

Význam perkutánní absorpce při profesionální expozici diisokyanátům



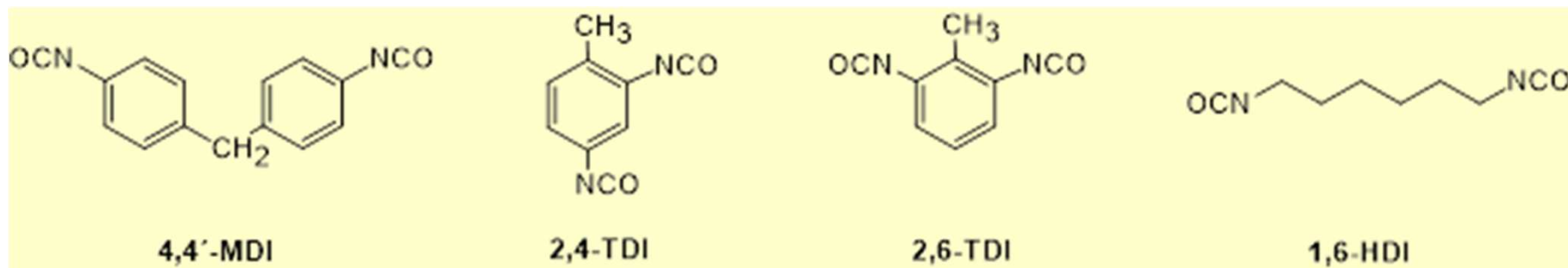
Jaroslav Mráz, Šárka Dušková



*Centrum hygieny práce a pracovního lékařství
Státní zdravotní ústav, Praha*

Diisokyanáty: vlastnosti a využití

- Alifatické nebo aromatické sloučeniny s dvěma skupinami –NCO
- Vysoká reaktivita –NCO skupin využívána v chemickém průmyslu, zejména při výrobě polyurethanových materiálů
- Škodlivé zdravotní účinky: bronchiální astma, hypersenzitivní pneumonitida, alergická rinitida, konjunktivitida, kontaktní dermatitida → nemoci z povolání
- Nejčastěji používané diisokyanáty:
 - 4,4'-methyldifenyldiisokyanát (**4,4'-MDI**)
 - 2,4- a 2,6-toluendiisokyanát (**2,4-TDI, 2,6-TDI**)
 - 1,6-hexamethyldiisokyanát (**HDI**)



Cílený státní zdravotní dozor 2022 (SZD 2022) DIISOKYANÁTY NA PRACOVÍŠTÍCH

Nařízení Komise (EU) 2020/1149, kterým se mění příloha XVII nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907(2006) o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek, pokud jde o diisokyanáty

Situace na pracovištích v ČR před realizací SZD 2022

- velký počet pracovišť s diisokyanáty, různé typy výrobních technologií
- metody analýzy pracovního ovzduší zavedeny a používány
- počet prováděných analýz poměrně nízký, údaje často zastaralé
- obvyklý výsledek: diisokyanáty nenalezeny nebo jen velmi nízké koncentrace (1-2 řády pod limitem PEL)
- stálý výskyt zdravotních obtíží a nemocí z povolání
- biologické monitorování: metoda k dispozici (SZÚ), využití sporadické

SZD 2022 Diisokyanáty na pracovištích

Organizační zajištění



- **SZÚ** (*J. Mráz, Š. Dušková*)

design a koordinace, provádění laboratorních analýz (biol. monitorování), zpracování závěrečné zprávy, prezentace

- **Krajské hygienické stanice - odbory hygieny práce**

výběr pracovišť, jednání se zdravotními ústavy, zaměstnavateli a zaměstnanci, získání a dílčí zpracování údajů z podniků, zaznamenání do systému KaPr

- **Zdravotní ústavy**

realizace odběrů pracovního ovzduší a moče, laboratorní analýzy (pracovní ovzduší), logistika, ekonomická administrativa

SZD 2022 Diisokyanáty na pracovištích

Zjišťované údaje

- **koncentrace diisokyanátů v dýchací zóně (analýza pracovního ovzduší, AM)**
- **koncentrace diaminů v moči na konci pracovní směny (biol. monitorování, BM)**
- charakter výrobní technologie
- chemické složení přípravků dle bezpečnostních listů
- osobní ochranné prostředky (OOPP)
- subjektivní zdravotní potíže

