

Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione. Stato dell'arte e prospettive future

Monica Gherardi, Giovanna Tranfo

20 marzo 2024

14:00-18:00

Milano

Centro Congressi FAST - Aula Morandi



**Molte persone lavorano ogni giorno a
contatto con sostanze pericolose. E tu?**

Laboratorio Rischio Agenti Chimici



svolge attività di ricerca e sperimentazione relativamente all'esposizione ad agenti chimici nei luoghi di lavoro e di vita che possono avere effetti avversi sull'uomo e il suo ambiente, con riferimento specifico a rischi emergenti o a sostanze particolarmente critiche sia per le proprietà intrinseche che per la classificazione in base alla normativa (D.Lgs. 81/2008, Regolamenti REACH e CLP).

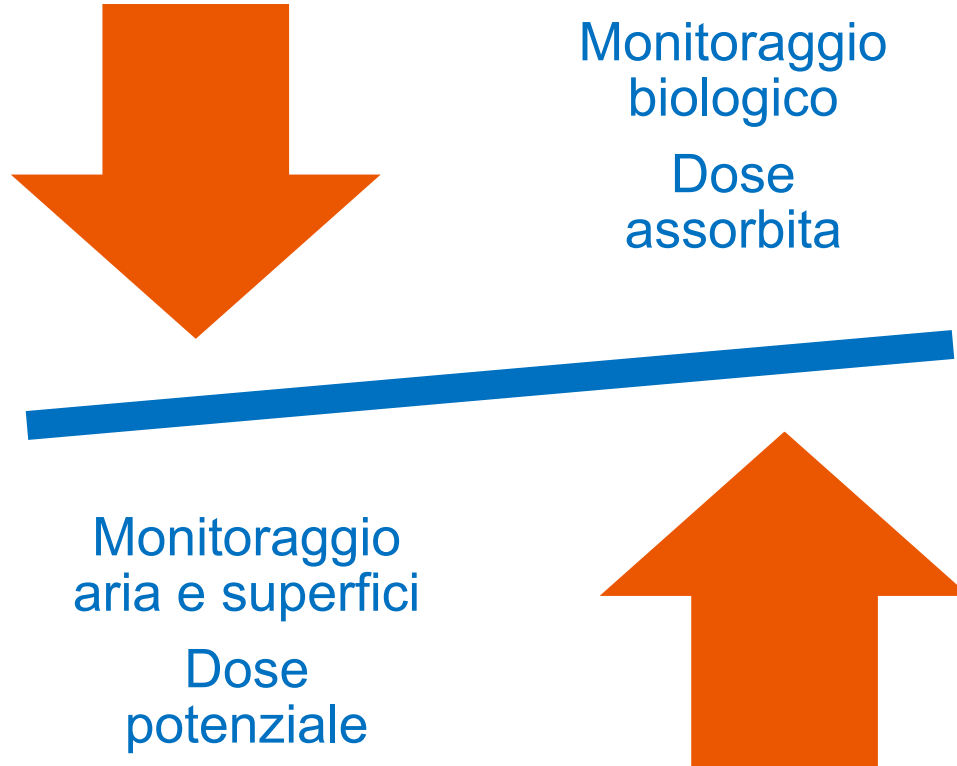


La valutazione dell'esposizione dei lavoratori a sostanze pericolose effettuata mediante misurazioni ambientali di agenti chimici presenti nel luogo di lavoro (**esposoma**) e la correlazione di questi con indicatori di dose di esposizione o di risposta/effetto misurati nei fluidi biologici (**metaboloma**), può fornire informazioni chiave per identificare indicatori precoci di rischio e prevenire lo sviluppo di malattie professionali da agenti chimici evidenziando la presenza di sintomi precoci o situazioni disfunzionali reversibili.



Altresì, gli studi di caratterizzazione della contaminazione ambientale, anche attraverso modelli di dispersione, possono fornire informazioni chiave per identificare quali metriche siano maggiormente adatte per rappresentare l'esposizione occupazionale e ambientale ad agenti di rischio chimico di attuale interesse sanitario

Laboratorio Rischio Agenti Chimici



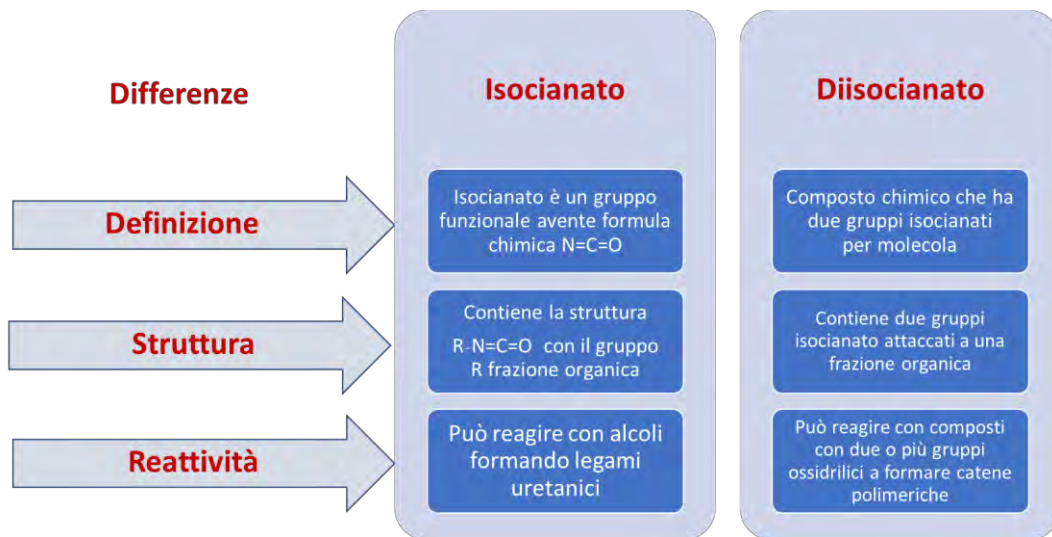
- Polveri – Gas
- Analisi real-time
- Caratterizzazione
- Potenziale tossico
- Nuovi metodi
- Modelli

- Indicatori di dose
- Indicatori di effetto/risposta
- Nuovi Biomarcatori predittivi

Diisocianati: caratteristiche chimiche

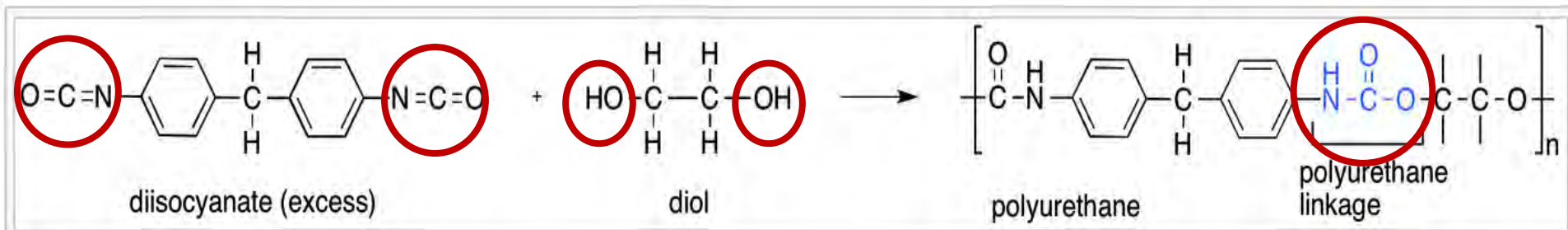
Il termine "diisocianati" designa varie sostanze chimiche raggruppate in base alle loro proprietà comuni:

composti reattivi caratterizzati da due **gruppi funzionali Isocianato**



Diisocianati: caratteristiche chimiche

Se un diisocianato viene trattato con un composto contenente due o più gruppi ossidrilici, come un diolo o un poliolo, si formano catene polimeriche: poliuretani.



