

Earth, Environmental and Life  
Sciences

Utrechtseweg 48  
3704 HE Zeist  
Postbus 360  
3700 AJ Zeist

www.tno.nl

T +31 88 866 60 00  
F +31 88 866 87 28  
infodesk@tno.nl

TNO-rapport

TNO2013 R10642 | Eindrapport

**Evaluatie van gezondheidsrisico's voor  
bewoners, op basis van resultaten van  
metingen in woningen waar SPF-  
vloerisolatie is aangebracht  
VERTROUWELIJK**

Datum 31 mei 2013

Auteur(s)



Aantal pagina's 50 (incl. bijlagen)

Aantal bijlagen

Opdrachtgever

Nuon Isolatie BV  
thans United Energy Works Isolatie BV  
Postbus 210  
9640 AE VEENDAM

Projectnummer 051.02876

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vernenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, foto-kopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor opdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belang-hebbers is toegestaan.

© 2013 TNO

# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Toepassing SPF en metingen .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Hazard assessment .....</b>	<b>6</b>
3.1	Isocyanaten .....	6
3.2	2-dimethylaminoethanol .....	23
3.3	Benzyldimethylamine.....	25
3.4	Cyclohexyldimethylamine .....	28
3.5	1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (HFC227) .....	30
3.6	1,1,1,3,3 –pentafluorbutaan (HFC365).....	34
3.7	Overige componenten in de receptuur .....	34
<b>4</b>	<b>Metingen .....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>Risicobeoordeling .....</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>Conclusies.....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>Ondertekening .....</b>	<b>45</b>
<b>8</b>	<b>Referenties .....</b>	<b>46</b>

# 1 Inleiding

Nuon Isolatie B.V. (hierna te noemen NUON) is gespecialiseerd in het aanbrengen van spouwmuurisolatie, dakisolatie en vloerisolatie. Voor het aanbrengen van vloerisolatie in kruipruimten maakt NUON gebruik van Spray Polyurethaan Foam (SPF).

Bewoners hebben gezondheidsklachten gemeld aan NUON. Zij relateren deze gezondheidsklachten aan de gevolgen van het aanbrengen van vloerisolatie door NUON. Daarom heeft NUON aan TNO gevraagd om onderzoek uit te voeren naar de heersende luchtkwaliteit van de betreffende woningen. Hiertoe heeft TNO in de desbetreffende woningen metingen verricht die een beeld geven van de luchtkwaliteit op het moment van het onderzoek. De verrichte metingen zijn toegespitst op die chemische stoffen die vrij kunnen komen tijdens en na uitharden van de SPF en/of voorkomen in de receptuur van de SPF. Het gaat daarbij om bepaalde isocyanaten, katalysatoren en blaasmiddelen en/of degradatie- of reactieproducten daarvan. De metingen in de desbetreffende woningen zijn verricht enkele weken tot maanden na het aanbrengen van de SPF vloerisolatie. De rapportages van deze metingen zijn separaat aan deze evaluatie verschenen. Een overzicht van de resultaten van de metingen is opgenomen in Annex I.

Naar aanleiding van deze metingen heeft NUON aan TNO gevraagd om een evaluatie uit te voeren naar de gezondheidsrisico's voor de bewoners van de desbetreffende woningen, op basis van relevante chemische stoffen in de receptuur van de SPF en de meetresultaten verkregen bij de metingen door TNO.

De huidige rapportage omvat een overzicht van de toxiciteitsprofielen (de hazard) van de gemeten stoffen en, waar relevant, stoffen aanwezig in de receptuur van de SPF. Op basis van toxicologische gegevens uit publiekelijk beschikbare informatiebronnen, eventueel beschikbare gezondheidskundige limietwaarden voor de werkplek, alsmede informatie op vertrouwelijke basis beschikbaar gesteld door de betrokken industrie voor één blaasmiddel, is op basis van de beschikbare gegevens voor elke stof een gezondheidskundige limietwaarde voor de algemene bevolking afgeleid. Een risicobeoordeling is verricht op basis van de beschikbare meetgegevens welke, rekening gehouden met worst case aannames, zijn vergeleken met de afgeleide limietwaarden.

Opgemerkt wordt dat deze rapportage een evaluatie bevat van de meetgegevens voor alle woningen. Separaat aan deze rapportage zullen nog aparte evaluaties per woning worden opgesteld.