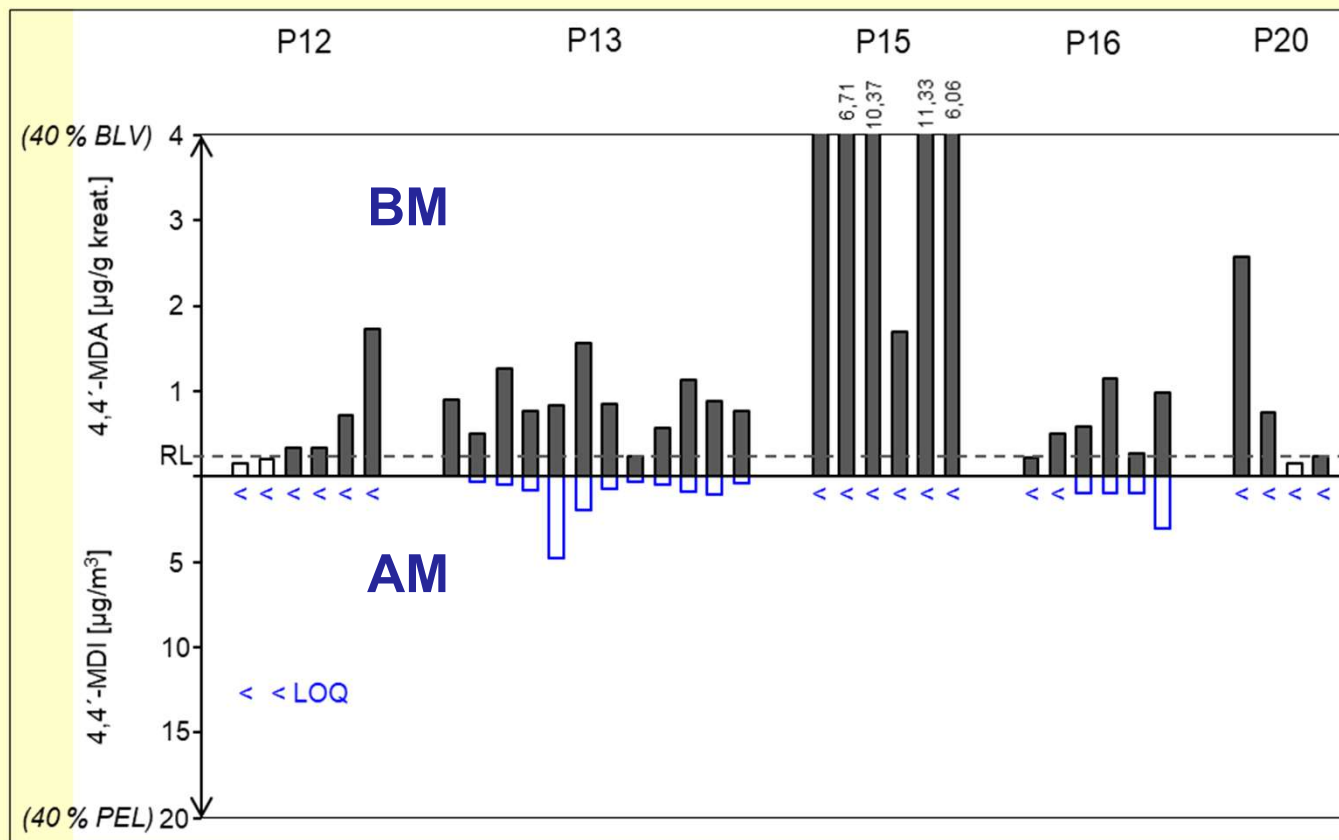
Použité analytické postupy

- diisokyanáty v ovzduší: osobní odběry na filtry impregnované derivatizačním činidlem, analýza HPLC/UV (ZÚ)
- diaminy v moči: extrakce, chemická derivatizace, analýza GC/MS (SZÚ)