COMPOSTI POLIURETANICI

- resine bicomponenti,
- adesivi,
- sigillanti,
- rivestimenti,
- schiume, vernici
- pitture

AMBITO APPLICATIVO

- carrozzerie (vernici e adesivi a base poliuretana),
- lavorazioni dell'edilizia (sigillanti, isolanti, adesivi, vernici, ... a base poliuretana)
- produzione di mobili (in particolare di imbottiti, attraverso le schiume poliuretatiche)
- Produzione di componentistica per l'automotive.

Diisocianati interessati dalla restrizione

<https://echa.europa.eu/it/substance-information/>

Un'agenzia dell'Unione europea

Accedi Italiano (it)

ECHA EUROPEAN CHEMICALS AGENCY

L'Agenzia Contatti Posti di lavoro Ricerca in pagina web dell'ECHA

LEGISLAZIONE CONSULTAZIONI INFORMAZIONI SULLE SOSTANZE CHIMICHE ASSISTENZA

ECHA > Substance Information

New Data Availability System

A new Data Availability System is being developed by ECHA. To begin with this system will take over the responsibility of making REACH registration data available, once it is ready. We expect the first version to be publicly available by the end of January 2024.

Since ECHA aims to devote our maximum effort to this new system, we can no longer maintain REACH registration data on the current Dissemination Platform. As such once the IUCLID format change begins on 19th May 2023 we will no longer update REACH registered substance factsheets. The factsheets will remain online, but will not be updated.

As a consequence, REACH registration data will likewise not be updated in Infocards, Brief Profiles, the Advanced search, or the Nanomaterials on the EU market portal. We will inform you of what you can expect in the new System, along with details of when and where to find it.

We appreciate your understanding in the meantime.

Substance Infocard See a problem or have feedback?

Diisocyanates

Regulatory process names 2 On map

Substance identity EC / List no.: - CAS no.: -

Hazard classification & labelling There is no harmonised classification and there are no notified hazards by manufacturers, importers or downstream users for this substance.

Important to know

- Some uses of this substance are restricted under Annex XVII of REACH;

Group members

This entry / group of substance has the following member substances:

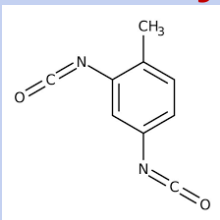
Name	EC / List no.	CAS no.	Association
2-methyl-m-phenylene diisocyanate	202-039-0	91-08-7	Official source
3,3'-dimethylbiphenyl-4,4'-diyl diisocyanate	202-112-7	91-97-4	Official source
4,4'-methylenediphenyl diisocyanate	202-966-0	101-68-8	Official source
4-methyl-m-phenylene diisocyanate	209-544-5	584-84-9	Official source
Hexamethylene diisocyanate	212-485-8	822-06-0	Official source
2,4,6-trisopropyl-m-phenylene diisocyanate	218-485-4	2162-73-4	Official source
m-tolylidene diisocyanate	247-722-4	26471-62-5	Official source
1,3-bis(1-isocyanato-1-methylethyl)benzene	220-474-4	2778-42-9	Official source
1,5-naphthylene diisocyanate	221-641-4	3173-72-6	Official source
1,3-bis(socyanatomethyl)benzene	222-852-4	3634-83-1	Official source
3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexyl isocyanate	223-861-6	4098-71-9	Official source
4,4'-methylenedicyclohexyl diisocyanate	225-863-2	5124-30-1	Official source
o-(p-isocyanatobenzyl)phenyl isocyanate	227-534-9	5873-54-1	Official source
2,2'-methylenediphenyl diisocyanate	219-799-4	2536-05-2	Official source

Almeno

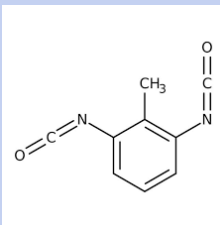
Diisocianati interessati dalla restrizione

Maggiormente in uso:

TDI
(Toluene diisocyanate)

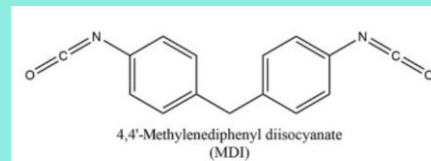


2,4 toluene diisocyanate

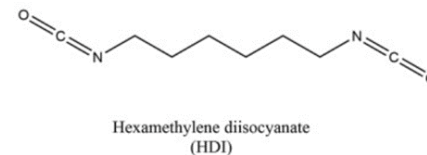


2,6 toluene diisocyanate

MDI
(Methylene diphenyl diisocyanate)



HDI
(Hexamethylene diisocyanate)



Diisocianati interessati dalla restrizione

Maggiormente in uso:

- **TDI** liquido temp ambiente, odore acuto, pungente.
T fusione = 22°C - T eb = 251°C. Tensione di vapore: 0,01 mm Hg
- **MDI** solido temp ambiente, inodore.
T fusione = 37°C - T eb = 314°C. Tensione di vapore: trascurabile
- **HDI** liquido temp ambiente, odore acuto, pungente.
T fusione = -67°C - T eb = 255°C. Tensione di vapore: 0,5 mm Hg

**Non sono volatili, ma possono originare assorbimento
per via inalatoria e attraverso la cute esposta
in processi di nebulizzazione e schiumatura o in applicazioni a caldo**

Esposizione

- I prodotti vengono spesso nebulizzati (applicazione a spruzzo)
- La presenza in aria diventa molto probabile nel caso di operazioni ad alte temperature (saldatura, macinatura, riscaldamento delle colle/schiume poliuretaniche, taglio a caldo, ecc.)



Figure 1 Now you see it

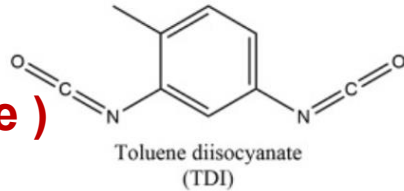


Figure 2 Now you don't



Esposizione

TDI
(Toluene
diisocyanate)



