diisocyanaten leken snel af te nemen met afstand tot de bron, dus het zorgen van meer afstand tot de bron lijkt een effectieve beheersmaatregel om inademing van deze stoffen te beperken.

De drie mogelijke routes van blootstelling aan HDI bij werkers zijn inhalatoire, dermale en orale blootstelling. Het HDI-monomeer komt in de atmosfeer vooral voor als damp. Daarom is vaak de verwachting dat inademing van HDI als damp of aerosol (zeer fijne vloeistofdruppels verspreid in de atmosfeer) de meest voorkomende route is van

blootstelling bij werknemers, bijvoorbeeld bij het spuiten van een auto (Parmeggiani, 1983; ATSDR, 1998). Inademing van HDI kan vooral plaatsvinden wanneer niet de juiste maatregelen ter beheersing van de blootstelling worden genomen, zoals bronafzuiging of het dragen van persoonlijke beschermingsmiddelen.

Tijdens het werken met verven en lakken kan ook blootstelling aan HDI plaatsvinden via de huid (Alexandersson et al., 1987; ATSDR, 1998; Pronk, 2007). De relatieve bijdrage van huidblootstelling aan de totale blootstelling is mogelijk groot door het wijdverspreide gebruik van ademmaskers tijdens spuiten. Door deze adembescherming kan inhalatoire blootstelling zo goed als voorkomen worden, waardoor de blootstelling via de huid belangrijker wordt, indien deze niet beschermd wordt (Pronk, 2007). Door hun lagere vluchtigheid kunnen de prepolymeren van HDI langer aanwezig blijven op de huid dan het monomeer waardoor de huidblootstelling bij de prepolymeren extra belangrijk kan worden en ook een andere respons kan veroorzaken (Thomasen et al., 2012).

HDI kan ook per ongeluk oraal worden ingenomen wanneer een werker HDI op de handen heeft en zonder de handen te wassen iets eet, drinkt of rookt (ATSDR, 1998). Secundaire ingestie wordt niet verwacht bij een oplosbare stof als HDI en ook de HDI-prepolymeren zullen naar verwachting goed afgebroken worden in macrofagen voordat deze via de trilhaartjes naar de slokdarm zijn getransporteerd.

Gegevens van de *National Occupational Exposure Survey* (NOES), uitgevoerd door het Amerikaanse *National Institute of Occupational Health* (NIOSH) geven een schatting van het aantal mensen dat potentieel met HDI op de werkplek te maken heeft gehad in de Verenigde Staten van 1981 tot 1983 (NIOSH, 1989). Er is hierbij alleen gekeken naar de aanwezigheid van HDI op de werkplek, er zijn geen blootstellingsbepalingen gedaan. De beroepen met de grootste kans op blootstelling aan HDI waren bedieners van verfspuitmachines (6139 potentieel blootgestelde werkers), vliegtuigmotormonteurs en andere monteurs (7516 potentieel blootgestelde werkers), en machinebankwerkers in de vliegtuigbouw (3317 potentieel blootgestelde werkers) (NIOSH, 1989; ATSDR, 1998). Andere beroepen waarbij potentiële blootstelling aan HDI mogelijk is, zijn: bouwvakkers, chemische technici, bedieners van machines voor mixen en mengen in de chemische industrie, loodgieters, pijpfitters, bedieners van metaalbewerkingsmachines, diverse beroepen in de vliegtuigbouw en het vliegtuigonderhoud, en productiemedewerkers en opzichters in de metaalbewerkingsindustrie (NIOSH, 1989). Voor Europa zijn geen gegevens over het aantal mensen dat beroepsmatig aan HDI zou kunnen worden blootgesteld. Er is alleen geschat dat 3,5 miljoen Europeanen potentieel beroepsmatig blootgesteld kan worden aan isocyanaten in het algemeen, i.e. niet alleen aan HDI (Pronk, 2007).

In sommige industriële processen kan ook blootstelling plaatsvinden aan de hydrolyseproducten van HDI, zoals 1,6-hexamethyleenaminoisocyanaat en hexamethyleen diamine (HDA) (Beard en Noe, 1981; ATSDR, 1998).

### 5.1.1 *Verfspuiterijen en autoschadeherstelbedrijven*

In een studie van Pronk et al. (2006) is onderzocht welke typen isocyanaten het meest aanwezig waren op twee soorten werkplekken (autoschadeherstelbedrijven en verfspuiterijen). Hiervoor zijn persoonlijke blootstellingsmetingen verricht bij 520 werknemers van circa 100 bedrijven. Daarnaast is geïdentificeerd welke taken tot de hoogste isocyanaatblootstelling leidden, door de luchtconcentraties te meten tijdens de verschillende taken. HDI was een van de 20 gedetecteerde isocyanaten. De prepolymeren van HDI en het HDI-monomeer werden het vaakst gemeten, bij zowel de autoschadeherstelbedrijven als de verfspuiterijen, en de blootstellingsniveaus van deze stoffen waren tevens hoger dan de blootstellingsniveaus van de andere gedetecteerde isocyanaten. Deze studie laat ook zien dat verf de belangrijkste bron was van isocyanaatblootstelling in de verfspuiterijen en autoschadeherstelbedrijven, waarbij de blootstelling aan HDI het hoogst was tijdens het spuiten van polyurethaan (PU) lakken. Lagere blootstelling aan HDI werd gevonden tijdens andere verfgerelateerde taken waarbij geen aerosolvorming optrad, zoals mixen van verf en het schoonmaken van verfpistolen. Lage HDI-concentraties werden ook gevonden bij werkers buiten de directe omgeving van de verfspuiter. Bronnen van dergelijk indirecte blootstelling (i.e. blootstelling uit de omgeving van een werknemer en niet uit zijn/haar eigen taak) kunnen de PU-spuitslakken zelf zijn, uitharding van verf buiten de spuitcabine of het openen van de spuitcabinedeur (Pronk et al., 2006). Aangezien er minder vaak ademhalingsbescherming wordt gebruikt tijdens deze taken, terwijl er dan toch HDI in de lucht aanwezig is, kan het alsnog zo zijn dat deze lagere HDI-concentraties buiten de directe omgeving van de verfspuiter toch significant bijdragen aan de blootstelling van andere werknemers (Pronk et al., 2006).

## 5.2 **HDI in voedsel, drinkwater en buitenlucht**

Er is geen informatie beschikbaar over HDI-concentraties in buitenlucht, bodem, drinkwater en voeding. HDI reageert relatief snel met hydroxylradicalen in de atmosfeer (halfwaardetijd  $\approx$  2 dagen) en hydrolyseert snel in lucht, water en bodem (hydrolyse halfwaardetijd in water  $<10$  minuten) (ATSDR, 1998). Daarom worden geen significante concentraties verwacht in lucht, water en bodem buiten werksituaties en industriële afvalstromen (ATSDR, 1998). HDI is niet gedetecteerd op locaties voor opslag van gevaarlijk afval. Het is zeer onwaarschijnlijk dat niet-gereageerd HDI op een dergelijke locatie aanwezig zou zijn, vanwege de neiging van HDI om snel te reageren met andere verbindingen (ATSDR, 1998).

Aangezien HDI snel gemetaboliseerd wordt in dieren hoger in de voedselketen, is het niet waarschijnlijk dat HDI zich zal opstapelen in de voedselketen. Voor de algemene bevolking wordt daarom ook geen significante blootstelling aan HDI via de voeding verwacht (ATSDR, 1998).

## 5.3 **HDI in consumentenproducten**

De algemene bevolking zou kunnen worden blootgesteld aan HDI en HDI-prepolymeren via gebruik van polyurethaanverf, met name via

inhalatie van dampen en aerosolen, en in mindere mate via de huid (Alexandersson et al., 1987; Grammer et al., 1988; Musk et al., 1988; ATSDR, 1998). Er is echter geen informatie in de literatuur gevonden over blootstellingsniveaus van de algemene bevolking aan HDI (prepolymeren) via consumentenproducten.

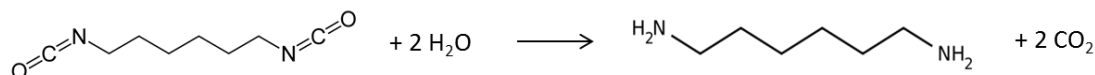
De OECD SIDS (OECD, 2001) rapporteert dat in het Zweedse productregister HDI in achttien producten vermeld staan, die beschikbaar zijn voor consumenten. De meeste van deze producten zijn verharders voor verven, maar ook afdichtingsmiddelen, kit- en stopverfverbindingen en kleefstoffen staan op deze lijst. HDI is alleen in lage concentraties aanwezig (lager dan 0,5% en gemiddeld ongeveer 0,3%; OECD, 2001). Met uitzondering van enkele nicheproducten (welke dit zijn, wordt niet aangegeven), wordt de aanwezigheid van alifatische diisocyanaten zoals HDI in consumentenproducten als zeer gering beschouwd (Danish-EPA, 2015). Dow Chemical Co. vermeldt bijvoorbeeld dat hun producten met HDI niet worden verkocht voor direct consumentengebruik (Dow Chemical Co., 2010).