Rozsah studie

28 podniků ze všech 14 krajů ČR, 148 pracovníků

Hodnocení expozice 4,4'-MDI ve vybraných podnicích: Porovnání výsledků AM a BM



BM naznačuje mnohem vyšší expozice 4,4'-MDI, než ukazuje AM

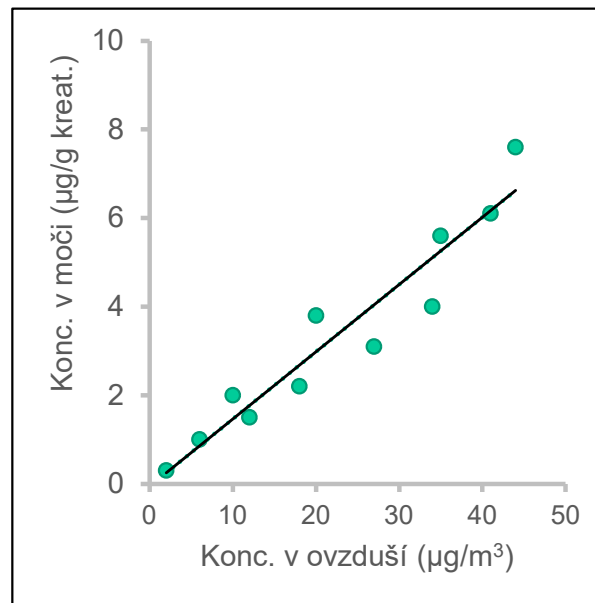
Příčina nesouladu?

HYPOTÉZA č. 1: Dermální absorpce 4,4'-MDI

Chem. látka v ovzduší × biomarker v biol. materiálu

„základní“ závislost

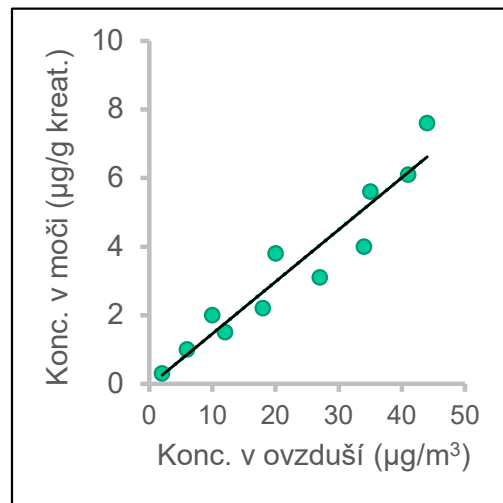
- bez dermální absorpce
- bez použití OOPP



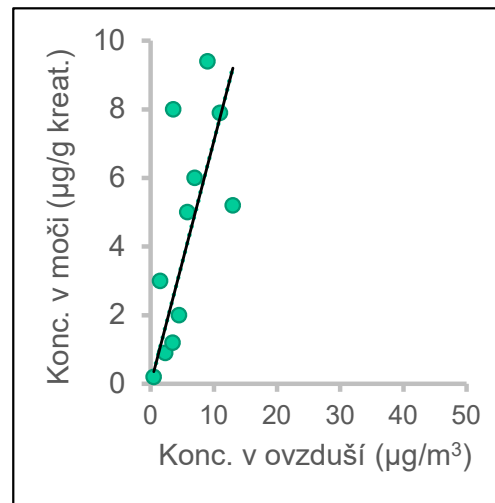
Chem. látka v ovzduší × biomarker v biol. materiálu

„základní“ závislost

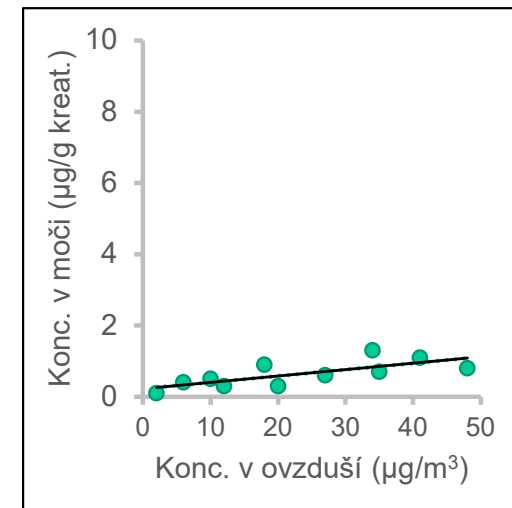
- bez dermální absorpce
- bez použití OOPP