c.ca 1.000.000 addetti

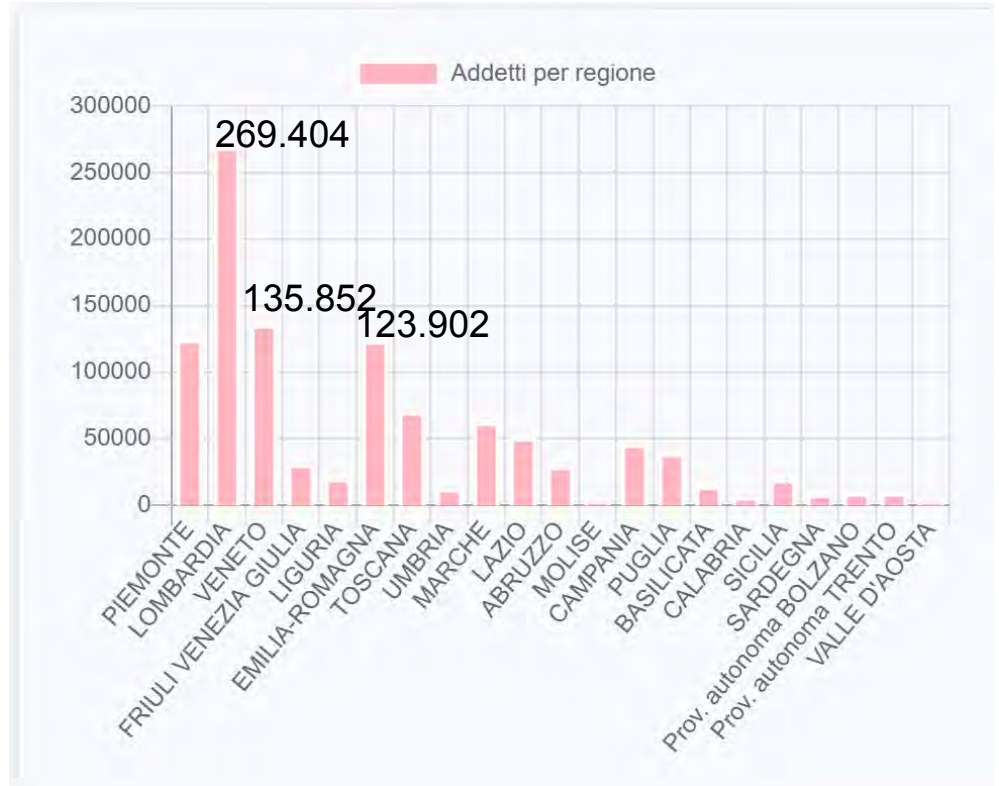
Elenco addetti associati all'agente

2,4-toluene diisocianato

2,6-toluene diisocianato

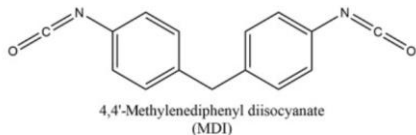
Ultimo aggiornamento: 06/12/2023

Matline: La banca dati sul rischio cancerogeno
in ambienti di lavoro.
matrice cancerogeni

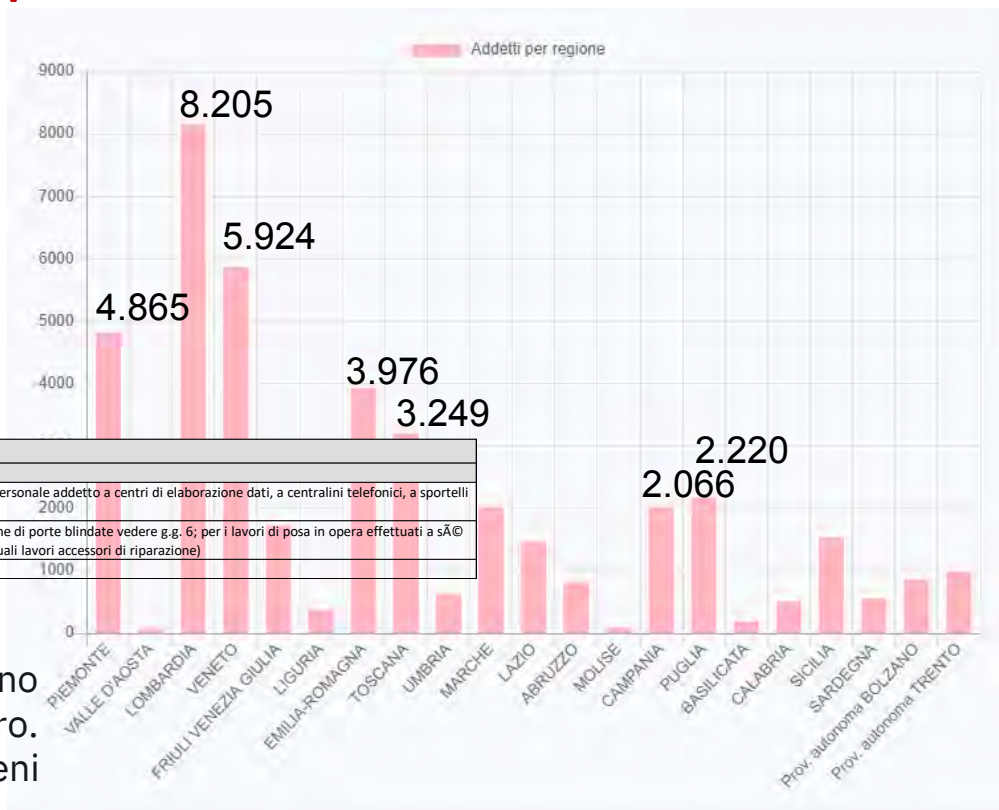


Esposizione

**MDI
(Methylene
diphenyl
diisocyanate)**



c.ca 43.000 addetti



LAVORAZIONI	
Codice INAIL	Descrizione
722	Personale che per lo svolgimento delle proprie mansioni fa uso diretto di videoterminali e macchine da ufficio; personale addetto a centri di elaborazione dati, a centralini telefonici, a sportelli informatizzati, a registratori di cassa e simili.
5213	Infissi ed affini (porte, telai, vetrine, imposte, persiane, avvolgibili, cancelli, parapetti, scale, ecc; per la costruzione di porte blindate vedere g.g. 6; per i lavori di posa in opera effettuati a sA© stanti vedere g.g. 3). Imballaggi (gabbie, pallet, casse, cassette, tamburi per cavi, ecc.); bauli. (Compresi gli eventuali lavori accessori di riparazione)
6565	Apparecchi per illuminazione in qualsiasi materiale (fari, lanterne, proiettori, fanali, fanalini e simili).

Ultimo aggiornamento: 23/11/2023

Matline: La banca dati sul rischio cancerogeno in ambienti di lavoro. matrice cancerogeni

INAIL

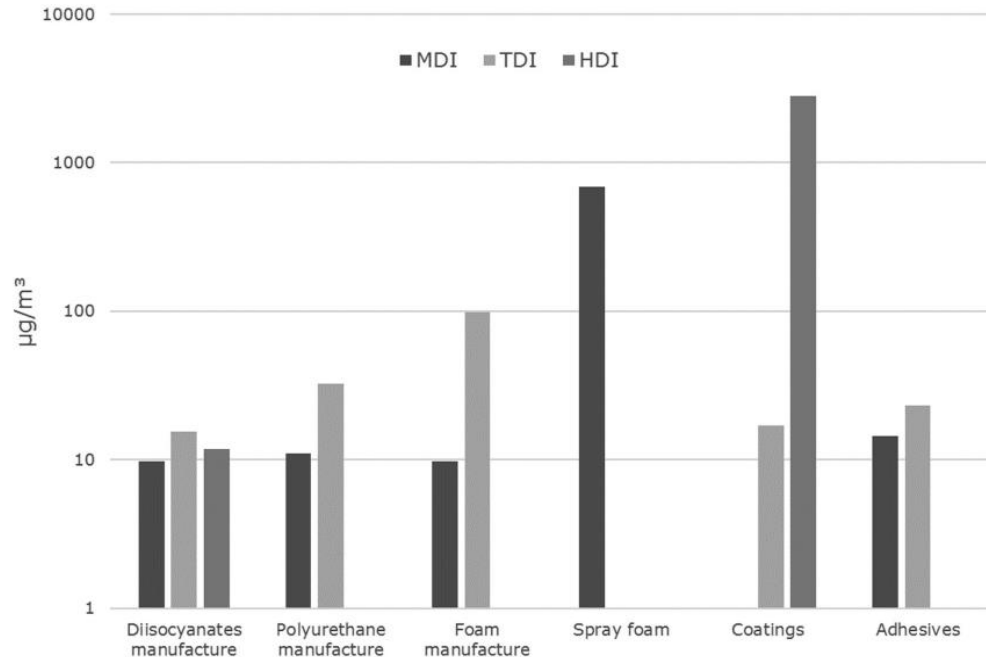
https://www.matline.dors.it/matrice/scheda_agente.php?idagente=683