## 2 Toepassing SPF en metingen

Voor het isoleren van vloeren wordt door NUON gebruik gemaakt van spray polyurethaan foam (SPF). Het SPF wordt gevormd na mengen van de twee basis componenten Nestaan Iso 30 en Nestaan Poly SD382/28.

De toepassing van SPF vindt plaats door de twee componenten Nestaan Iso 30, op basis van methyleenbis(fenyl)diisocyaanaat (MDI), en Nestaan Poly SD382/28, op basis van polyol (meervoudige alcoholen), vanuit afzonderlijke vaten via een mengmachine in een zekere verhouding te mengen bij verwarming tot 40 - 60 °C. Vervolgens wordt het verkregen mengsel via een spuitpistool opgespoten tegen de onderkant van de vloer in de kruipruimte.

Tijdens het opspuiten polymeriseert het mengsel van MDI en polyol tot Polyurethaan foam (PUR). Voor het versnellen van deze polymerisatie reactie worden katalysatoren gebruikt die zijn toegevoegd als additief aan het polyol. In het proces van polymerisatie worden blaasmiddelen toegevoegd met als doel om de vulling van de vloerisolatie te vormen.

De binnenlucht van de kruipruimte en woonkamer, en in een enkel geval de slaapkamer van woningen, zijn door TNO bemonsterd en onderzocht op de aanwezigheid van de volgende chemische stoffen:

- Methyleenbis(fenyl)diisocyaanaat (MDI) (Hoofdcomponent)
- Methyl isocyaanaat, (thermisch degradatieproduct van MDI)
- Isocyaanzuur, (thermisch degradatieproduct van MDI)
- Ethyl isocyaanaat, (thermisch degradatieproduct van MDI)
- Propyl isocyaanaat, (thermisch degradatieproduct van MDI)
- Fenyl isocyaanaat, (thermisch degradatieproduct van MDI)
- 2-dimethylaminoethanol (katalysator)
- Benzyldimethylamine (katalysator)
- Cyclohexyldimethylamine (katalysator)
- 2,2'-iminodiethanol (katalysator)
- 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (blaasmiddel)
- 1,1,1,3,3 -pentafluorbutaan (blaasmiddel)

In het kader van de onderhavige evaluatie is voor de stoffen die in de woonkamer zijn gemeten, het toxiciteitsprofiel (hazard) bepaald op basis van openbare literatuur en databases waaronder Pubmed, Toxnet, HSDB, EINECS, CCRIS, RTECS en andere bronnen. Waar mogelijk zijn ook evaluaties meegenomen van betrouwbare kennisinstellingen en/of overheden waaronder van de European Chemicals Agency (ECHA). Tevens is informatie op vertrouwelijke basis beschikbaar gesteld door de betrokken industrie. Binnen de evaluatie worden achtereenvolgens eventueel bestaande (relevante) limietwaarden, evaluaties van instanties, openbare literatuur, en indien geen of onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, read-across met structuurverwante stoffen in de evaluatie betrokken.

De receptuur van de Nestaan Iso 30 en de Nestaan Poly SD382/28, die op vertrouwelijke titel aan TNO ter beschikking is gesteld door de leverancier, omvat een aantal stoffen die niet meegenomen zijn in de metingen in de woonkamer. Op basis van de op vertrouwelijke titel beschikbaar gestelde receptuur zijn de

afzonderlijke componenten beoordeeld op onder andere vluchtigheid en percentage in de receptuur, om daarmee de kans op aanwezigheid in de lucht van de woning na toepassing van SPF voor vloerisolatie in te schatten. Indien op basis van de ter beschikking gestelde gegevens wordt voorzien dat significante blootstelling in de woning mogelijk wordt geacht, zijn deze stoffen meegenomen in de risicobeoordeling (zie hoofdstuk 3.7).

De katalysator 2,2'-iminodiethanol is in geen van de woningen gemeten en is derhalve ook niet verder meegenomen in de evaluatie.