Consumenten kunnen ook goederen kopen die uiteindelijk zijn geproduceerd op basis van HDI-bevattende producten, zoals auto's en meubels met een polyurethaan-coating. Het polyurethaan zal echter vaak volledig uitgehard zijn en blootstelling aan HDI zal verwaarloosbaar zijn (Dow Chemical Co., 2010).

Geconcludeerd kan worden dat blootstelling van de algemene bevolking aan HDI via consumentenproducten kan worden uitgesloten, op een aantal consumentenproducten na die mogelijk nog (lage) concentraties HDI bevatten.

## 6 Wat doet het lichaam met HDI?

Voor het gedrag van een stof in het lichaam (de kinetiek) is het belangrijk om enkele fysisch-chemische eigenschappen van de stof te kennen. HDI kan voorkomen als damp, waardoor blootstelling via inademing kan plaatsvinden. Verder hydrolyseert HDI snel (figuur 2), waardoor het niet stabiel is in water. De hydrolyse-omzetting was 90% in een tijd van 30 minuten in water van 20 °C (OECD, 2001). Omdat de vergelijkbare stof TDI ook in maïsolie (wat veel gebruikt wordt als middel om HDI mee aan proefdieren te doseren bij orale toxicologische experimenten) al omgezet wordt (ECHA, 2013), kan dit ook het geval zijn bij HDI. Dit kan de uitkomsten van dierstudies (en ook *in vitro* studies als daar maïsolie als vehikel wordt gebruikt) beïnvloeden.



Figuur 2. Hydrolysereactie van HDI naar hexamethyleendiamine (HDA).

### 6.1 Hoe wordt HDI opgenomen in het lichaam?

#### 6.1.1 Opname door de longen

Bij inhalatie komt HDI als eerste in contact met de waterige mucuslaag die de luchtwegen bedekt. De huidige informatie lijkt erop te wijzen dat HDI (net als andere diisocyanaten) in de mucuslaag direct bindt aan aanwezige eiwitten, zoals albumine (Redlich et al., 1997; Schroeter et al., 2013; Gezondheidsraad, 2018), en aan glutathion (GSH). Ook zijn er aanwijzingen dat het aan de eiwitten van de longepitheelcellen bindt, zoals keratine (Wisnewski & Redlich, 2001; Gezondheidsraad, 2018). Er kan theoretisch ook hydrolyse naar HDA plaatsvinden, waarna HDA ook weer kan binden aan eiwitten. Het wordt mogelijk geacht dat glutathiongebonden HDI door de longcellen naar het bloed getransporteerd wordt, waar het weer aan eiwitten kan binden, zoals albumine (Wisnewski & Redlich, 2001; Flack et al., 2011). In gehydrolyseerd urine van vrijwilligers werd inderdaad vrijwel onmiddellijk na inademing van HDI het metaboliet HDA aangetroffen (Brorson et al. 1990b; Tinnerberg et al., 1995), wat duidt op translocatie van HDI(-adducten) en/of HDA(-adducten) door het longepitheel naar het bloed. Echter, er werd geen HDA aangetroffen in gehydrolyseerd bloed van dezelfde vrijwilligers.

Lichaamsvloeistoffen van personen die zijn blootgesteld aan HDI, worden in principe altijd eerst gehydrolyseerd, omdat HDI en/of HDA alleen als adducten of acetyleringsproducten aanwezig zijn en met hydrolyse weer vrije, gede-actyleerde stoffen verkregen worden die gemeten kunnen worden (Brorson et al., 1990a,b; Tinnerberg et al., 1995). Echter, bij deze hydrolyse zal alle HDI die in het lichaamsvloeistof aanwezig was in adduct-vorm, niet alleen loskomen maar ook gelijk gehydrolyseerd worden tot HDA. Meting van HDA in een lichaamsvloeistof zegt daarom niets over het voorkomen van HDA (-adducten), acetyl-HDA of HDI(-adducten) *an sich* in het lichaam, het zegt alleen iets over de som ervan. Dat er in het plasma geen en in de

urine wel HDA werd gemeten, kan mogelijk veroorzaakt zijn door een slechtere hydrolyse van de adducten in het plasma dan in de urine en een hogere concentratie in de urine. In het plasma bestaan de adducten waarschijnlijk uit grote eiwitten, die de te verbreken verbinding meer afschermen, terwijl in de urine vooral kleine adducten voorkomen, van GSH en aminozuren afkomstig van afgebroken eiwitten.

In dierstudies met radiogelabeld HDI werd een snelle opname gezien vanuit de luchtwegen naar het bloed, die lineair toenam met toenemende luchtconcentratie (OECD, 2001). In een vrijwilligersstudie ademden 5 mannen van gemiddeld 42 jaar oud 7,5 uur lang lucht in met ca. 25-29  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  HDI (ongelabeld; Brorson et al., 1990b). Volgens de auteurs van het artikel resulteerde dat in een dosis van 95-115  $\mu\text{g}$  per persoon, zonder precieze uitleg hoe dit berekend is. Dit zou betekenen dat de vrijwilligers ca. 4  $\text{m}^3$  inademden in die 7,5 uur, dit lijkt wel erg aan de lage kant. Bij deze mannen werd 8-14  $\mu\text{g}$  van de ingeademde dosis teruggevonden als HDA in gehydrolyseerd urine die verzameld was gedurende 28 uur. Dit komt volgens de auteurs van het artikel overeen met 11-21% terugvinding van het gedoseerde HDI, wat dan aan de hoge kant kan zijn. In een andere vrijwilligersstudie werden 3 mannen verschillende keren 2 uur blootgesteld aan 11,9, 20,5 en 22,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Tinnerberg et al., 1995), resulterend in doses van respectievelijk 10, 17 en 19  $\mu\text{g}$  per persoon volgens de auteurs van het artikel, wat ook weer aan de lage kant lijkt. Hier werd volgens de auteurs van het artikel 9-94% (gemiddeld 39%) van de ingeademde dosis teruggevonden als HDA in gehydrolyseerd urine van 48 uur verzameling. Dit geeft aan dat minstens 4% wordt geabsorbeerd in de luchtwegen, maar ook dat de variatie hierin groot is en net zo goed 94% zou kunnen zijn (welke waarde wel aan de hoge kant lijkt te zijn door de aangenomen lage luchtinname).

Lokale effecten in de luchtwegen van de rat komen op andere plaatsen voor (voornamelijk in de neus) dan bij de mens (voornamelijk in de lagere luchtwegen; Schroeter et al., 2013). Dit kan verklaard worden door verschillen in de structuur van de luchtwegen tussen rat en mens. Schroeter et al. (2013) hebben daarom met metingen in de neus van de rat en 'computational fluid dynamics (CFD)'-modellen berekend hoe de opname van HDI in de neus en de rest van de luchtwegen verloopt in de rat en de mens. Deze CFD-modellen beschrijven de luchtstromen in de driedimensionale ruimtes van de luchtwegen van een diersoort. Onder 'opname' werd door hen verstaan de opname van HDI in de mucuslaag en epitheelcellen van de luchtwegen, omdat zij ervan uitgingen dat er geen translocatie naar het bloed optreedt. Zij maten en voorspelden dat bij ratten circa 90% van het HDI in de neus wordt opgenomen, en bij mensen voorspelden zij met het model dat maar 78% in de neus wordt opgenomen. De HDI-concentratie in de lagere luchtwegen (alveoli) van de mens werd geschat op  $<2,0 \times 10^{-6}$  ppb, wat zou betekenen dat nauwelijks enige HDI-damp de diepere luchtwegen bereikt. Ervan uitgaande dat translocatie vooral in de alveoli plaatsvindt, is dit modelresultaat niet in overeenstemming met de metingen in mensen, die hierboven beschreven staan. Het kan daarom betwijfeld worden of dit model een juiste extrapolatie naar de mens maakt. Niettemin dienen de breder bekende fysiologische verschillen in de luchtwegen van rat en

mens meegewogen te worden bij gebruik van rat-data voor risicobeoordeling van de mens.

De totale opname in de luchtwegen schatten Schroeter et al. (2013) op 99% in de rat en 97% in de mens bij inademing door de neus. Opmerkelijk is dat zij vonden dat bij inademing door de mond, de opname in de mens maar 87% zou zijn, wat overeenkomt met metingen van 61-90% door Monso et al. (2000) bij inademing door de mond. De manier van ademen lijkt dus uit te maken voor de longretentie volgens dit model, maar verschillen daartussen lijken even groot als interindividuele verschillen bij eenzelfde ademroute.

Er is weinig bekend over de absorptie bij inhalatoire blootstelling aan HDI-prepolymeeren. In de enige gevonden inhalatiestudie met het HDI-prepolymeer biuret werd HDA aangetroffen in de urine, wat duidt op absorptie van ofwel het prepolymeer of afbraakproducten ervan (Liu et al., 2004).