Esposizione

Concentrazione inalatoria di MDI, TDI e HDI per gli usi comuni:
concentrazione riferita all'unità N=C=O ($\text{NCO } \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)

Occupational Exposure to Diisocyanates in the European Union Dag Rother* and Urs Schlüter

Annals of Work Exposures and
Health, 2021, 893–907, doi:
10.1093/annweh/wxab021



Valutazione dell'esposizione

Monitoraggio ambientale

- Dose esterna di esposizione (potenziale)

Esposizione inalatoria

- ✓ Confronto con VLEP
- ✓ Non tiene conto dei DPI

Monitoraggio biologico

- Dose interna di esposizione (assorbita)

Tutte le vie di assorbimento

- ✓ Confronto con VLB
- ✓ Tiene conto dei DPI

Valutazione dell'esposizione: VLEP

Table 9.3. Exposure Criteria for Isocyanates Created by NIOSH, ACGIH, OSHA, and UK-HSE [53,55]

Empty Cell	Exposure Criteria – Full-Shift TWAs			Exposure Criteria – Short Term or Ceiling Limits			
	µg/m ³			µg/m ³			
Empty Cell	NIOSH	ACGIH	UK-	NIOSH	ACGIH	OSHA	
	REL	TLV	HSE	REL	TLV- STEL	UK-HSE Ceiling	PEL Ceiling
Isocyanate							
TDI Toluene diisocyanate	CA-LFC1	36	None	None	140	None	140
MDI 4,4'-Methylene diphenyl diisocyanate	50	51	None	200	None	None	200
HDI 1,6-Hexamethylene diisocyanate	35	34	None	140	None	None	None
HMDI Methylene bis(4-cyclohexylisocyanate)	None	54	None	210	None	None	None
IPDI Isophorone diisocyanate	45	45	None	180	None	None	None
NDI 1,5-naphthalene diisocyanate	40	None	None	170	None	None	None
TRIG Total reactive isocyanate group	None	None	20	None	None	70	None

Valori limite al livello UE e non UE per proteggere i lavoratori dall'esposizione ai diisocianati durante il lavoro

ACGIH TLV is an 8-hour time-weighted average (TWA) exposure.

NIOSH REL is for time-weighted average (TWA) isocyanate exposures up to 10-hours per workday.

NIOSH RELs ceiling limit (CL) and **ACGIH** short-term exposure limits (**STELs**) are based on 10- and 15-minute time-weighted average (TWA) exposures.

OSHA ceiling limit (**CL**) is a concentration that should never be exceeded during a workday.

<https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/isocyanate-group>

Valutazione dell'esposizione: VLEP

Valori limite al livello UE



EN English

Search

Search

Home > Press corner > New exposure limits for lead and diisocyanates

Available languages: English

PRESS RELEASE | 13 February 2023 | Brussels

Commission acts to improve protection of workers with new exposure limits for lead and diisocyanates

Next steps

The Commission's proposal will now be discussed by the European Parliament and the Council. Once adopted, Member States will have two years to transpose the Directive into national law.

Valutazione dell'esposizione: VLEP

Valori limite al livello UE



Brussels, 9 February 2024
(OR. en)

6109/24

Interinstitutional File:
2023/0033(COD)

CODEC 268
SOC 77
EMPL 47
SAN 62
PE 13

INFORMATION NOTE

From: General Secretariat of the Council
To: Permanent Representatives Committee/Council

Subject: Proposal for a DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL amending Council Directive 98/24/EC and Directive 2004/37/EC of the European Parliament and of the Council as regards the limit values for lead and its inorganic compounds and diisocyanates
- Outcome of the European Parliament's first reading
(Strasbourg, 5 to 8 February 2024)

“For diisocyanates, a new exposure limit will prevent cases of asthma and other respiratory diseases”.

“Introducing first-ever exposure limits for diisocyanates”

Valutazione dell'esposizione: VLEP

Valori limite al livello UE

ANNEX I

Annex I to Directive 98/24/EC is replaced by the following:

'ANNEX I

LIST OF BINDING OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMIT VALUES

Name of agent	EC No (1)	CAS No (2)	Limit values						Notation	Transitional measures
			8 hours (3)			Short-term (4)				
			$\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5)	ppm (6)	fml (7)	$\mu\text{g}/\text{m}^3$ (8)	ppm (9)	fml (10)		
Diisocyanates (measured as NCO (11))			6			12			Skin (8) Dermal and respiratory sensitisation (9)	Limit value of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in relation to a reference period of 8 hours and a short-term exposure limit value of 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ shall apply until 31 December 2028.

NCO refers to isocyanate functional groups of the diisocyanate compounds.

(8) Substantial contribution to the total body burden via dermal exposure possible.

(9) The substance can cause sensitisation of the skin and of the respiratory tract.

In addition to the limit values, the Commission proposes so-called “notations”. Notations are indications added to limit values, which alert employers and workers of possible exposure via routes other than inhalation, for example, through the skin, and of the need to implement protective measures.

Valutazione dell'esposizione: VLEP

Valori limite al livello UE

NCO refers to isocyanate functional groups of the diisocyanate compounds. .

RAC propone di utilizzare l'approccio del gruppo NCO

malgrado un meccanismo comune di induzione di reazioni di ipersensibilità, non ci sono dati sufficienti per valutare le differenze nella potenza

- **VLEP: limite di esposizione professionale complessivo: $6 \mu\text{g m}^{-3}$ (NCO)**
(corrispondente alla concentrazione massima di una sostanza nell'aria che un lavoratore respira in un periodo di riferimento determinato, pari a 8 ore)
- **STEL: limite di esposizione di breve durata di $12 \mu\text{g m}^{-3}$ (NCO)**
(corrispondente a un periodo di riferimento più breve, pari a 15 minuti. Quest'ultimo si applica quando un limite di esposizione complessivo non è sufficiente a limitare adeguatamente gli effetti nocivi sulla salute di una sostanza, ad esempio in caso di esposizione breve ma ad alta intensità).