vliv dermální absorpce



vliv použití OOPP

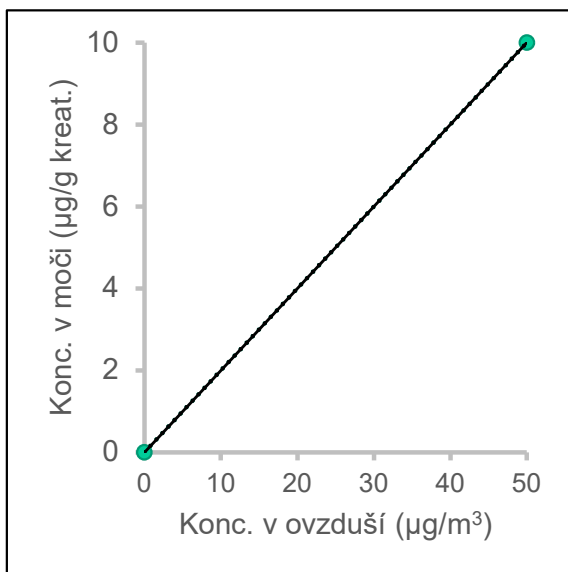


4,4'-MDI v ovzduší × 4,4'-MDA v moči

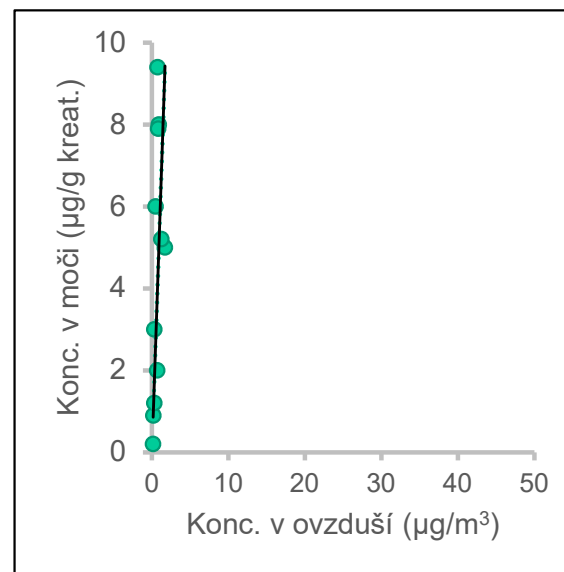
„základní“ závislost

- bez dermální absorpce
- bez použití OOPP

SZD 2022



DFG 2006



SZD 2022: opravdu významná dermální absorpce 4,4'-MDI?

Příloha č. 2 k nařízení vlády č. 361/2007 Sb. (příští verze)

Seznam chemických látek a jejich PEL a NPK-P

Látka	Číslo CAS	PEL mg.m ⁻³	PEL ppm	NPK-P mg.m ⁻³	NPK-P ppm	Poznámky	Časová použitelnost limitu
difenylmethan-4,4'- diisokyanát	101-68-8	0,018		0,036		I, S, P	od 1. 1. 2029
		0,03		0,06			do 31. 12. 2028
		0,05		0,1			do 9. 4. 2026
hexamethylen-1,6- diisokyanát	822-06-0	0,012	0,0017	0,024	0,0034	I, S	od 1.1.2029
		0,02	0,003	0,04	0,006		do 31.12.2028
		0,035	0,005	0,07	0,01		do 9.4.2026
2,4-toluylendiisokyanát	584-84-9	0,012	0,0017	0,024	0,0034	I, S	od 1.1.2029
		0,02	0,003	0,04	0,006		do 31.12.2028
		0,05	0,007	0,1	0,014		do 9.4.2026
2,6-toluylendiisokyanát	91-08-7	0,012	0,0017	0,024	0,0034	I, S	od 1.1.2029
		0,02	0,003	0,04	0,006		do 31.12.2028
		0,05	0,007	0,1	0,014		do 9.4.2026

B - u látky je zaveden biologický expoziční test (BET) v moči nebo krvi.