#### 6.1.2 *Opname door de darmen*

Er is weinig informatie over opname na inslikken van HDI. Extrapolerend van de informatie over TDI (bijvoorbeeld ECHA, 2013), is de verwachting dat de zure omgeving van de maag en langere verblijftijd in de maag de hydrolyse van HDI naar HDA zal bevorderen, waardoor er na inslikken een grotere fractie van HDI zal worden omgezet in HDA in het maag-darmkanaal dan na inademing in de luchtwegen. Dit HDA kan vervolgens weer reageren met niet-omgezet HDI tot een polyureum. Een polyureum molecuul zal naar verwachting te groot zijn om vervolgens opgenomen te worden door de darmen en zal naar verwachting het lichaam via de ontlasting verlaten. Overgebleven monomeren van HDI en HDA zullen naar verwachting wel goed opgenomen kunnen worden door de darmen, maar zullen ook snel binden aan eiwitten.

Er is één vrijwilligersstudie waarin zes mannen na een nacht vasten 0,1 mg HDA / kg lichaamsgewicht toegediend kregen in een zure oplossing (Brorson et al., 1990a). In de urine werd 1-6% van deze dosis teruggevonden als HDA en <1-27% als de metaboliet 6-aminohexaanzuur. Dit ondersteunt de verwachting dat een klein deel van het HDI of het HDA dat gevormd wordt in het maagdarmkanaal, door de darmen kan worden opgenomen.

#### 6.1.3 *Opname door de huid*

Opname via de huid wordt gekarakteriseerd door het passeren van de bovenste huidlaag (de epidermis) en het bereiken van de huidlaag daaronder (de dermis), waar zich bloedvaten bevinden waarin een stof opgenomen kan worden. De epidermis bestaat uit vijf tot zes lagen met verschillende soorten cellen, waarvan de buitenste laag de stratum corneum genoemd wordt (WHO, 2006). Deze laag bestaat uit 10-15 cellagen van dode huidcellen (corneocyten), bestaande uit (op basis van droog gewicht) 75-80% eiwitten (vooral keratine in de corneocyten), 10-15% vetten en 5-10% onbekende stoffen (Bello et al., 2006). De vetten komen vooral voor in de lipidelagen om de corneocyten heen en bestaan vooral uit ceramiden, vetzuren en cholesterol. Daarnaast komen in de stratum corneum ook fosfolipiden en vrije aminozuren voor. De

stratum corneum is daarom rijk aan OH-groepen (ceramiden, cholesterol, water, zuren, etc.), NH-groepen (ceramiden, aminozuren, eiwitten), en SH-groepen (keratine), waarmee isocyanaten kunnen reageren (Bello et al., 2006).

Er zijn beperkte gegevens over de dermale opname van HDI(prepolymeren): slechts twee in vitro studies zijn beschikbaar. Thomasen et al. (2012) gebruikte stukjes huid van mensen (afkomstig van chirurgische ingrepen) en Bello et al. (2006) ontdooide stukje caviahuid. Wanneer puur HDI op stukjes mensenhuid werd aangebracht, werd een absorptie gemeten die toenam van 30% na 5 minuten blootstelling tot 44% na 60 minuten blootstelling (Thomasen et al., 2012). De auteurs van het artikel namen daarbij aan dat alles wat niet teruggevonden was op de huid, ook in de huid doorgedrongen zou zijn, omdat zij verdamping onwaarschijnlijk achtten door de afdekking tijdens de blootstelling. De fractie niet teruggevonden HDI zou dan wellicht eiwitgebonden of gemetaboliseerd HDI kunnen zijn.

Het grootste deel van de geabsorbeerde hoeveelheid HDI in mensenhuid werd aangetroffen in de plakbandstrips waarmee de eerste 30 cellagen waren afgestript (respectievelijk 20% en 26% van het totaal aangebrachte HDI + mogelijk de 9% en 16% niet teruggevonden fractie). Van de 30 plakband strips werd daarnaast het meeste HDI in de eerste vijf strips aangetroffen. Dit laat zien dat HDI snel doordringt in de buitenste huidlaag (de epidermis), maar dat dieper doordringen maar langzaam en in geringe mate plaatsvindt. Systemisch zou maar <1% beschikbaar komen.

Aanbrengen van HDI dat verdund was in oplosmiddel (ethylacetaat) in eenzelfde verhouding als in verf, gaf een groter verlies te zien dan bij puur HDI. Volgens de auteurs van het artikel kan dit verklaard worden door een grotere absorptie in de huid door facilitatie van opname door het oplosmiddel. In de huidextracten werd echter geen toename aan HDI gemeten. Dus alleen als ook meer eiwitbinding en metabolisme kon plaatsvinden in de huid en deze producten niet gemeten konden worden, kan dit inderdaad een verklaring zijn. Aannemende dat de verliespercentages (59% na 5 min en 79% na 60 min) aan absorptie toegeschreven kunnen worden, werd een absorptie van 86% na 5 min en 93% na 60 minuten gemeten bij blootstelling aan HDI verdund in ethylacetaat. Deze percentages zijn vergelijkbaar met wat Bello et al. (2006) hebben gemeten met een vergelijkbaar isocynaat (octyl isocynaat) in caviahuid in vitro (85% weg van het oppervlak en eerste 5 cellagen na 30 min). Systemisch zou echter ook met ethylacetaat maar <1% beschikbaar komen volgens de studie van Thomasen et al. (2012).

Blootstelling van stukjes huid aan sneldrogende en langzaam drogende lak met daarin HDI, HDI-biuret en HDI-isocyanuraat gaf vergelijkbare absorptiepercentages te zien voor alle drie deze stoffen (19-50%) in huid van de mens, zonder duidelijke verschillen tussen de lakken of de stoffen (Thomasen et al., 2012). Bello et al. (2006) vonden dat van het aangebrachte HDI-isocyanuraat op caviahuid na een uur slechts 15-20% verdwenen was van het oppervlak en eerste 5 cellagen, waarvan aangenomen werd dat dit verder geabsorbeerd was. Met de gebruikte



meettechniek van Bello et al. (2006) kon nagegaan worden dat dit verlies in ieder geval niet veroorzaakt werd door eiwitbinding en een apart experiment toonde aan dat er geen detecteerbare verdamping plaatsvond van het HDI-isocyanuraat. Hun aanname lijkt daarmee gegrond.

Thomassen et al. (2012) hebben absorptiesnelheden berekend uit hun meetresultaten en vonden dat HDI isocyanurate de huid veel sneller indringt dan HDI-monomeer (ongeveer 350 tot 500 keer zo snel) en dan HDI biuret (ongeveer 15 keer zo snel in de langzaam drogende lak en 350 keer in sneldrogende lak. Dit lijkt vooral het gevolg te zijn van de gehalten van deze drie HDI-stoffen in de aangebrachte lak; die bevatten namelijk ongeveer 350 tot 650 keer zoveel HDI isocyanuraat als HDI monomeer, 20 keer zoveel HDI isocyanuraat als HDI biuret in de langzaam drogende lak en 700 keer zoveel in de sneldrogende lak. Deze absorptiesnelheden zijn daarom niet betrouwbaar.

Omdat gemeten huidabsorpties vaak afhankelijk zijn van de aangebrachte concentratie, het gebruikte oplosmiddel, de mate van afdekken en de gebruikte analysemethode, en omdat deze studies niet volgens de huidige richtlijn (OECD-testrichtlijn 428) zijn uitgevoerd, moeten deze gemeten absorpties niet kwantitatief gebruikt worden. De getallen zijn niet als accuraat te beschouwen. Wel geven deze in vitro studies aan dat HDI(prepolymeren) snel in de bovenste cellagen van de huid dringen, maar langzaam in de diepere huidlagen doordringen en nauwelijks systemisch beschikbaar komen. Dat in vitro enige huidabsorptie is gevonden strookt met de observaties in een aantal dierstudies dat dermale blootstelling kan leiden tot sensibilisatie van de luchtwegen. Dit duidt namelijk op enige opname in de huidlagen waar immuuncellen voorkomen in deze blootgestelde dieren (Pronk, 2007).

## **6.2 Hoe wordt HDI verdeeld over de organen en weefsels in het lichaam?**

HDI en HDA dat het bloed bereikt na absorptie, bindt onmiddellijk aan de eiwitten in het bloed, zoals albumine en hemoglobine. HDI zal ook verder worden omgezet naar HDA, gekatalyseerd door het bicarbonaat in het bloed (Flack et al., 2011).

Dergelijke albumine- en hemoglobine-adducten zijn aangetroffen in bloed na blootstelling aan HDI (Wisnewski & Redlich, 2001; Flack et al., 2010a; Flack et al., 2011). Albumine heeft een halfwaardetijd van 19-21 dagen in bloed en hemoglobine 24 dagen (namelijk 120 dagen levensduur / 5 halfwaardetijden) (Troester et al., 2000). Het is onbekend wat de verhouding tussen albumine- en hemoglobine-adducten is; bij studies met een ander diisocynaat, MDI, werd een 450-maal hoger gehalte aan albumine-adducten dan aan hemoglobine-adducten gevonden (Flack et al., 2011).

De eiwitadducten kunnen bijdragen aan de schadelijke effecten van HDI, omdat de eiwitten kunnen fungeren als drager voor het presenteren van HDI en HDA als hapten aan het immuunsysteem (Flack et al., 2011).