Valutazione dell'esposizione: VLEP

Valori limite al livello UE

Relazione sulla proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio recante modifica della direttiva 98/24/CE del Consiglio e della direttiva 2004/37/CE del Parlamento europeo quanto riguarda i valori limite per il piombo e i suoi composti inorganici e i diisocianati | A9-0263/2023 | Parlamento Europeo (europa.eu)

È pertanto opportuno che fino al 31 dicembre 2028 si applichi un valore transitorio di $10 \mu\text{g m}^{-3}$ NCO con un limite per esposizione di breve durata associato pari a $20 \mu\text{g m}^{-3}$ NCO

Emendamento 12

Proposta di direttiva
Considerando 13

Testo della Commissione

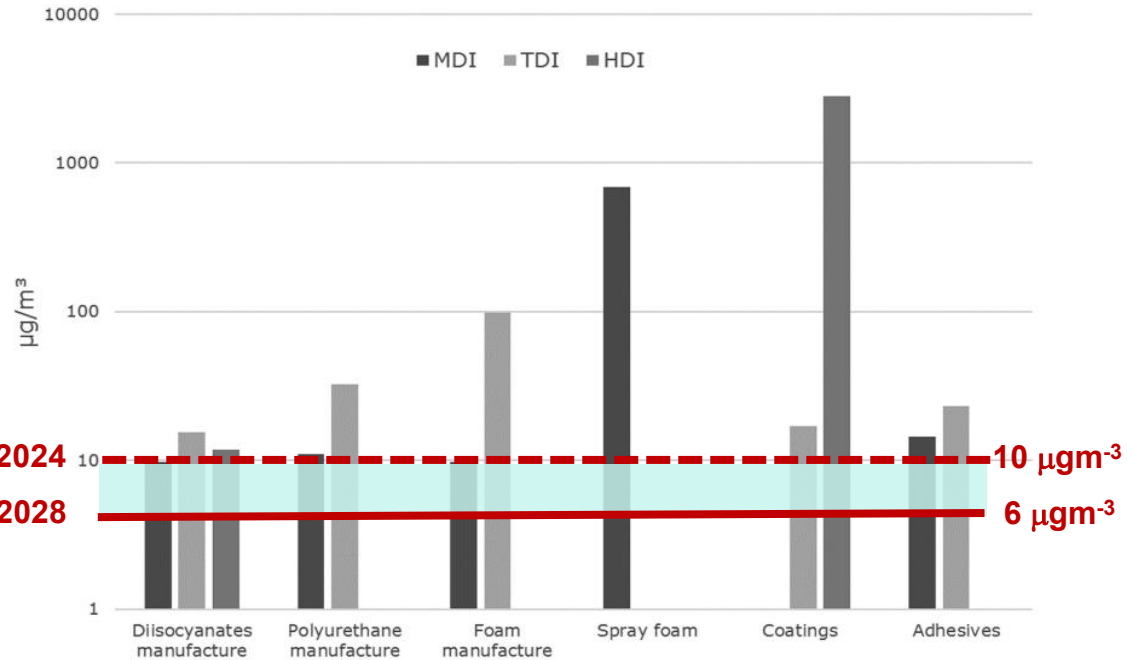
(13) Può essere difficile rispettare un limite di esposizione professionale pari a $6 \mu\text{g m}^{-3}$ per i diisocianati, con un limite per esposizione di breve durata associato pari a $12 \mu\text{g m}^{-3}$. Tale difficoltà è dovuta a problemi di fattibilità tecnica delle misurazioni e al tempo necessario per attuare misure di gestione dei rischi, in particolare nei settori a valle che comportano attività quali l'applicazione di vernici, la lavorazione del piombo metallico, la demolizione, la riparazione e la gestione dei rottami, la gestione di altri rifiuti e la bonifica del suolo. È pertanto opportuno che fino al 31 dicembre 2028 si applichi un valore transitorio di $10 \mu\text{g m}^{-3}$ con un limite per esposizione di breve durata associato pari a $20 \mu\text{g m}^{-3}$.

Emendamento

(13) Può essere difficile rispettare un limite di esposizione professionale pari a $6 \mu\text{g NCO m}^{-3}$ per i diisocianati, con un limite per esposizione di breve durata associato pari a $12 \mu\text{g NCO m}^{-3}$. Tale difficoltà è dovuta a problemi di fattibilità tecnica delle misurazioni e al tempo necessario per attuare misure di gestione dei rischi, in particolare nei settori a valle che comportano attività quali l'applicazione di vernici, la lavorazione del piombo metallico, la demolizione, la riparazione e la gestione dei rottami, la gestione di altri rifiuti e la bonifica del suolo. È pertanto opportuno che fino al 31 dicembre 2028 si applichi un valore transitorio di $10 \mu\text{g NCO m}^{-3}$ con un limite per esposizione di breve durata associato pari a $20 \mu\text{g NCO m}^{-3}$.

Valutazione dell'esposizione: VLEP

Concentrazione inalatoria di MDI, TDI e HDI per gli usi comuni:
concentrazione riferita all'unità N=C=O (NCO $\mu\text{g}/\text{m}^3$)



**“First-ever exposure limits
for diisocyanates”**

2024
2028

10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Valutazione dell'esposizione: VLB

➤ Valori Limite Biologici (BLV)

Il RAC non propone un VLB poiché non esiste una correlazione affidabile tra i biomarcatori del diisocianato e il diisocianato presente nell'aria, soprattutto a bassi livelli di esposizione (Scholten et al., 2020)

Committee for Risk Assessment

RAC

Opinion on scientific evaluation of occupational
exposure limits for

Diisocyanates

ECHA/RAC/A77-O-0000006826-64-01/F

11 June 2020

https://echa.europa.eu/documents/10162/7937606/oeel_diisocyanates_final_opinion_en.pdf/

Valutazione dell'esposizione: VLB

Biological limit values (BLVs)

Some Member States have also published biological limit values for diisocyanates compounds. The Table 9 (non-exhaustive) shows the list of biological limit values.

Table 9: Biological limit values for diisocyanates and its compounds

Country/ Organisation	Diisocyanate(s)	Biomarker	Limit value	Comments
ACGIH	TDI; 2,4 TDI; 2,6 TDI	2,4 + 2,6- urinary toluenediamine (TDA)	0.4 µg/gcreatinine	Reference value for general population (95th percentile)
ACGIH	TDI; 2,4 TDI; 2,6 TDI	2,4 + 2,6- urinary toluenediamine (TDA)	5 µg/g creatinine	BEI value Sampling end of the shift
Germany	4,4'-MDI	diaminodiphenylmethane (MDA) in urine	10 µg/l	BLW value Sampling time: end of exposure or end of shift
Germany	HDI	hexamethylenediamin (HDA) in urine	15 µg /g creatinine	BAT value
UK	HDI, MDI, TDI, IPDI	isocyanate-derived diamine	1 µmol isocyanate-derived diamine/mol creatinine	BMGV Sampling time: At the end of the period of exposure

Notes:

BEI: Biological exposure index

BLW: BLW ("Biologischer Leit-Wert") is the amount of a chemical substance or its metabolites or the deviation from the norm of biological parameters induced by the substance in exposed humans which serves as an indicator for necessary protective measures. BLWs are assigned only for hazardous materials for which the available toxicological or occupational-medical data are insufficient for the establishment of BAT

BAT: Biological tolerance value for occupational exposures

BMGV: biological monitoring guidance value

ACGIH: BEI® 2019

HDA = 15 µg/g creatinina

TDA= 5 µg/g creatinina

German BAT (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert)