### 3 Hazard assessment

In de onderstaande hazard profielen zijn de toxiciteitsgegevens zoals gevonden in openbare literatuur en/of databases weergegeven. Gelet op de blootstelling via de lucht, in de huidige casus, is in beginsel gefocust op gegevens na inhalatoire blootstelling, maar indien relevant zijn ook gegevens via andere blootstellingsroutes meegewogen. Op basis van deze gegevens is een limietwaarde afgeleid voor de algemene bevolking door TNO, volgens wetenschappelijk geaccepteerde methoden. Bij blootstelling onder deze limietwaarde worden geen gezondheidsrisico's voor de algemene bevolking verwacht bij een 24 uren continu blootstelling. Indien voor een stof toxiciteitsgegevens beschikbaar waren via de ECHA, zijn deze bij voorkeur gebruikt. Dit aangezien deze dossiers pas recentelijk zijn opgesteld en tevens data op basis van vertrouwelijke onderzoeksrapporten bevatten welke in de openbare literatuur niet te vinden zijn.

Voor geen van de stoffen welke in dit rapport beoordeeld zijn, is voor Nederland een gezondheidkundige advieswaarde voor het binnenmilieu bekend. Voor veel van de stoffen zijn limietwaarden voor de werknemer bekend. Voor deze limietwaarden is het niet altijd te achterhalen of dit een gezondheidkundige of een haalbaarheid gerelateerde waarde is. Daarnaast dienen in de huidige casus limietwaarden voor de algemene bevolking afgeleid te worden. Derhalve is ervoor gekozen om per stof een overzicht van de beschikbare limietwaarden voor de arbeidsplek te vermelden zonder deze eventueel te gebruiken als limietwaarde voor de algemene bevolking.

In dit rapport zijn door TNO limietwaarden op een zo uniform mogelijke wijze berekend. Deze limietwaarden hoeven niet als zodanig overeen te komen met limietwaarden die door de industrie zijn bepaald, zoals bijvoorbeeld in het geval van Derived No-Effect Levels (DNELs) die aanwezig zijn in dossiers beschikbaar via de ECHA dissemination tool. Opgemerkt wordt dat voor de door de industrie gerapporteerde DNELs via de ECHA dissemination tool de achtergrond informatie ontbreekt waarop de DNELs zijn gebaseerd. Hierdoor was het voor TNO onvoldoende duidelijk in hoeverre deze DNELs valide zijn voor gebruik binnen de huidige casus.

#### 3.1 Isocyanaten

Voor alle isocyanaten (uitgedrukt als –NCO), zijn de volgende internationale limietwaarden voor de arbeidsplek bekend. Een overzicht daarvan is weergegeven in de onderstaande tabel (bron: Gestis).

	Limit value - Eight hours		Limit value - Short term	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>
Australia		0,02		0,07
Switzerland	0,005	0,02	0,005	0,02
United Kingdom		0,02		0,07

### 3.1.1 *Methyleenbis(fenyl)diisocyanaat (MDI)*

Voor MDI is een groot aantal internationale limietwaarden voor de arbeidsplek bekend. Een overzicht daarvan is weergegeven in de onderstaande tabel (bron: Gestis).

	Limit value - Eight hours		Limit value - Short term	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>
Australia	(1)			
Austria	0,005	0,05	0,01	0,1
Belgium	0,005	0,052		
Canada - Ontario	0,005		0,02 (1)	
Canada - Québec	0,005	0,051		
Denmark	0,005	0,05	0,01	0,1
European Union				
France	0,01	0,1	0,02	0,2
Germany (AGS)		0,05		0,05 (1) 0,1 (2)
Germany (DFG)		0,05 inhalable aerosol		0,05 inhalable aerosol (1)(2)
Hungary		0,05		0,05
Poland		0,05		0,2 (1)
Singapore	0,005	0,051		
South Korea	0,005	0,055		
Spain	0,005	0,052		
Sweden	0,002	0,03	0,005 (1)	0,05 (1)
USA - NIOSH	0,005	0,05	0,02 (1)	0,2 (1)
USA - OSHA			0,02	0,2
	Remarks			
Australia	(1) see isocyanates, all			
Canada - Ontario	(1) ceiling limit value			
Germany (AGS)	(1) 15 minutes average value (2) Ceiling limit value			
Germany (DFG)	(1) STV 15 minutes average value (2) A momentary value of 0,1 mg/m <sup>3</sup> should not be exceeded.			
Poland	(1) Ceiling value			
Spain	sensitizing			
Sweden	(1) Ceiling limit value			
USA - NIOSH	(1) ceiling limit value (10 min)			