Aangezien HDI snel hydrolyseert en reageert met andere verbindingen, zal HDI zelf zich niet verdelen over het lichaam. Dit geldt wel voor de

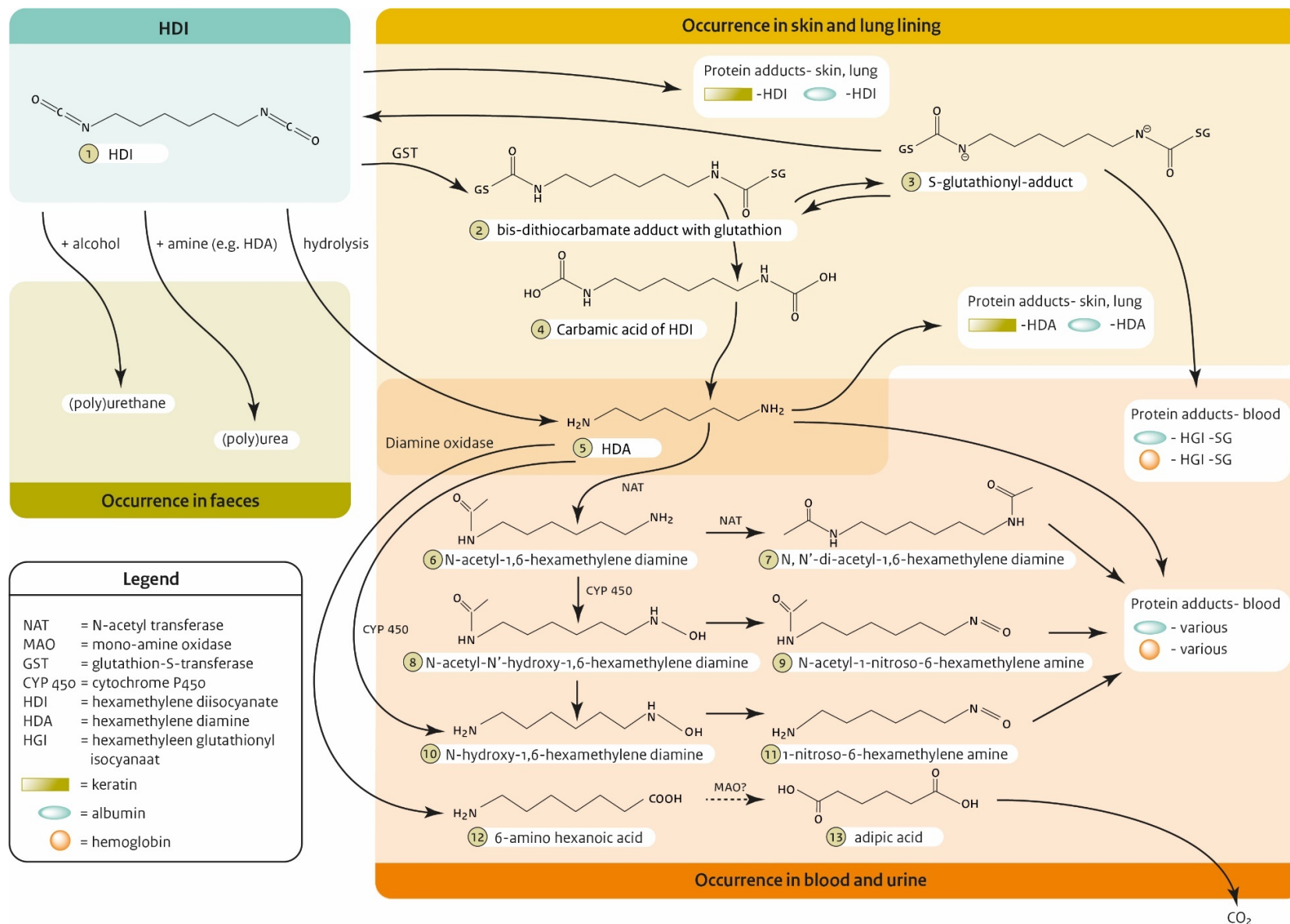
afbraakproducten en metabolieten. HDA wordt goed opgenomen en kan zich via de bloedbaan verdelen over het lichaam. In het ECHA-dossier van HDA (ECHA, 2018b) is beschreven dat bij ratten de <sup>14</sup>C-activiteit na intraveneuze en orale dosering in het totale lichaam wordt aangetroffen, met uitzondering van de hersenen. De meeste activiteit is aangetroffen in de lever, nieren en prostaat.

### **6.3 Wordt HDI in het lichaam omgezet en zo ja, hoe en waarin?**

HDI bevat twee zeer reactieve isocyanaatgroepen, waardoor HDI snel reageert met andere stoffen. In de literatuur wordt door Flack et al. (2010b) een omzettingsschema voorgesteld, waarin de verschillende mogelijke omzettingen staan weergegeven. In 2011 publiceerden Flack et al. het transport naar het bloed en rode bloedcellen en de binding van HDI aan eiwitten, zoals hemoglobine en albumine. Zij vonden toen hogere niveaus van HDA-hemoglobine adducten dan van mono-geacetyleerd HDA-hemoglobine-adducten in het plasma van verfspuiters die waren blootgesteld aan HDI, wat aangeeft dat dit wel belangrijke producten zijn. Echter, het voorgestelde schema mist die laatste toevoeging evenals de metaboliet 6-aminohexaanzuur, die volgens Brorson et al. (1990a) wordt aangetroffen in de urine van oraal aan HDA blootgestelde personen en gevormd kan worden door diamine-oxidase. Deze reactie zou parallel aan de N-acetylering van HDA kunnen plaatsvinden. In het huidige rapport is ervoor gekozen om de omzettingsschema's samen te voegen tot één schema (figuur 3).

HDI (stof 1 in figuur 3) kan direct reageren met eiwitten als keratine en albumine op de plek van blootstelling, leidend tot adducten. Het kan ook direct reageren met glutathion (spontaan of via katalyse door het enzym glutathion-S-transferase (GST)) tot mono- and bis-dithiocarbamaat-adducten (stof 2). In deze vorm wordt gedacht dat HDI celmembranen kan passeren en naar het bloed getransporteerd kan worden en ook de rode bloedcellen kan binnenkomen (Flack et al., 2011). Deze glutathion-verbindingen kunnen via een intermediair S-glutathionyl-adduct (stof 3) weer uiteenvallen tot HDI, maar ook binden aan eiwitten als albumine en hemoglobine.

HDI kan daarnaast direct of via het instabiele carbamidezuur van HDI (stof 4) gehydrolyseerd worden tot HDA (stof 5). HDA kan vervolgens door N-acetyltransferase (NAT) enzymen worden omgezet in het mono-geacetyleerde amine (N-acetyl-1,6-hexamethyleen diamine; stof 6) en het di-geacetyleerde amine (stof 7), die in de urine worden uitgescheiden. HDA en zijn mono-geacetyleerde vorm kunnen door cytochroom P450 omgezet worden in het N-hydroxyamine (stof 8 en stof 10), dat vervolgens omgezet kan worden naar de nitrosovorm (stof 9 en stof 11). Deze nitrosovorm kan vervolgens ook weer binden aan eiwitten. HDA kan ook door diamine-oxidase worden omgezet tot 6-aminohexaanzuur (stof 12), dat op zijn beurt kan worden omgezet naar hexaandizuur (adipinezuur; stof 13).



Figuur 3. Omzettingsschema voor HDI, aangepast van Flack et al. (2010b; 2011) en Brorson et al. (1990a). De nummers bij de stoffen worden uitgelegd in de tekst.

Verder kan HDI reageren met alcoholen en amines (zoals de eigen metaboliet HDA) tot urethaan- of ureumpolymeren (zie linkerzijde van het schema in figuur 3). Deze reactiviteit van HDI met stoffen met actieve waterstofatomen wordt gesteld ordes van grootte lager te zijn dan die van aromatische diisocyanaten als TDI en MDI, doordat HDI als alifatische stof een elektrofiel effect van de aromatische ring op de isocynaatgroep mist (OEHHA, 2017).

Het schema in figuur 3 laat zien dat eiwitadducten, die via het immuunsysteem voor schadelijke effecten kunnen zorgen, kunnen ontstaan via enzymatische en non-enzymatische reacties. Genetische verschillen in enzymactiviteiten kunnen daarom deels van invloed zijn op de gevoeligheid van personen voor de schadelijke effecten van HDI. Zo is gevonden dat een lagere acetyleringssnelheid (in mensen met lagere NAT-activiteit) gekoppeld was aan een hoger risico op astma bij werkers die waren blootgesteld aan verschillende diisocyanaten, waaronder HDI (Wikman et al., 2002). Brorson et al. (1990a) vonden verder dat langzame acetyleerders minder HDA + mono-acetyl HDA (gemeten in totaal) in de urine hadden dan snelle acetyleerders, bij gelijke blootstelling. Hoe deze bevindingen aan elkaar te koppelen zijn, is echter niet duidelijk. Bij de langzame acetyleerders zou verwacht kunnen worden dat meer HDA via diamine-oxidase omgevormd zijn tot 6-aminohexaanzuur (zie figuur 3 de omzetting naar stof 12), wat strookt met het vinden van minder HDA + mono-acetyl-HDA in dit type personen. Bij een grotere omzetting tot 6-aminohexaanzuur zou echter minder allergie worden verwacht, omdat dit metaboliet niet aan eiwitten bindt en mono-acetyl HDA dat wel kan. Dit is omgekeerd aan wat Wikman et al. (2002) vonden.