D - při expozici se významně uplatňuje pronikání faktoru kůže.

I - dráždí sliznice (oči, dýchací cesty), resp. kůže.

K - karcinogen kategorie 1A a 1B (s větou H350, H350i).

M - mutagen v zárodečných buňkách kategorie 1A a 1B (s větou H340).

P - u látky nelze vyloučit závažné pozdní účinky (s větou H372, H373).

S - látka má senzibilizující účinek (s větou H317, H334).

T - toxická pro reprodukci kategorie 1A a 1B (s větou H360 včetně příslušných kódů).

Německo, Deutsche Forschungsgemeinschaft



Seznam hodnot MAK a BAT 2023

Látka	Notace „H“
4,4'-MDI	+
HDI	-
TDI	-

notace „H“: nebezpečnost při absorpci pokožkou (*die Haut = pokožka*)

Notace H přidělena, pokud při expozici pokožky ani dodržení limitu pro pracovní ovzduší (MAK) samo o sobě nezaručuje dostatečnou ochranu před nepříznivými účinky na zdraví. Těmito účinky může být kromě systémových účinků i respirační senzibilizace. Při samotné kožní absorpci bez projevů toxicity se notace H nepřiděluje.

Kritéria pro přidělení notace H:

1. prokázaná kožní absorpce u člověka (expozice na pracovištích, dobrovolníci)
2. pokusy na zvířatech
3. pokusy in vitro
4. odhad z teoretického modelu

Směrnice EP a Rady (EU) 2024/869 → úprava ve směrnici 98/24/ES (CAD):

SEZNAM ZÁVAZNÝCH LIMITNÍCH HODNOT EXPOZICE NA PRACOVÍŠTI

Název činitele	Číslo ES ⁽¹⁾	Číslo CAS ⁽²⁾ - (²)	Limitní hodnoty						Poznámka	Přechodná opatření
			8 hodin ⁽³⁾			Krátkodobá expozice ⁽⁴⁾				
			µg/- m ³ ⁽⁵⁾	Ppm ⁽⁶⁾ - (⁶)	f/ml ⁽⁷⁾	µg/- m ³ ⁽⁵⁾	ppm ⁽⁶⁾ - (⁶)	f/ml ⁽⁷⁾		
Diisokyanáty (měřeno jako NCO ⁽¹⁰⁾)			6			12			Kůže ⁽⁸⁾ Senzibili- zace kůže a dýchacích cest ⁽⁹⁾	Limitní hodnota 10 µg NCO/m ³ ve vztahu k referenčnímu období osmi hodin a limitní hodnota krátkodobé expozice 20 µg NCO/m ³ platí do- 31.prosince2028.

⁽⁸⁾ Možné podstatné zvýšení celkové expozice prostřednictvím kožní absorpce

⁽⁹⁾ Látka může způsobit senzibilizaci kůže a dýchacích cest

USA, ACGIH:



TLVs and BEIs: limitní hodnoty pro chemické látky a fyzikální faktory

notace „Skin“:

- ukazuje možnost významného zvýšení celkové expozice cestou vstupu přes pokožku
- je přidělena, pokud aplikace na pokožku může (prostřednictvím kožní absorpce) způsobit systémový účinek

Látka	Notace „Skin“
4,4'-MDI	-
HDI	-
TDI	-

Experimentální studium dermální absorpce 4,4'-MDI u člověka

Hamada et al. (2018) Assessment of dermal uptake of 4,4'-MDI using tape stripping and biological monitoring. *Eur. J. Dermatol.* 28(2): 143-148

Provedení

- 4 dobrovolníci
- 10, 25, 49, 50 mg 4,4'-MDI - 2% ve vazelině
- exponovaná plocha 12,5, 31, 62, 62 cm² (= 0,8 mg/cm²)
- filtrační papír + Al folie
- expozice 8 hod

Analýzy

- zbytkový 4,4'-MDI (kůže + filtrační papír + Al folie)
- 4,4'-MDI v „tape strippings“
- 4,4'-MDA v plasmatických proteinech
- 4,4'-MDA v moči



Figure 2. Dermal exposure. Application of diphenylmethane-4,4'-diisocyanate in petrolatum on filter paper covered with aluminium foil and later secured with scanpor tape.