De US-Environmental Protection Agency (EPA) heeft een respiratoire referentieconcentratie van 0,6 µg/m<sup>3</sup> afgeleid uit een chronische inhalatie- en

carcinogeniteitsstudie (IRIS-database). Deze referentieconcentratie is afgeleid van een benchmark (BMC10) concentratie op basis van hyperplasie van het olfactorisch epitheel in de neus en toepassing van een veiligheidsfactor van 100. Aangezien het hierbij gaat om een lokaal effect is, volgens de huidige richtlijnen door de ECHA, een veiligheidsfactor van 100 niet gebruikelijk. Daarnaast is de studie waarop de referentieconcentratie is afgeleid door de EPA, meegenomen in het ECHA dossier. Derhalve is, mede gelet op de consistentie binnen de afleiding van limietwaarden, besloten om de limietwaarde, in het kader van de huidige evaluatie, zelf af te leiden en deze te gebruiken voor de risicobeoordeling.

In de literatuur zijn diverse evaluaties van MDI terug te vinden. De meest recente evaluatie van MDI is ingediend bij de European Chemical Agency (ECHA) en is binnen de huidige evaluatie gebruikt als uitgangspunt. Een exacte datering van de evaluatie is niet opgenomen in de gegevens van de ECHA database, maar de meest recente informatie stamt uit 2012. MDI is, op basis van gegevens aangeleverd door de industrie in het kader van de REACH regelgeving, als volgt geclassificeerd<sup>1</sup>:

- *Acute toxicity - oral conclusive but not sufficient for classification*
- *Acute toxicity - dermal conclusive but not sufficient for classification*
- *Acute toxicity - inhalation Acute Tox. 4 (H332: Harmful if inhaled).*
- *Skin corrosion / irritation Skin Irrit. 2 (H315: Causes skin irritation).*
- *Serious eye damage / eye irritation Eye Irrit. 2 (H319: Causes serious eye irritation).*
- *Respiratory sensitization Resp. Sens. 1 (H334: May cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled).*
- *Skin sensitization Skin Sens. 1 (H317: May cause an allergic skin reaction).*
- *Aspiration hazard inconclusive*
- *Reproductive toxicity conclusive but not sufficient for classification*
- *Effects via lactation conclusive but not sufficient for classification*
- *Germ cell mutagenicity conclusive but not sufficient for classification*
- *Carcinogenicity Carc. 2 (H351: Suspected of causing cancer).*
- *Specific target organ toxicity - single STOT Single Exp. 3 (H335: May cause respiratory irritation).*
- *Affected organs: respiratory system*
- *Specific target organ toxicity - repeated STOT Rep. Exp. 2 (H373: May cause damage to organs through prolonged or repeated exposure).*

Op basis van deze classificatie is MDI schadelijk bij inademing, irriterend voor huid, ogen en ademhalingswegen, sensibiliserend via de huid en ademhalingswegen, en verdacht kankerverwekkend. Een genmutatietest in bacteriën en een *in vivo* micronucleustest via inhalatoire en via intraperitoneale blootstelling laten geen genotoxiciteit zien. In via de huid blootgestelde ratten is een zeer zwakke neiging tot de vorming van DNA-adducten gevonden. Gelet op de beschikbare genotoxiciteit informatie is het mechanisme van inductie van kanker waarschijnlijk via een niet-genotoxisch werkingsmechanisme.

---

<sup>1</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249\\_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html) (datum: 9 jan 2013)



In een carcinogeniteitsstudie (ECHA<sup>2</sup>) zijn ratten blootgesteld aan concentraties MDI in de lucht van 0; 0,23; 0,70 en 2,05 mg/m<sup>3</sup> gedurende 2 jaar, 17 uur per dag, 5 dagen per week. Een 'No Observed Adverse Effect Concentration' (NOAEC) van 0,70 mg/m<sup>3</sup> werd vastgesteld voor carcinogeniteit als eindpunt. Alleen in de longen werd een MDI gerelateerde toename in neoplastische effecten gevonden in de hoogste doseringsgroep. Voor algemene toxiciteit werd een 'Lowest Observed Adverse Effect Concentration' (LOAEC) van 0,23 mg/m<sup>3</sup> vastgesteld. Gevonden effecten bij deze concentratie zijn macrofagen met partikels, interstitiële en peribronchiale fibrose en mononucleaire-celinfiltratie. Deze effecten laten een dosis-responseeffect zien. Uit deze studie blijkt dat de luchtwegen de doelorganen zijn.