Ook een gebrek aan GST-activiteit gaf onder werkers een hoger risico op astma (Wikman et al., 2002). Dit kan beter verklaard worden: zonder GST zullen diisocyanaten waarschijnlijk meer direct gaan binden aan eiwitten in de mucuslaag van de long en minder als glutathion-adduct uit de luchtwegen naar het bloed en de urine geklaard kunnen worden.

Van HDA is gevonden, middels een studie met radioactief-gelabeld HDA-zout, dat het deels omgezet wordt naar CO<sub>2</sub>, omdat het voor 20% in die vorm uitgescheiden werd (ECHA, 2018b). Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat HDA(-metabolieten), en dus ook HDI(-metabolieten), deels uiteindelijk in de citroenzuurcyclus terecht komen en daarin naar CO<sub>2</sub> omgezet worden. Mogelijk wordt het 6-aminohexaanzuur via een oxidase omgezet in adipinezuur, waarvan het bekend is dat het opgenomen wordt in het energie-metabolisme, met vorming van CO<sub>2</sub>, of juist glycogeen bij een energie-overschot (Rusoff et al., 1960).

Er is weinig informatie over het metabolisme van HDI-prepolymeren. Er is één studie waarin werkers werden blootgesteld aan HDI biuret aerosol gedurende twee uur (Liu et al., 2004). In de urine van deze werkers werd HDA aangetroffen. Ook werd een correlatie gevonden van de concentratie HDA in de urine met de hoeveelheid HDI monomeer-equivalenten waaraan blootgesteld was geweest. HDI biuret lijkt dus in ieder geval tot systemische opname te leiden, ofwel van het biuret zelf, ofwel van de monomeren na degradatie. Ook is er een studie waarin het hydrolyseproduct van HDI isocyanuaat (trisaminohexyl isocyanuraat,

ofwel TAHI) is gevonden in de urine van verfspuiters (Robbins et al., 2018).

#### **6.4 Hoe wordt HDI verwijderd door het lichaam?**

Gevormde eiwitadducten en polyurea in de longen zullen worden verwijderd door macrofagen en eventueel worden opgehoest en ingeslikt. Polyurea in het maag-darmkanaal zullen via de ontlasting het lichaam verlaten. Geabsorbeerd HDI en metaboliëten en in het lichaam gevormde adducten ervan worden via de urine uitgescheiden. Daarbij zullen naar verwachting de eiwitadducten niet an sich uitgescheiden worden, maar zal het HDI regelmatig loskomen van deze eiwitten en dan omgezet worden of binden aan GSH, om dan vervolgens wel uitgescheiden te worden. Of HDI en de metaboliëten en adducten ervan ook via de gal uitgescheiden kunnen worden is niet onderzocht, maar dat is wel gezien bij TDI (ECHA, 2013), MDI (Hoffmann et al., 2010) en HDA (ECHA, 2018b). Hierdoor, en vanwege het molecuulgewicht van HDI, zou uitscheiding via de gal ook voor HDI te verwachten zijn.

Bij de analyse van uitscheidingsproducten van HDI in urine maakt het uit of de urine met een zuur of base gehydrolyseerd wordt voorafgaand aan de meting. Met een dergelijke hydrolyse worden de geacetylerde HDA verbindingen weer omgezet in HDA, zodat de som van deze metaboliëten gemeten wordt (Brorson et al., 1990a). Hydrolyse van de urine wordt in vrijwel alle studies toegepast waar HDI/HDA wordt geanalyseerd in de urine

In de inhalatiestudie in vijf vrijwilligers van Brorson et al. (1990b) werd een eliminatiesnelheid van 1,1 tot 1,7 µg/h gevonden. 90% van de totale geëlimineerde hoeveelheid HDA was binnen 4 uur na het einde van de blootstelling uitgescheiden en 7,5 uur na het einde van de blootstelling was er geen HDA meer detecteerbaar in de urine. De halfwaardetijd van het HDA in de urine was 1,1-1,4 uur (gemiddeld 1,2 uur) in deze mannen. Dit is vergelijkbaar met de halfwaardetijd van HDA in urine bij mannen die oraal HDA (let op: geen HDI) toegediend hadden gekregen (1,5 uur; Brorson et al., 1990a). Tinnerberg et al. (1995) vonden halfwaardetijden van 1-4 uur, afhankelijk van de persoon en van de ingeademde dosis. Hun data lijken erop te wijzen dat de halfwaardetijd afneemt met een toenemende dosis. In een andere inhalatiestudie, met 19 mannelijke werkers die werden gemonitord tijdens hun werk in de HDI-productie, werd ook een initiële HDA halfwaardetijd van 1,5 uur gevonden in de urine (Maitre et al, 1996). Daar werd echter ook 15-20 uur na de blootstelling nog HDA aangetroffen in de urine.

Deze aanwezigheid van HDA in de urine na zelfs tien keer de initiële halfwaardetijd kan worden verklaard met een eliminatie in twee fasen, zoals later gerapporteerd door bijvoorbeeld Gaines et al. (2010) en Flack et al. (2011). In de eerste fase (ca. 3 uur lang) zouden de ongebonden metaboliëten, zoals HDA en geacetylerd HDA, worden uitgescheiden en in de tweede fase (duur onbekend) de eiwitgebonden metaboliëten.

De eliminatie van HDA via urine na blootstelling aan HDI biuret aerosol verliep met een gemiddelde halfwaardetijd van 2,8 uur (Liu et al., 2004).

## **6.5 Kinetiek in het geheel**

Voor sommige stoffen zijn 'Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK)'-modellen gemaakt, waarin alle verschillende kinetische processen en parameters gecombineerd worden tot een totaalplaatje waarmee berekend kan worden wat de concentratie van de moederstof of een metaboliet is op een bepaald tijdstip in een bepaald deel van het lichaam. Voor HDI of HDI-prepolymeren zijn echter geen PBPK of andere kinetische modellen gevonden.

## **6.6 Samenvatting kinetiek HDI**

HDI is een reactieve stof, die in het lichaam snel aan glutathion en eiwitten bindt of gehydrolyseerd wordt tot HDA, zelfs al in de maag en in de mucuslaag van de longen. HDI, HDA en het glutathion-adduct kunnen worden geabsorbeerd door de longen en darmen. Absorptie via de huid lijkt mogelijk maar zeer gering, omdat er weinig doordringt naar de diepere huidlagen. Via onder andere NAT en cytochroom P450 zijn verschillende omzettingen mogelijk, tot onder andere mono- en di-acetyl-HDA en het N-hydroxyamine. Genetische verschillen in NAT- en GST-activiteit beïnvloeden de relatieve hoeveelheden eiwitadducten die gevormd worden, en daarmee het risico op astma door HDI. De ongebonden metabolieten worden snel uitgescheiden in de urine (halfwaardetijd rond 1,2 uur), terwijl de eiwitgebonden metabolieten later lijken te worden uitgescheiden. Of er uitscheiding van HDI-metabolieten via de gal plaatsvindt, is onbekend.

Over de HDI-prepolymeren is alleen informatie beschikbaar dat HDI biuret blootstelling via inhalatie leidt tot systemische opname, waarna HDA met een langere halfwaardetijd (ca. 3 uur) in de urine aangetroffen wordt dan bij HDI blootstelling. HDI-isocyanuraat blijkt te worden omgezet in triaminohexyl isocyanuraat (TAHI).

## 7 Conclusies

Het doel van dit rapport was om antwoord te geven op de volgende onderzoeksvragen:

1. Wat zijn diisocyanaten en wat zijn de eigenschappen van HDI (o.a. fysisch-chemische eigenschappen)?
2. Waar wordt HDI toegepast en waarvoor (toepassing, sectoren, materialen)?
3. Hoe kun je met HDI in contact komen?
4. Wat doet het lichaam met HDI?

Diisocyanaten zijn stoffen die twee isocyaan ( $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ )-groepen bevatten, en mede daarom zeer snel reageren met hydroxyl ( $-\text{OH}$ )- en amine ( $-\text{NH}_2$ )-groepen. Hexamethyleen diisocyaan (HDI) is een kleurloze tot lichtgele, vluchtige vloeistof met een sterke geur en een smeltpunt van  $-67\text{ }^\circ\text{C}$ . Tegenwoordig wordt niet HDI als monomeer, maar prepolymeren ervan toegepast in verf. De prepolymeren van HDI ontstaan door middel van een zelf-condensatiereactie van het HDI-monomeer. De meest voorkomende HDI-prepolymeren zijn isocyanuraat, biuret en uretidon. Deze zijn minder vluchtig dan HDI.

De belangrijkste toepassingen van HDI en HDI prepolymeren zijn:

- productie van polyurethaan coatings, verven en lakken;
  - coatings voor voertuigen zoals auto's en vliegtuigen
  - waterdichte coatings voor bv. parkeerdekken, scheepsdekken en bruggen
  - coatings voor meubelprofilering en architecturale afwerking
- vaste raketbrandstof bindmiddelen;
- kitten, kit- en stopverfverbindingen, en kleefstoffen.