HDA = 15 µg/g creatinina

German BLW (Biologischer Leit-wert)

MDA = 15 µg/g creatinina

UK BMGV (Biological monitoring guidance value)

HDA, MDA, TDA, IPDA =

1 µmol/mol creatinina

Valutazione dell'esposizione: VLB

	ACGIH: VLEP® 2019	Europe: VLEP 2028		ACGIH: BEI® 2019	Europe BEI
HDI NCO	34 μgm^{-3} 17 μgm^{-3}	- 6 μgm^{-3}	HDA	15 $\mu\text{g/g}$ creatinina	? $\mu\text{g/g}$ creatinina
TDI NCO	36 μgm^{-3} 17 μgm^{-3}	- 6 μgm^{-3}	TDA	5 $\mu\text{g/g}$ creatinina	? $\mu\text{g/g}$ creatinina

Valutazione dell'esposizione: VLB

Derived Limit Values

Committee for Risk Assessment

RAC

Opinion on scientific evaluation of occupational
exposure limits for

Diisocyanates

ECHA/RAC/A77-O-000006826-64-01/F

11 June 2020

OEL as 8-hour time weighted average (TWA) exposure:	A threshold for bronchial hyper-responsiveness or for the development of asthma, could not be observed. However, an OEL defined as an 8-hour time weighted average (TWA) exposure based on the 'NCO group' can be obtained from the exposure - excess risk relationships for hyperresponsiveness or diisocyanate asthma as derived below.	
	Excess risk over a working life period	Exposure - response relations derived from Pronk et al. (2009), and Collins et al. (2017), in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO in air
	0.1%	<0.025
	0.5%	0.027-0.040
	1%	0.055-0.070
	2%	0.12-0.19
	3%	0.22-0.33
	4%	0.40-0.48
5%	>0.67	
STEL:	A 15-minutes Short Term Exposure Limit (STEL) value which is maximally a factor 2 higher than a derived OEL based on the exposure - excess risk relation. This STEL value should not exceed $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO.	
BLV:	No BLV	
BGV:	Set at the limits of quantification (LOQs) for relevant diisocyanate metabolites (diamines) in urine	

Valutazione dell'esposizione: VGB

➤ Valori Guida Biologici (BGV)

I livelli di diammine nella popolazione generale sono generalmente inferiori al valore LOQ del metodo analitico.

Al fine di tutelare la salute dei lavoratori il RAC consiglia:

BGV = LOQ metaboliti dei diisocianati rilevanti (diammine) in urina

Raccomandazioni indicate nella Guida dell'ECHA (Appendice al capitolo R.8: Guida per preparazione di un rapporto scientifico sui limiti di esposizione sul posto di lavoro basati sulla salute, 2019): *“In assenza di esposizione di fondo, o quando l'esposizione di fondo sia trascurabile, un BGV può essere fissato al limite di quantificazione, nel qual caso il limite di rilevamento dovrebbe essere uguale a basso quanto tecnicamente e praticamente possibile”*

Monitoraggio ambientale

RAC opinions on scientific evaluations of OELs

The Committee for Risk Assessment has issued the following opinions:

ANNEX 1 TO RAC OPINION ON DIISOCYANATES

Table 15: Air monitoring methods for the most common diisocyanate monomers and for their polymeric isocyanates

Method	Suitable for	Sampler	Derivatising agent	Analytical technique	Sampling flow rate, volume, time	LOD/LOQ/range 15 l (corresponds to STEL)	LOD/LOQ/range 240 l (corresponds to 8-h OEL)
ISO 17734-1: 2013*	Gas and vapour phase isocyanates; monomers, prepolymers and oligomers	Impinger/filter or tube/filter (solvent-free sampling)	DBA	HPLC-MS/CLND	1 l/min and 30 min or 0.2 l/min and even > 8 h	LOD: 0.02 ng/m ³ for TDI and 0.6 ng/m ³ for HDI; Range: 0.001-200 000 µg/m ³ for TDI (5 l)	LOD: 0.001 ng/m ³ for TDI and 0.04 ng/m ³ for HDI
ISO 17735: 2019	Vapours and aerosols; monomers, prepolymers	Reagent impregnated filters and/or impinger samples	MAP	HPLC-UV/FL (LC-MS-MS)	1-960 l; 1 or 2 l/min	LOD: 0.7 - 1.4 µg monomer/m ³ for filters and 2.0-5.3 monomer µg/m ³ for impingers	LOD: 0.04 - 0.08 µg monomer /m ³ for filters; 0.13 - 0.3 µg monomer /m ³ for impingers
ISO 17736: 2010 **	Vapours and aerosols; monomers, prepolymers and oligomers	Double filters	MAMA	HPLC-UV/FL/DAD	1 l/min; for short-term exposure, but if only vapour form the sampling can be extended to 8 hour;	Range: 0.67 - 140 µg NCO/m ³	
ISO 16702 2007	Vapours and aerosols; Any product containing free isocyanate groups. Primarily MDI, HDI and TDI both monomers and their oligomers and polymers	Chemically treated filters or impinger/ filters	1,2-MP	LC-UV/EC/ (DAD)	0.5 min to 8 hour	LOD: 0.07 µg NCO/m ³ LOQ: 0.3 µg NCO/m ³ Range: 0.1 - 140 µg/m ³	LOD: 0.004 µg NCO/m ³ LOQ: 0.019 µg NCO/m ³

Monitoraggio ambientale

Method	Suitable for	Sampler	Derivatising agent	Analytical technique	Sampling flow rate, volume, time	LOD/LOQ/range 15 l (corresponds to STEL)	LOD/LOQ/range 240 l (corresponds to 8-h OEL)
MDHS 25/4	Vapours and aerosols; monomers and prepolymers	Glass fibre filters (vapours); impinger + glass fibre filters (aerosols)	1,2-MP	HPLC-UV/EC/ (MS/MS)	Vapours 2 l/min and 20 -900 l; Aerosols 1 l/min and 15-480 l	LOD: 0.07 µg NCO/m ³ (EC) LOQ: 0.27 µg NCO/m ³ (EC)	LOD: 0.004 µg NCO/m ³ (EC) LOQ: 0.017 µg NCO/m ³ (EC)
NIOSH 5522 (1998)	Vapours and aerosols; only for area samples; monomer (TDI, MDI HDI) and estimate oligomer; not for mixtures of different isocyanates	Impinger	Tryptamine/DMSO	HPLC-FL/EC	15-360 l; 1-2 l/min	Range: 10 – 250 µg/m ³ for TDI (50 l);	
NIOSH 5525 (2003)	Vapour, aerosols and condensation aerosols; monomeric and oligomeric isocyanates	Glass fibre filters; impinger; impinger + glass fibre filters	MAP	HPLC-UV/FL	1-500 l; 1-2 l/min	Range: 1.4 – 840 µg NCO /m ³ ; LOD: 1.1 µg/m ³ for HDI	Range: 0.1 – 52 µg NCO/m ³ ; LOD: 0.18 µg/m ³ for HDI

https://echa.europa.eu/documents/10162/7937606/oel_diisocyanates_final_annex_en.pdf

Monitoraggio ambientale

VLEP: NCO $6 \mu\text{gm}^{-3}$
STEL: NCO $12 \mu\text{gm}^{-3}$

Metodo OSHA n° 42: 1,6-HDI, 2,4-TDI e 2,6-TDI;

Metodo OSHA n° 47: aggiornato nel 2021 come OSHA 5002

specie TDI e MDI, LOQ: $1 - 3 \mu\text{gm}^{-3}$
NCO, LOQ: 0,63 e 0,87 $\mu\text{g m}^{-3}$

Norma UNI EN 689:

LOQ 1/10 del VLEP oppure di 1/5 con 5 misure.