De indieners van het ECHA-dossier hebben een studie met herhaalde blootstelling, uitgevoerd met p-MDI dat 44-50% aan MDI bevat, gemarkeerd als sleutelstudie. De studie omvat een inhalatoire blootstelling gedurende 2 jaar, 6 uur per dag en 5 dagen per week aan nominaal 0; 0,2; 1,0 en 6,0 mg/m<sup>3</sup> MDI. De NOAEC is in deze studie vastgesteld op 0,2 mg/m<sup>3</sup>. Er zijn alleen effecten gevonden op de luchtwegen.

Op basis van de beschikbare informatie zijn in het ECHA-dossier voor de algemene populatie 'Derived No Effect Levels' (DNELs) afgeleid voor inhalatoire blootstelling aan MDI van 0,025 en 0,05 mg/m<sup>3</sup> voor respectievelijk systemische en lokale effecten na acute of kortdurende blootstelling en van 0,025 en 0,025 mg/m<sup>3</sup> voor respectievelijk systemische en lokale effecten na langdurige blootstelling. Voor personen die met MDI beroepsmatig worden blootgesteld zijn DNELs voor inhalatoire blootstelling afgeleid van 0,1 en 0,05 mg/m<sup>3</sup> voor zowel systemische en lokale effecten voor respectievelijk acute en chronische blootstelling. Dermale DNELs zijn afgeleid voor werkers en de algemene populatie, maar kunnen niet worden herleid tot concentraties in de lucht. In het dossier wordt echter niet vermeld hoe de vermelde limietwaarden zijn afgeleid. Op basis van additionele informatie beschikbaar gesteld door de industrie blijkt dat de inhalatoire DNEL voor de werker is bepaald op basis van het uitblijven van nieuwe gevallen van MDI gerelateerde astma zoals geëvalueerd in 2008 in het kader van het vaststellen van een MAK waarde voor zowel MDI als p-MDI (MAK, 2008). Het merendeel van de onderliggende gegevens met betrekking tot astma gerelateerde blootstelling in deze MAK evaluatie is echter uit de periode 1990-2000. Voor MDI is recente informatie hierover echter niet gevonden.

De MAK commissie geeft in zijn evaluatie van 2008 aan dat MDI en p-MDI een gelijke mate van isocyaan groepen en sterke overeenkomsten in het biologische effect van beide stoffen hebben, en heeft daarop voor zowel MDI als p-MDI een MAK waarde van 0,05 mg/m<sup>3</sup> afgeleid. Derhalve is een correctie factor in het geval van studies met mengsels van MDI en p-MDI, ten behoeve van het afleiden van een limietwaarde voor MDI, niet noodzakelijk.

---

<sup>2</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-9d21374a-f772-459b-9be8-a5869e5a0f55\\_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-9d21374a-f772-459b-9be8-a5869e5a0f55](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-9d21374a-f772-459b-9be8-a5869e5a0f55_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-9d21374a-f772-459b-9be8-a5869e5a0f55) (datum: 9 jan 2013)

Voor de algemene populatie is de DNEL voor de werker genomen met een additionele correctiefactor van 2, resulterend in een inhalatoire DNEL voor de algemene populatie van 0,025 mg/m<sup>3</sup>.

Onderstaand wordt op basis van de sleutelstudie een chronische inhalatoire DNEL afgeleid voor de algemene bevolking.

In de sleutelstudie, en ook in de overige studies, zijn alleen lokale effecten waargenomen op de luchtwegen. Daarom wordt alleen een lokale DNEL afgeleid, aangezien dit het kritische effect is, afgezien van de sensibiliserende effecten (zie hierna onder sensibiliserende effecten).

In onderstaande tabel wordt de afleiding van de limietwaarde weergegeven.

			<b>Veiligheids factor</b>
NOAEC MDI/p-MDI	200	µg/m <sup>3</sup>	--
expo/dag	6	h/d	1 <sup>1</sup>
expo/week	5	d/w	1 <sup>1</sup>
Interspecies			1 <sup>1</sup>
Intraspecies			10
<b>Limietwaarde</b>	<b>20</b>	<b>µg/m<sup>3</sup></b>	

<sup>1</sup> Aangezien het een lokaal, concentratie gebonden effect betreft, worden hier geen extrapolatiefactoren toegepast.

De berekende limietwaarde voor de algemene bevolking ligt zoals verwacht onder de limietwaarde voor de arbeidsplek.