Hamada et al. 2018

Výsledky analýz

(% z podané dávky 4,4'-MDI)

- 4,4'-MDI (kůže + papír + folie): 35-70 %
(tj. vstřebáno 30-65 % dávky 4,4'-MDI)
- 4,4'-MDI v tape strippings: 0,1-0,3 %
- 4,4'-MDA v plasmě: 0,01-0,2 %
- **4,4'-MDA v moči: 0,01-0,2 %**
(hladina < 5 ng/ml)

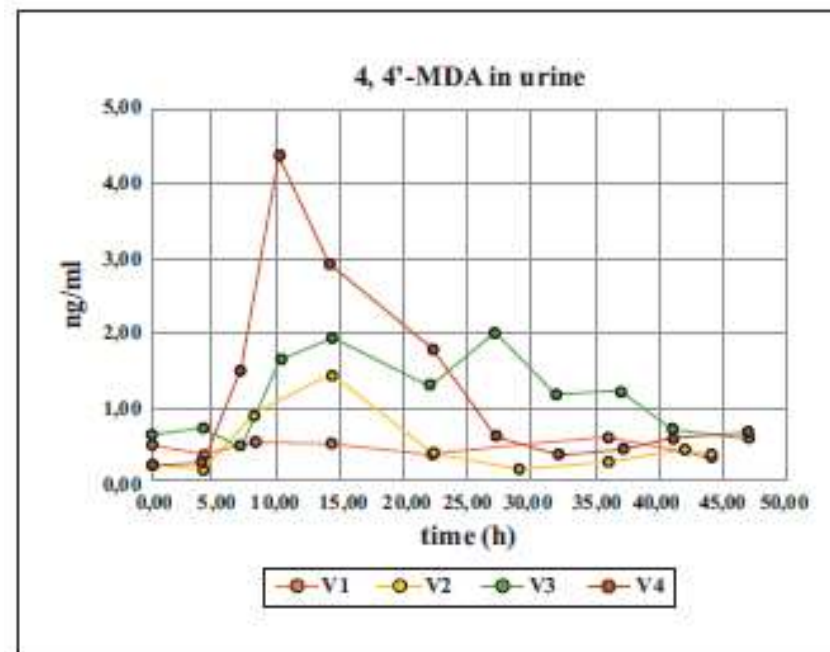


Figure 4. Diphenylmethane-4,4'-diamine concentrations in urine. Dermal exposure doses were 10 mg (V1), 25 mg (V2), 49 mg (V3), and 50 mg (V4) diphenylmethane-4,4'-diisocyanate. V: volunteer.

Porovnání s profesionální dermální expozicí

4,4'-MDI ve stěrech z pokožky nejvýše jednotky $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \rightarrow$

Koncentrace 4,4'-MDA v moči v důsledku profesionální dermální expozice se jeví jako zanedbatelná.

Dermální absorpce 4,4'-MDI - shrnutí

- 4,4'-MDI je schopen pronikat pokožkou.
- Při průchodu pokožkou se velká většina 4,4'-MDI chemicky váže na biomakromolekulární složky za vzniku aduktů. Z nich adukty se strukturními složkami kůže setrvávají na místě a některé další jsou distribuovány dále a mohou vést k systémovým účinkům včetně respirační senzibilizace.
- Jen velmi malá část vstřebaného 4,4'-MDI se hydrolyzuje na volný 4,4'-MDA, který pronikne do oběhu a vyloučí se močí.
- Část 4,4'-MDA vyloučeného močí může pocházet z postupného uvolňování z biomakromolekulárních aduktů.
- Je nepravděpodobné, aby kontaminace pokožky v průmyslových provozech s běžnými technologiemi na bázi 4,4'-MDI vedla ke vzniku měřitelných koncentrací 4,4'-MDA v moči exponovaných osob.
- **HYPOTÉZA č. 1 nepodpořena**