De hoogste blootstellingen aan HDI en HDI-prepolymeren doen zich voor bij het verwerken en aanbrengen van deze producten in arbeidssituaties. Het gaat hierbij met name om werkers in de volgende bedrijfstakken: verfspuiterijen, autoschadeherstelbedrijven, vliegtuigbouw en vliegtuigonderhoudsbedrijven. Met name bedieners van verfspuitmachines en monteurs kunnen worden blootgesteld. Andere beroepen waarbij potentiële blootstelling aan HDI mogelijk is, zijn: productiemedewerkers in de HDI-productie, bouwvakkers, chemische technici, bedieners van machines voor het mixen en mengen in de chemische industrie, loodgieters, pijpfitters, bedieners van metaalbewerkingsmachines, en productiemedewerkers en opzichters in de metaalbewerkingsindustrie.

Er is geen informatie beschikbaar over HDI-concentraties in lucht, bodem, drinkwater en voeding, maar vanwege de hoge reactiviteit wordt HDI niet of nauwelijks verwacht in deze compartimenten. Aangezien HDI snel gemetaboliseerd wordt in dieren hoger in de voedselketen, is het ook niet waarschijnlijk dat HDI zich zal opstapelen in de voedselketen. Voor de algemene bevolking wordt daarom geen significante blootstelling aan HDI via de omgevingslucht, het drinkwater of de voeding verwacht. Blootstelling van de algemene bevolking aan HDI en HDI-prepolymeren via consumentenproducten kan niet worden

uitgesloten gezien de aanwezigheid van consumentenproducten, die lage concentraties HDI bevatten.

Blootstelling aan HDI en HDI-prepolymeren is dus voornamelijk bekend bij gebruik van polyurethaan-verven, waarbij blootstelling met name plaatsvindt via inhalatie van dampen en aerosolen en via de huid als er geen persoonlijke beschermingsmiddelen worden gebruikt.

HDI bindt in het lichaam snel aan glutathion en eiwitten of wordt gehydrolyseerd tot 1,6-hexamethyleen diamine (HDA), zelfs al in de maag en in de mucuslaag van de longen. HDI, HDA en het glutathionadduct kunnen worden geabsorbeerd via de longen en darmen. Absorptie via de huid lijkt mogelijk maar zeer gering, omdat er weinig doordringt naar de diepere huidlagen. Via onder andere N-acetyltransferase (NAT) en cytochroom P450 zijn verschillende omzettingen mogelijk, tot onder andere mono- en di-acetyl-HDA en het N-hydroxyamine.

Genetische verschillen in de activiteit van de enzymen NAT en glutathion-S-transferase (GST) beïnvloeden de relatieve hoeveelheden eiwitadducten die gevormd worden, en daarmee het risico op astma door HDI. De ongebonden metabolieten worden snel uitgescheiden in de urine (halfwaardetijd rond 1,2 uur), terwijl de eiwitgebonden metabolieten later lijken te worden uitgescheiden. Of er uitscheiding van HDI- metabolieten via de gal plaatsvindt, is onbekend.

Over de HDI-prepolymeren is alleen de informatie bekend dat HDI biuret blootstelling via inhalatie ook leidt tot systemische opname, maar dat het metaboliet HDA met een langere halfwaardetijd (ca. 3 uur) in de urine aangetroffen wordt dan bij blootstelling aan HDI. HDI-isocyanuraat blijkt te worden omgezet in triaminohexyl isocyanuraat (TAHI).



## 8 Literatuur

Alexandersson R., Hedenstierna G., Plato N. & Kolmodin-Hedman B. (1987). Exposure, lung function, and symptoms in car painters exposed to hexamethylendiisocyanate and biuret modified hexamethylendiisocyanate. *Arch Environ Health* 42: 367-373.

ATSDR (1998). Toxicological profile for hexamethylene diisocyanate.

Bello D., Smith T.J., Woskie S.R., Streicher R.P., Boeniger M.F., Redlich C.A. & Liu Y. (2006). An FTIR investigation of isocyanate skin absorption using in vitro guinea pig skin. *Journal of Environmental Monitoring* 8: 523-529.

Bello D., Herrick C.A., Smith T.J., Woskie S.R., Streicher R.P., Cullen M.R., Liu Y. & Redlich C.A. (2007). Skin exposure to isocyanates: reasons for concern. *Environ Health Perspect* 115: 328-335.

Bello D., Sparer J., Redlich C.A., Ibrahim K., Stowe M.H. & Liu Y. (2007). Slow curing of aliphatic polyisocyanate paints in automotive refinishing: a potential source for skin exposure. *J Occup Environ Hyg* 4: 406-411.

Brorson T., Skarping G., Sandstrom J.F. & Stenberg M. (1990a). Biological monitoring of isocyanates and related amines. I. Determination of 1,6-hexamethylene diamine (HDA) in hydrolysed human urine after oral administration of HDA. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 79-84.

Brorson T., Skarping G. & Nielsen J. (1990b). Biological monitoring of isocyanates and related amines. II. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI). *Int Arch Occup Environ Health* 62: 385-389.

Codd L., Dijkhoff K. & Fearson J. (1972). *Chemical technology and encyclopedia treatment*. Barnes & Noble.

Danish-EPA (2014). *Survey of certain isocyanates (MDI and TDI)*. Copenhagen, Denmark; Environmental project No. 1537.

Danish-EPA (2015). *Alternatives to MDI in Consumer Products - with focus on coatings, adhesives and sealants*. Copenhagen, Denmark; Environmental project No. 1709.

Danish EPA (2016). *Cases of worker exposure to PUR thermal degradation products based on literature screening. A lous follow-up project*. Copenhagen, Denmark. Environmental project No. 1837.

Dow Chemical Co (2010). *Product Safety Assessment: DOW™ Hexamethylene Diisocyanate (HDI)-Based Polymer Products*.

ECHA (2011). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*  
*Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health*. ECHA-2010-G-19-EN. Beschikbaar op:  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258) (gezien november 2018).

ECHA (2013). *Substance evaluation report, m-tolylidene diisocyanate. 2013-01-10 SEV-PI-5.4.0*. Beschikbaar op:  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/043ec453-0d20-4554-a834-1dad960ef5c0> (gezien september 2018).

ECHA (2018a). *Publiek IUCLID dossier van HDI*:  
<https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/registered-substances/-/disreg/substance/100.011.350> (gezien december 2018, laatste wijziging 14 december 2018).

ECHA (2018b). *Publiek IUCLID dossier van HDA*:  
<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/16081> (gezien januari 2019, laatste wijziging 24 september 2018).

Fent K.W., Jayaraj K., Ball L.M. & Nylander-French L.A. (2008). Quantitative monitoring of dermal and inhalation exposure to 1,6-hexamethylene diisocyanate monomer and oligomers. *J Environ Monit* 10: 500-507.

Flack S.L., Fent K.W., Trelles Gaines L.G., Thomasen J.M., Whittaker S., Ball L.M. & Nylander-French L.A. (2010a). Quantitative plasma biomarker analysis in HDI exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 54: 41-54.

Flack S.L., Ball L.M. & Nylander-French L.A. (2010b). Occupational exposure to HDI: progress and challenges in biomarker analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 878: 2635-2642.

Flack S.L., Fent K.W., Gaines L.G., Thomasen J.M., Whittaker S.G., Ball L.M. & Nylander-French L.A. (2011). Hemoglobin adducts in workers exposed to 1,6-hexamethylene diisocyanate. *Biomarkers* 16: 261-270.

Gaines L.G., Fent K.W., Flack S.L., Thomasen J.M., Ball L.M., Richardson D.B., Ding K., Whittaker S.G. & Nylander-French L.A. (2010). Urine 1,6-hexamethylene diamine (HDA) levels among workers exposed to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI). *Ann Occup Hyg* 54: 678-691.

Gezondheidsraad (2018). *Di- and triisocyanates. Health-based recommendation on occupational exposure limits. Document No. 2018/20*. The Hague, the Netherlands. Available at:  
<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/11/28/di--en-triisocyanaten> (Accessed December 2018).

Grammer L.C., Eggum P., Silverstein M., Shaughnessy M.A., Liotta J.L. & Patterson R. (1988). Prospective immunologic and clinical study of a population exposed to hexamethylene diisocyanate. *J Allergy Clin Immunol* 82: 627-633.

Heringa, M.B. & Janssen, P. (2018a). *Achtergrondinformatie over chroom-6: gebruik, voorkomen in de leefomgeving en gedrag in het lichaam*. RIVM rapport 2018-0051.

Heringa, M.B., Bakker, J. & Hoogendoorn, E. (2018b). *Evaluatie en prioritering schadelijke stoffen in Chemical Agent Resistant Coating (CARC), gebruikt op de Nederlandse POMS locaties*. RIVM rapport 2018-0050.

Hoffmann H.D., Leibold E., Ehnes C., Fabian E., Landsiedel R., Gamer A. & Poole A. (2010). Dermal uptake and excretion of <sup>14</sup>C-toluene diisocyanate (TDI) and <sup>14</sup>C-methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in male rats. Clinical signs and histopathology following dermal exposure of male rats to TDI. *Toxicol Lett* 199: 364-371.

Karol M.H. & Hauth B.A. (1982). Use of hexyl isocyanate antigen to detect antibodies to hexamethylene diisocyanate (HDI) in sensitized guinea pigs and in a sensitized worker. *Fundam Appl Toxicol* 2: 108-113.