Monitoraggio ambientale

Campionamento

Metodo OSHA n° 42: 1,6-HDI, 2,4-TDI e 2,6-TDI;

Metodo OSHA n° 47: 4,4'-MDI. aggiornato nel 2021 come OSHA 5002

Cassetta in PVC trasparente **a faccia aperta**, precaricata con filtro in fibra di vetro impregnato con 0,5 mg di 1-(2-pyridyl)piperazine)

Si consiglia di campionare 15 litri d'aria ad un flusso di 1 l/min.

In entrambi i metodi, si utilizzano filtri impregnati con 1-(2-piridil) piperazina (1-2PP) cui segue l'analisi in **HPLC-UV o HPLC-fluorimetro**. La differenza tra i due metodi è legata esclusivamente alla quantità di 1-2PP con cui vengono impregnati i filtri. Gli isocianati reagiscono con l'1-2PP per dare i corrispondenti derivati che risultano essere stabili, rendendo possibile il campionamento di queste sostanze altamente reattive.

- ✓ 2,6-bis(4-(2-piridil)-1-piperazilcarbamil) toluene per il 2,6-TDI;
- ✓ 2,4-bis(4-(2-piridil)-1-piperazilcarbamil) toluene per il 2,4-TDI;
- ✓ N,N'-(Metilen-bisfenilen)bis 4-(2-piridinil)-1-piperazino carbossiamide per il 4,4'-MDI;
- ✓ 1,6-bis(4-(2-piridil)-1-piperazilcarbamil) esano per l'1,6-HDI.

Monitoraggio ambientale

Metodo NIOSH 5525

Campionamento

NCO, (8 h-OEL)

RANGE: 1,5 – 52 $\mu\text{g m}^{-3}$

LOQ: 0,017 $\mu\text{g m}^{-3}$

NCO, (15 min-STEEL)

1,4 – 840 $\mu\text{g m}^{-3}$

LOQ: 0,27 $\mu\text{g m}^{-3}$

Per il campionamento di aerosol con diametro aerodinamico $>20 \mu\text{m}$, è opportuno utilizzare un campionatore IOM con cassetta in acciaio inossidabile o altro campionatore inalabile idoneo

Monitoraggio ambientale

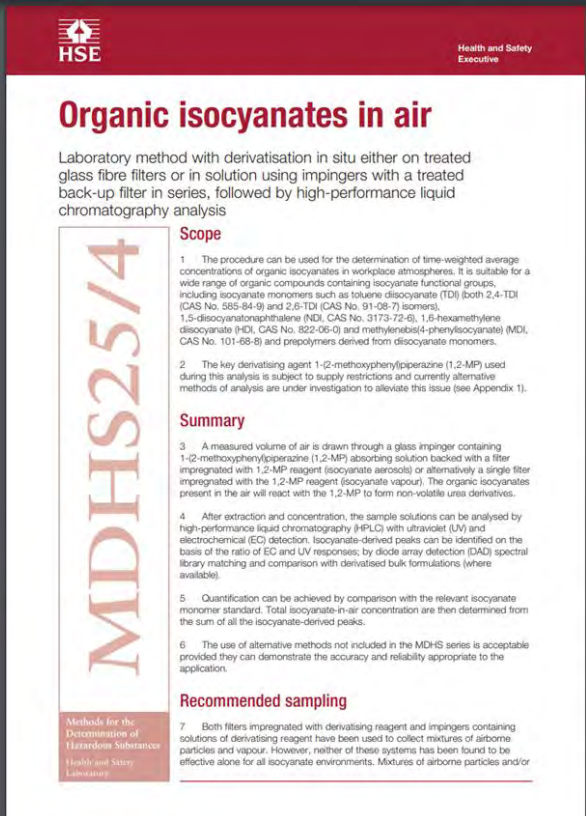
Metodo MDHS25/4

Campionamento

IOM

filtro in fibra di vetro impregnato con 1-(2-pyridyl)piperazine)
impinger

Impinger with filter in series (aerosols)
Filter samples (vapours)



HSE Health and Safety Executive

Organic isocyanates in air

Laboratory method with derivatisation in situ either on treated glass fibre filters or in solution using impingers with a treated back-up filter in series, followed by high-performance liquid chromatography analysis

Scope

- 1 The procedure can be used for the determination of time-weighted average concentrations of organic isocyanates in workplace atmospheres. It is suitable for a wide range of organic compounds containing isocyanate functional groups, including isocyanate monomers such as toluene diisocyanate (TDI) (both 2,4-TDI (CAS No. 585-84-9) and 2,6-TDI (CAS No. 91-08-7) isomers), 1,5-dicyanatolomphthalene (NDI, CAS No. 3173-72-6), 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI, CAS No. 322-05-0) and methylterbutyl(4-phenylisocyanate) (MDI, CAS No. 101-68-8) and prepolymers derived from diisocyanate monomers.
- 2 The key derivatising agent 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (1,2-MP) used during this analysis is subject to supply restrictions and currently alternative methods of analysis are under investigation to alleviate this issue (see Appendix 1).

Summary

- 3 A measured volume of air is drawn through a glass impinger containing 1-(2-methoxyphenyl)piperazine (1,2-MP) absorbing solution backed with a filter impregnated with 1,2-MP reagent (isocyanate aerosols) or alternatively a single filter impregnated with the 1,2-MP reagent (isocyanate vapour). The organic isocyanates present in the air will react with the 1,2-MP to form non-volatile urea derivatives.
- 4 After extraction and concentration, the sample solutions can be analysed by high-performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet (UV) and electrochemical (EC) detection. Isocyanate-derived peaks can be identified on the basis of the ratio of EC and UV responses, by diode array detection (DAD) spectral library matching and comparison with derivatised bulk formulations (where available).
- 5 Quantification can be achieved by comparison with the relevant isocyanate monomer standard. Total isocyanate-in-air concentration are then determined from the sum of all the isocyanate-derived peaks.
- 6 The use of alternative methods not included in the MDHS series is acceptable provided they can demonstrate the accuracy and reliability appropriate to the application.

Recommended sampling

- 7 Both filters impregnated with derivatising reagent and impingers containing solutions of derivatising reagent have been used to collect mixtures of airborne particles and vapour. However, neither of these systems has been found to be effective alone for all isocyanate environments. Mixtures of airborne particles and/or

Methods for the Determination of Hazardous Substances
Health and Safety Laboratory

Monitoraggio biologico

➤ Diammine in urina o nel plasma

- Toluene diamine
- **TDA**

TDI

- Hexamethylene diamine
- **HDA**

HDI

- Methylene diamine
- **MDA**

MDI

- **NON specifiche**
Possono derivare da esposizione ad altri composti.
- **NON** è chiaro se misurano l'esposizione alla sola forma **monomera**

Scholten et al, Annals of Work Exposures and Health, 2020, 64, No. 6, 569–585. doi: 10.1093/annweh/wxaa038().