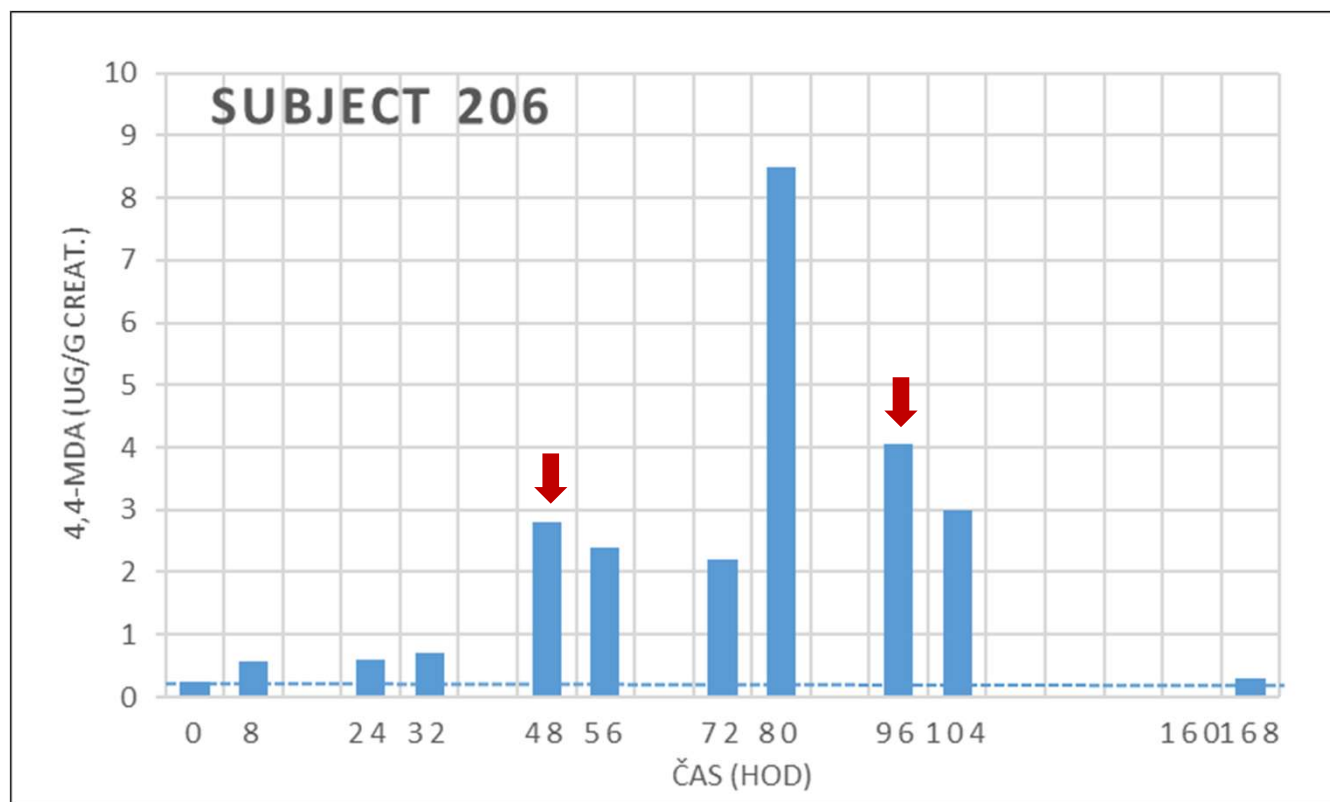
Co je příčinou nesouladu mezi výsledky AM a BM pro 4,4'-MDI?

HYPOTÉZA č. 2: BM pokrývá delší období s vyšší expozicí, než AM

- AM zaznamenává expozici pouze po dobu provádění odběru ovzduší. V této době mohly být reálné expozice na dozorovaných pracovištích nižší než obvykle.
- BM zaznamenává expozice, ke kterým dochází po různě dlouhou dobu před odběrem biol. materiálu a které nemusí být zachyceny AM, v případě 4,4'-MDI nejméně expozice z předchozího dne.