Kennedy A.L. & Brown W.E. (1992). Isocyanates and lung disease: experimental approaches to molecular mechanisms. *Occup Med* 7: 301-329.

Liu Y., Berode M., Stowe M.H., Holm C.T., Walsh F.X., Slade M.D., Boeniger M.F. & Redlich C.A. (2004). Urinary hexane diamine to assess respiratory exposure to hexamethylene diisocyanate aerosol: a human inhalation study. *Int J Occup Environ Health* 10: 262-271.

Maitre A., Berode M., Perdrix A., Stoklov M., Mallion J.M. & Savolainen H. (1996). Urinary hexane diamine as an indicator of occupational exposure to hexamethylene diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 65-68.

Musk A.W., Peters J.M. & Wegman D.H. 1988. Isocyanates and respiratory disease: current status. *Am J Ind Med* 13: 331-349.

NIOSH (1989). *National Occupational Exposure Survey*. Cincinnati, OH: U.S., Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

OECD (2001). *Hexamethylene Diisocyanate*. CAS N°:822-06-0. SIDS Initial Assessment Report.

OEHHA (2017). *Hexamethylene Diisocyanate (Monomer and Polyisocyanates) Reference Exposure Levels*. Air Toxics Hot Spots Program, Office of Environmental Health Hazard Assessment.

Parmeggiani, L. (1983). *Encyclopedia of Occupational Health and Safety*. Geneva, Switzerland, International Labour Office.

Plunkett, E.R. (1987). Isocyanates. In: *Handbook of Industrial Toxicology*: Chemical Publishing Co.

Pronk, A. (2007). *Isocyanate exposure and respiratory health effects in the spray painting industry*. Thesis, Utrecht University.

Pronk A., Tielemans E., Skarping G., Bobeldijk I., Van Hemmen J., Heederik D. & Preller L. (2006). Inhalation exposure to isocyanates of car body repair shop workers and industrial spray painters. *Ann Occup Hyg* 50: 1-14.

Rad A.S. & Ardjmand M. (2008). Studying on the mechanism and raw materials used to manufacturing polyurethane. *Chem Technol An Indian* 3 (1): 60-71.

Redlich C.A., Karol M.H., Graham C., Homer R.J., Holm C.T., Wirth J.A. & Cullen M.R. 1997. Airway isocyanate-adducts in asthma induced by exposure to hexamethylene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 23: 227-231.

Riddar J. (2013). *Isocyanates, amines and alkaolamines, sampling, chromatography and detection*. Stockholm University.

Robbins Z., Bodnar W., Zhang Z., Gold A. & Nylander-French L.A. (2018). Trisaminohexyl isocyanurate, a urinary biomarker of HDI isocyanurate exposure. *Journal of Chromatography B* 1076: 117-129.

Roberge B., Aubin S., Ostiguy C. & Lesage J. (2013). *Guide for safe use of isocyanates. An industrial hygiene approach*. Québec: The Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).

Rosenberg C. & Tuomi T. (1984). Airborne isocyanates in polyurethane spray painting: determination and respirator efficiency. *Am Ind Hyg Assoc J* 45: 117-121.

Ruijten M.M.W.M., Arts J.H.E., Boogaard P.J., Bos P.M.J., Muijser H. & Wijbenga A. (2015). *Method for derivation of probit functions for acute inhalation toxicity*. Bilthoven, The Netherlands: RIVM.

Rusoff, I.I., Baldwin R.R., Domingues F.J., Monder C., Ohan W.J. & Thiessen R., Jr. (1960). Intermediary metabolism of adipic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 2: 316-330.

Thomasen J.M. & Nylander-French L.A. (2012). Penetration patterns of monomeric and polymeric 1,6-hexamethylene diisocyanate monomer in human skin. *J Environ Monit* 14: 951-960.

Tinnerberg H., Skarping G., Dalene M. & Hagmar L. 1995. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate and isophorone diisocyanate. *Int Arch Occup Environ Health* 67: 367-374.

Tornling G., Alexandersson R., Hedenstierna G. & Plato N. (1990). Decreased lung function and exposure to diisocyanates (HDI and HDI-BT) in car repair painters: observations on re-examination 6 years after initial study. *Am J Ind Med* 17: 299-310.

Troester M.A., Lindstrom A.B., Kupper L.L., Waidyanatha S. & Rappaport S.M. (2000). Stability of hemoglobin and albumin adducts of benzene oxide and 1,4-benzoquinone after administration of benzene to F344 rats. *Toxicol Sci* 54: 88-94.

E.R.Verheij (2020) "Aantonen van blootstelling aan het di-isocyanaat HDI en HDI-prepolymeren." TNO rapport TNO2020 R10180, 10 februari 2020, Utrecht.

WHO (2006). *Environmental Health Criteria 235: Dermal absorption*.

Wikman H., Piirila P., Rosenberg C., Luukkonen R., Kaaria K., Nordman H., Norppa H., Vainio H. & Hirvonen A. (2002). N-Acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk. *Pharmacogenetics* 12: 227-233.

Wisnewski A.V. & Redlich C.A. (2001). Recent developments in diisocyanate asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1: 169-175.



## Annex 1. Analyse gebruik producten op POMS met diisocyanaten

Uit het RIVM-rapport van Heringa et al. (2018) is gebleken dat hexamethyleen diisocyanaat (HDI) en HDI-prepolymeren de bestanddelen zijn waaraan de hoogste prioriteit moet worden gegeven bij het onderzoeken van mogelijke gezondheidseffecten van het werk met CARC op de Nederlandse POMS-locaties. Voor dit verdere onderzoek, met name de blootstellingsbepaling aan HDI, is dan van belang of de werknemers ook aan HDI of de prepolymeren ervan werden blootgesteld via andere producten dan CARC. Dit zou immers de blootstelling, en dus het risico op gezondheidseffecten, verhogen. Daarnaast rees de vraag of ook andere diisocyanaten meegenomen zouden moeten worden in dit verdere onderzoek. Het belangrijkste effect van HDI en de alle andere diisocyanaten is namelijk sensibilisatie, door eenzelfde chemische groep, waardoor blootstelling aan de ene diisocyanaat wellicht de reactie op een andere diisocyanaat later in de tijd heftiger kan maken. Het zou dus zo kunnen zijn dat ook blootstelling aan andere diisocyanaten en hun potentie uitmaken voor het uiteindelijke risico op gezondheidseffecten.

Vanwege deze twee vragen is ten eerste een korte analyse uitgevoerd op welke diisocyanaten er bestaan, in wat voor producten en activiteiten deze worden toegepast en of deze producten te verwachten waren op de Nederlandse POMS-locaties gezien de aard van het werk. Daarnaast zijn de gevaarlijke stoffenlijsten van de POMS-locaties die eerder gevonden waren, doorzocht op dergelijke producten en zijn bij dergelijke producten de ingrediëntenlijsten gezocht en geanalyseerd op voorkomen van diisocyanaten.

Tabel 1 geeft de resultaten van de eerste analyse weer. De producten waarmee op de POMS zou kunnen zijn gewerkt, waardoor ook blootstelling te verwachten zou zijn aan het diisocyanaat, zijn lakken, kitten en lijmen (adhesieven). Het gebruik van bijvoorbeeld wielen met een diisocyanaat erin zal naar verwachten niet hebben geleid tot blootstelling aan het diisocyanaat, omdat dit al volledig uitgehard zal zijn geweest in dit type product.

Tabel 1. Overzicht van bestaande diisocyanaten, hun toepassingen en de verwachting of de producten met deze diisocyanaten op de POMS kunnen zijn gebruikt en dan tot blootstelling kunnen hebben geleid.

Naam diisocyanaat	Cas nr	Producten en activiteiten met diisocyanaat	Verwacht gebruik op POMS
Hexamethylene diisocyanate ( <b>HDI</b> )	822-06-0	-Spuitsverf industrie (PU verf&lakken) -Carrosserieherstelbedrijf en industriële verf bedrijven (PU coating/verf spraying) -Bij productie van industriële <b>coatings</b> voor auto's, vliegtuigen, meubels, machines) - Other uses: solid rocket fuel binder or as paint thickener	Ja
Toluene diisocyanate ( <b>TDI</b> ) (2,4- +2,6-toluene diisocyanate)	26471-62-5	-Productie van (flexibele) PUR schuimen (meubels, verpakkingsmaterialen, matras) -Carrosserieherstelbedrijf (PU coating/verf spraying) en verfindustrie -Aanwezig in polyurethaan producten zoals katten, lijmen en pasta's en isolatiematerialen -Productie van transport applicaties: auto-onderdelen die lichter van gewicht zijn	- Ja Mogelijk -
Methylene diphenyl diisocyanate ( <b>MDI</b> )	101-68-8	-Met name productie van harde PURschuimen (isolatieblokken, harde rugleuning) -Carrosserieherstelbedrijf (PU coating/verf spraying) en spuit verfindustrie -Aanwezig in polyurethaan producten zoals katten, lijmen en pasta's en isolatiematerialen -Aanwezig in rubbergranulaat/outdoor renbanen -Productie van schoeisel: om zool aan schoen te bevestigen, zolen. -Productie van vrijetijdsproducten (ski's, snowboard, skateboards, bowling bal, helm, kayak)	- Ja Mogelijk - - -
Isophorone diisocyanate ( <b>IPDI</b> )	4098-71-9	Productie van hoge stabiliteit polyurethanen (lakken en verven)	Ja
Napthalene diisocyanate ( <b>NDI</b> )	3173-72-6	Productie van hoge kwaliteit polyurethaan elastomeren (excellent performance, mechanical property, wear resistance, and temperature resistance)	-
m-Xylylene Diisocyanate ( <b>XDI</b> )	3634-83-1	Productie van adhesieven, polymeren.	Mogelijk
Meta-tetra methylxylylene diisocyanate ( <b>TMXDI</b> )	2778-42-9	Productie van plastics, polymeren (voor duurzamere producten). Coatings, inkt, adhesieven, verven, lakken.	Mogelijk (adhesieven)