### **Epidemiologische gegevens:**

Onder de gegevens die beoordeeld zijn in het ECHA-dossier bevinden zich ook epidemiologische studies. Bij 578 personen die werkten in een MDI fabriek tussen 1989 en 2008, kon geen verhoging van chromosoomaberraties worden aangetoond. Binnen dezelfde populatie zijn ook 78 personen die blootgesteld zijn geweest aan MDI beoordeeld op de aanwezigheid van 'Sister Chromatid Exchanges' (SCE). Een beperkte verhoging van SCE is gevonden waarvan de biologische relevantie, in relatie tot de vorming van irreversibele afwijkingen in het DNA dat kan leiden tot tumoren, niet kon worden bepaald. In de rapportage is niet vermeld welke celtypen zijn beoordeeld op de aanwezigheid van chromosoom aberraties en/of SCE (ECHA<sup>3</sup>). Deze epidemiologische gegevens bevestigen de afwezigheid van een genotoxische potentie van MDI in de uitgevoerde toxiciteitsstudies.

<sup>3</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-95bf40cf-5d63-499b-b06f-4b1add83f812\\_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-95bf40cf-5d63-499b-b06f-4b1add83f812](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-95bf40cf-5d63-499b-b06f-4b1add83f812_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-95bf40cf-5d63-499b-b06f-4b1add83f812) (datum: 9 jan 2013)

In het ECHA-dossier (ECHA<sup>4</sup>) is geen verband gevonden tussen blootstelling aan diisocyanaten van Britse arbeiders die met MDI hebben gewerkt, en risico's op longkanker of niet-kwaadaardige ziekten van de ademhalingswegen.

**Sensibiliserende effecten:**

In het ECHA-dossier betreffende sensibilisatie voor de mens wordt voor dit eindpunt read across met andere diisocyanaten gebruikt. Diisocyanaten worden in verband gebracht met (beroeps)astma via immunologische (IgE en IgG gemedieerd) en niet-immunologische mechanismen. Bij een 8 uur per dag blootstelling onder de 5 ppb is de incidentie voor beroepsastma minder dan 1%, terwijl het merendeel van de beroepsastma blootstelling voorkomt boven de 20 ppb blootstelling (ECHA<sup>5</sup>). Een vroege identificatie van diisocyanaat gerelateerde astma bij werknemers en het voorkomen van verdere blootstelling daaraan, beperken de rest effecten van diisocyanaat geïnduceerde astma (ECHA<sup>6</sup>).

Op basis van de structuurverwantschap tussen (di)isocyanaten en de beschikbare hazard gegevens is sensibilisatie, met astma als gevolg van blootstelling aan MDI, het meest kritische effect. Aangezien de verschillende (di-)isocyanaten, voor zover gegevens over sensibilisatie beschikbaar zijn, sensibiliserende eigenschappen hebben wordt read across voor het eindpunt sensibilisatie voor de groep van (di-)isocyanaten mogelijk geacht. Daarnaast blijken veel epidemiologische gegevens beschikbaar te zijn waarbij combinaties van (di-)isocyanaten zijn beschreven. Derhalve is gekozen om voor dit kritische eindpunt een aparte evaluatie uit te voeren waarbij blootstelling aan de groep van (di-)isocyanaten in samenhang beschouwd wordt in relatie tot sensibilisatie en kans op astmatische klachten (zie paragraaf 3.1.7).

Opgemerkt wordt dat betreffende de sensibilisatie via de huid, in een evaluatie van de European Chemical Bureau (ECB) (EU-RAR, 2005) wordt aangegeven dat MDI een sterk allergeen is (hoog potent sensibiliserend) gebaseerd op het aantal positieve reacties in een dierstudie, maar dat de aard van de reacties in het algemeen zwak is (kans op b.v. anafylactische shock is gering). Tevens wordt opgemerkt dat huidcontact met MDI een mogelijke oorzaak is van (beroepsmatige) respiratoire allergeniciteit, waarbij in dierstudies is aangetoond dat respiratoire sensibilisatie kan worden geïnduceerd via huidcontact met MDI. Tevens wordt vermeld dat kruis reactiviteit met TDI en andere isocyanaten is gevonden bij MDI gesensibiliseerde muizen. Een betrouwbare blootstelling-responsrelatie of drempelwaarde kon door de ECB echter niet worden bepaald voor sensibilisatie. De gezondheidsrisico's als gevolg van sensibilisatie worden behandeld in paragraaf 3.1.7.