(Hamada et al. 2018, vlastní výzkum SZÚ)

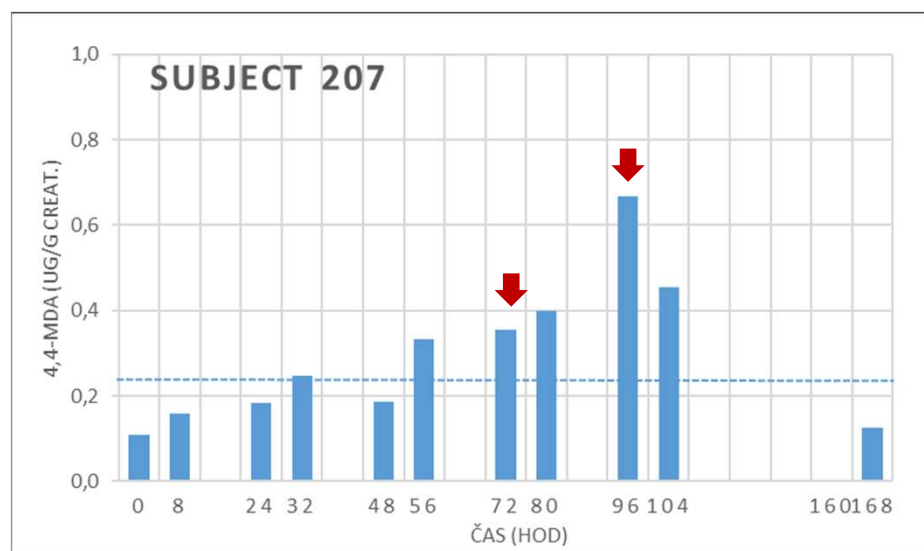
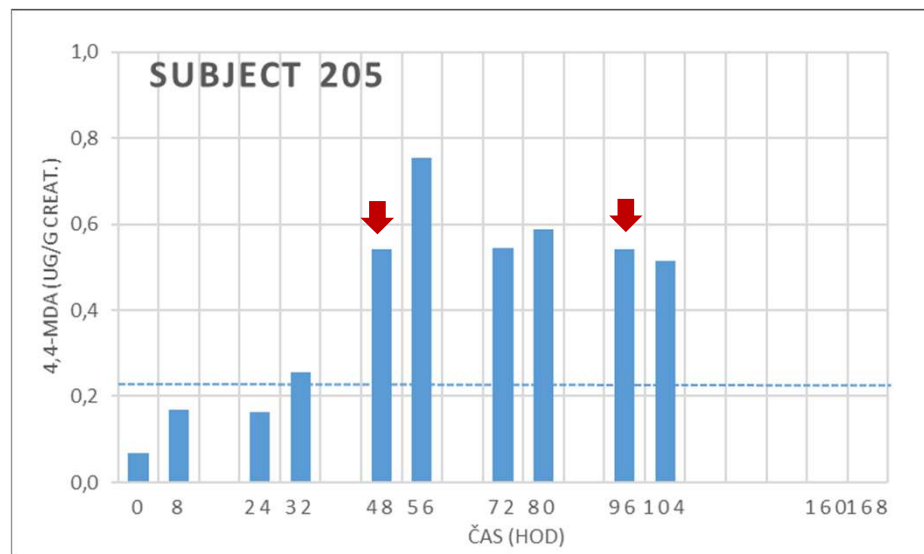
Práce s použitím lepidel na bázi 4,4'-MDI: 4,4'-MDA v moči (před směnou a po směně) v průběhu pracovního týdne



----- referenční hodnota 0,23 µg 4,4'-MDA/g creat.

↓ hodnota před směnou vyšší než předchozí den nebo tentýž den po směně

Práce s použitím lepidel na bázi 4,4'-MDI: 4,4'-MDA v moči (před směnou a po směně) v průběhu pracovního týdne



Příčiny nesouladu mezi výsledky měření AM a BM při SZD 2022 ?

HYPOTÉZA č. 1 (Dermální expozice 4,4'-MDI): neprokázána

HYPOTÉZA č. 2 (Prodloužené vylučování ukazatele 4,4'-MDA): podpořena

AM nebo BM ?

Doporučení pro praxi:

Bez ohledu na příčiny nesouladu výsledků AM a BM, při porovnání obou způsobů monitorování **podporujeme přednostní využití BM.**

Poděkování

**Ministerstvu zdravotnictví ČR
za institucionální podporu**

Státní zdravotní ústav (SZÚ), IN 75010330