Monitoraggio biologico

➤ Diammine in urina o nel plasma

- Toluene diamine
- **TDA**

TDI

- Hexamethylene diamine
- **HDA**

HDI

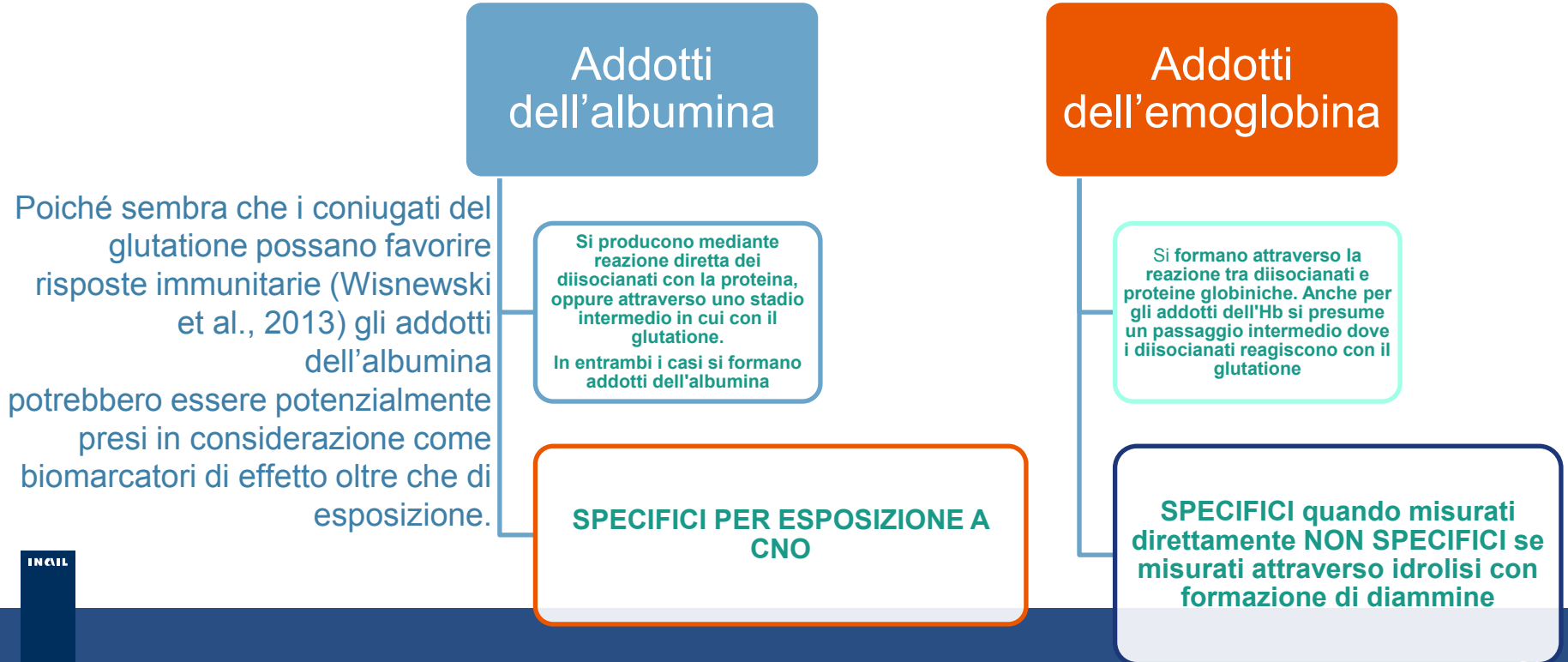
- Methylene diamine
- **MDA**

MDI

➤ **Emivita di eliminazione** in urina relativamente breve (**2-5 ore**): raccolta alla fine dell'esposizione (cioè fine del turno di lavoro)

Monitoraggio biologico

➤ Addotti delle proteine in urina o plasma



Monitoraggio biologico

➤ Addotti delle proteine in urina o plasma

MDI o acetil-MDI che reagiscono con la lisina residui (MDI-Lys e AcMDI-Lys).

Addotti dell'albumina

Hanno un'emivita di 20–25 giorni, potrebbero essere quindi utilizzati per la determinazione di esposizione a medio termine ai diisocianati

Addotti dell'emoglobina

L'Hb ha un'emivita di 120 giorni e i suoi addotti riflettono quindi un'esposizione a lungo termine a diisocianati

Monitoraggio biologico

HBM4EU

Scholten et al, Annals of Work Exposures and Health, 2020, 64, No. 6, 569–585.

doi:10.1093/annweh/wxaa038().

- **Correlazione tra i dati di monitoraggio dell'aria e le concentrazioni del biomarcatore.** Per le diammine urinarie viene ipotizzato che la diversa cinetica di escrezione dei diversi diisocianati, l'uso di DPI, le differenze interindividuali nella tossicocinetica e nel contributo dell'assorbimento cutaneo di diisocianati, rendono difficile tale correlazione.

Monitoraggio biologico

HBM4EU

Scholten et al, Annals of Work Exposures and Health, 2020, 64, No. 6, 569–585.

doi:10.1093/annweh/wx
aa038().

- Per gli altri diisocianati, dati di letteratura sono molto poveri
- Pochi dati che correlano gli addotti dei diisocianati con i livelli aerodispersi



**Monitoraggio
ambientale**

**Monitoraggio
biologico**

**I composti sono
altamente reattivi e
alcuni metodi sono
meno sensibili a questo
aspetto**

**Variabilità delle
modalità di
esposizione nelle
diverse lavorazioni**

**I metodi di
campionamento non
sono "omogenei" per
quanto riguarda la
frazione dimensionale
dell'aerosol**

**Incertezze sulla
determinazione delle
diammine per i
diisocianati assorbiti
attraverso la pelle**

Monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione: *a challenging perspective*

[Int J Environ Res Public Health](#), 2022 Jul; 19(14): 8811.

PMCID: PMC9319997

Published online 2022 Jul 20. doi: [10.3390/ijerph19148811](https://doi.org/10.3390/ijerph19148811)

PMID: [35886663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35886663/)

HBM4EU Diisocyanates Study—Research Protocol for a Collaborative European Human Biological Monitoring Study on Occupational Exposure

[Kate Jones](#),^{1,*} [Karen S. Galea](#),² [Bernice Scholten](#),³ [Marika Loikala](#),⁴ [Simo P. Porras](#),⁴ [Radia Bousoumah](#),⁵ [Sophie Ndaw](#),⁵ [Elizabeth Leese](#),¹ [Henriqueta Louro](#),^{6,7} [Maria João Silva](#),^{6,7} [Susana Viegas](#),^{8,9} [Lode Godderis](#),^{10,11} [Jelle Verdonck](#),¹⁰ [Katrien Poels](#),¹⁰ [Thomas Goen](#),¹² [Radu-Corneliu Duca](#),^{10,13} [Tiina Santonen](#),⁴ and HBM4EU Diisocyanates Study Team[†]

Anna Molter, Academic Editor

[Author information](#) • [Article notes](#) • [Copyright and License information](#) • [PMC Disclaimer](#)

Sperimentare in Italia un sistema armonizzato per il monitoraggio ambientale e biologico?