Naam diisocynaat	Cas nr	Producten en activiteiten met diisocynaat	Verwacht gebruik op POMS
Hydrogenated xylene diisocyanate ( <b>HXDI</b> )	38661-72-2	Productie van elastomeren, adhesieven Voorbeelden elastomeren toepassing algemeen: Pretparken, machinebouw; <b>wielen</b> . Visserij; <b>slijtblokken&amp; rollen</b> e.d. voor transport van netten. Metaalindustrie; <b>siliconenrollers</b> . Vliegtuigbouw/tuinbouw/machinebouw : <b>accessoires t.b.v. transportbandensystemen</b> ). Gas- en oliewinning: <b>slijtblokken, bending restrainers op olieplatforms</b> .	Mogelijk (adhesieven)
4,4'-dicyclohexyl -methane diisocyanate ( <b>H12MDI</b> )	5124-30-1	"High performance" polyurethane producten (licht stabiel)	?

Er waren eerder twee gevaarlijke stoffenlijsten gevonden uit de tijd dat de POMS operationeel waren: die van POMS-site Vriezenveen uit december 1996 (document 1996-12-10 en 1997-05-02 uit de database van Defensie) en die van POMS-site Eygelshoven van november 2000 (document 2001-01-23). Deze lijsten zijn doorzocht op het vóórkomen van verven en kisten/lijmen/adhesieven en dergelijke. Waar aangetroffen, zijn de *Material Safety Data Sheets* (MSDS) opgezocht van het product middels het NSN-nummer of naam op de website <http://www.hazard.com/msds/index.php>. Van de beschikbare MSDS zijn degene gekozen die golden tijdens de periode dat de POMS operationeel waren, of (als die er niet waren) een representatieve set van MSDS werd bekeken om een indicatie te krijgen of diisocyanaten hierin gebruikelijk waren. Er is daarbij vooral gericht op de diisocyanaten HDI, TDI en MDI, omdat HDI al in beeld was en TDI en MDI samen 90% van het commerciële gebruik van diisocyanaten dekken (Kennedy en Brown, 1992). De tabellen 2 en 3 geven de resultaten van deze tweede analyse weer. Verder zijn de CARC-producten hier buiten gelaten, omdat deze al uitgebreid zijn geanalyseerd in Heringa et al. (2018).

Tabel 2. Overzicht van gevonden verven en kitten/lijmen/adhesieven e.d. in de gevaarlijke stoffen lijst van POMS-site Vriezenveen van december 1996 en het voorkomen van HDI, TDI of MDI in deze producten.

Product-omschrijving	NSN nummer	gevonden en bekeken MSDSen	MDI, TDI of HDI aanwezig?
Aerosol paint blue	8010000792752	alle 2	nee
Aerosol paint yellow	8010001412950	alle 6	nee
Aerosol paint green	8010001594522	ILLINOIS BRONZE PAINT CO. Date:01/01/1985	nee
Primer coating rust. Pratt & Lambert	8010001617275	12 van de 14	nee
Lacquer, clear	8010001663164	8 van de 8	nee
Aerosol paint green	8010005843149	8 van de 8	nee
Aerosol paint silver	8010007219751	7 van de 7	nee
Aerosol primer green	8010008998825	14 van de 14	nee
Sealing compound	8030001489833	7 van de 7	nee
10 primer	8030001818372	10 van de 10	nee
Sealing compound	8030010540740	5 van de 5	nee
Sealing compound	8030013204710	3 van de 3	"URETHANE PREPOLYMER"
Adhesive	8040001112682	2 van de 2	nee
Adhesive/sil. Sealant	8040008658991	7 van 14 bekeken	nee
Adhesive/sil. sealant	8040008779872	19 van de 19	nee
Adhesive	8040011680077	alle 5	nee

Er zijn twee 'sealing'-producten (waarschijnlijk kitten) gevonden waarbij ofwel alle ofwel de helft van de MSDS aangaven dat er polyurethaan in zat, of (bij één MSDS) 0,03% TDI. Deze MSDS waren niet afkomstig uit de operationele tijd van de POMS, en er bestaan vaak meerdere merken van deze producten, waarvan niet alle MSDS via hazard.com beschikbaar zijn. Het is dus onzeker of de kitten die op de POMS zijn gebruikt, polyurethaan of TDI hebben bevat. Daarnaast staan op deze lijst de aanwezige producten waarvan niet bekend is of die ook daadwerkelijk gebruikt werden en in welke mate. Aan de andere kant staan op deze lijsten alleen die producten waar carcinogenen of reprotoxische stoffen in aanwezig waren. Daardoor staan niet alle producten die aanwezig waren op de POMS op deze lijst. Deze analyse kan dus producten hebben gemist, maar dit is met de nu beschikbare informatie niet verder te achterhalen.

Omdat deze analyse toch het beeld geeft dat er zeer weinig producten anders dan CARC op de POMS waren met diisocyanaten, en omdat die enige producten (kitten) vooral huidblootstelling kunnen hebben gegeven terwijl het HDI in de CARC vooral blootstelling via inhalatie zal hebben gegeven, is besloten het verdere onderzoek te richten op alleen de gezondheidseffecten van het HDI in CARC.

Tabel 3. Overzicht van gevonden verven en kitten/lijmen/adhesieven e.d. in de gevaarlijke stoffen lijst van POMS-site Eygelshoven van november 2000 en het voorkomen van HDI, TDI of MDI in deze producten.

Product-omschrijving	NSN nummer	Gevonden en bekeken MSDSen	MDI, TDI of HDI aanwezig?
Primer C	8010006169181	alle 6	nee
Primer S	8030001818372	Alle 10	nee
Sealing	8030002472525	alle 4	nee
Remover	8030012981348	geen MSDS gevonden	?
Adhesive	8040001711535	alle 5	nee
Adhesive	8040002643848	alle 5	nee
Adhesive	8040006644318	8 van 13 bekeken	nee
Adhesive	8040007799595	alle 4	nee
Lacquer	8010001663164	alle 8	nee
Sealing	8030002523391	alle 9	nee
Adhesive	8040002254548	15 van 18 bekeken	nee
Adhesive	8040008510211	7 van 15 bekeken	nee
Adhesive	8040010108758	5 van 10 bekeken	nee
Calking	8030006826422	alle 3	nee
Sealing	8030008813933	11 van 13 bekeken	nee
Sealing	8030009652397	Product ID:PSI-901 URETHANE SEALANT, MSDS Date:04/15/1991, POLYMERIC SYSTEMS, INC.	ja: polyurethane resin
		Product ID:SONOLASTIC NP-1 URETHANE SEALANT (3550), MSDS Date:04/27/1988, REYNOLD CHEMICAL PRODUCTS INC. SONNEBORN BLDG PROD <sup>1</sup>	ja: TDI, 0,03%
		Product ID:PSI 621 LOW MODULUS SILICONE SEALANT, MSDS Date:10/08/1987, POLYMERIC SYSTEMS, INC.	ja: polyurethane resin
		andere 3	nee
Sealing	8030012991762	eentje aanwezig en bekeken	nee
Adhesive	8040001429183	geen MSDS gevonden	?
Repair K	2090003726064	de 4 met Reair Kit in de naam	nee
Calking	8030001806338	geen MSDS gevonden	?
?	8030012616872	geen MSDS gevonden	?
Adhesive	8040011680077	alle 5	nee
Adhesive	8040008658991	7 van 14 bekeken	nee
Adhesive	8040008430802	10 van 20 bekeken	nee
Repair K	2640000626724	geen MSDS gevonden	?
Bonding	2640009226917	alle 4	nee
Primer C	8010002970593	alle 12	nee
Adhesive	8040001817761	alle 9	nee
Sealing	8030002758110	alle 10	nee

<sup>1</sup> Nu: MasterSeal NP 1 volgens BASF, maar Sonneborn versie ook nog steeds te koop.

## Literatuur

Heringa, M.B., Bakker, J. & Hoogendoorn, E. (2018). *Evaluatie en prioritering schadelijke stoffen in Chemical Agent Resistant Coating (CARC), gebruikt op de Nederlandse POMS locaties*. RIVM rapport 2018-0050.

Kennedy A.L. & Brown W.E. (1992). Isocyanates and lung disease: experimental approaches to molecular mechanisms. *Occup Med* 7: 301-329.



**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*