---

<sup>4</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-fbc5ef60-df21-4058-aba8-66555e8a981d\\_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-fbc5ef60-df21-4058-aba8-66555e8a981d](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-fbc5ef60-df21-4058-aba8-66555e8a981d_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-fbc5ef60-df21-4058-aba8-66555e8a981d) (datum: 9 jan 2013)

<sup>5</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-0072f751-92c9-4029-bf57-d3f3085de430\\_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-0072f751-92c9-4029-bf57-d3f3085de430](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-0072f751-92c9-4029-bf57-d3f3085de430_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-0072f751-92c9-4029-bf57-d3f3085de430) (datum: 9 jan 2013)

<sup>6</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-78fc5f11-e851-4004-b246-f511a1896c51\\_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-78fc5f11-e851-4004-b246-f511a1896c51](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-78fc5f11-e851-4004-b246-f511a1896c51_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-78fc5f11-e851-4004-b246-f511a1896c51) (datum: 9 jan 2013)

### 3.1.2 Methyl isocyanaat

Voor methyl isocyanaat (MIC) is een groot aantal internationale limiet waarden voor de arbeidsplek bekend. Een overzicht daarvan is weergegeven in de onderstaande tabel (bron: Gestis).

	Limit value - Eight hours		Limit value - Short term	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>
Australia	(1)			
Austria	0,01	0,024	0,01	0,024
Belgium			0,02	
Canada - Québec	0,02	0,047		
Denmark	0,01	0,03	0,01	0,03
European Union			<b>0,02 (1)</b>	
France				<b>0,02</b>
Germany (AGS)	0,01	0,024	0,01 (1)	0,024 (1)
Germany (DFG)	0,01	0,024	0,01	0,024
Hungary		0,024		0,024
Italy				0,02
Latvia		0,05		
Poland		0,03		0,047
Singapore	0,02	0,047		
South Korea	0,02	0,05		
Spain	0,02	0,047		
Sweden	0,01	0,024	0,02 (1)	0,047 (1)
The Netherlands				0,05
USA - NIOSH	0,02	0,05		
USA - OSHA	0,02	0,05		
	Remarks			
Australia	(1) see isocyanates, all			
European Union	Bold-type: Indicative Occupational Exposure Limit Values [2,3] and Limit Values for Occupational Exposure [4] (1) 15 minutes average value			
France	Bold type: Restrictive statutory limit values This value will come into force as of the date of publication of the Council-of-State decree in January 2012			
Germany (AGS)	(1) 15 minutes average value			
Germany (DFG)	STV 15 minutes average value			
Italy	skin			
Spain	skin			
Sweden	(1) Ceiling limit value, refers to a 5 minutes period			

Methyl isocyanate (MIC) is binnen de EU geclassificeerd als (EINECS<sup>7</sup>):

*R11 : Highly flammable*

*R24/25 : Toxic in contact with skin and if swallowed (- T)*

*R26 : Very toxic by inhalation (T+)*

*R37/38 : Irritating to respiratory system and skin*

*R41 : Risk of serious damage to eyes*

*R42/43 : May cause sensitization by inhalation and skin contact (Xi)*

*R63 : Possible risk of harm to the unborn child (Repr. Cat. 3)*

De 'Scientific Committee on Occupational Exposure Limits' (SCOEL, 2006) heeft MIC in 2006 geëvalueerd voor het afleiden van limietwaarden voor de werkplek. Een samenvatting van relevante informatie met betrekking tot de hazard van MIC is onderstaand weergegeven.

MIC is geclassificeerd als zeer toxisch na inhalatoire blootstelling. De gepubliceerde 50% lethale concentratie (LC50) is 171 ppm in ratten bij korte (15 minuten) blootstelling en 5,4 ppm in cavia's bij een langere enkelvoudige (6 uur) blootstelling.

Bij inhalatoire blootstelling is irritatie van de luchtwegen het meest gerapporteerde effect in dierstudies. Irritatie van ogen en slijmvliezen bij de mens worden gemeld bij blootstelling gedurende 1-2 minuten aan concentraties van 0,5 ppm en hoger. Longschade werd gevonden 4 tot 6 maanden na een enkelvoudige 2-uursblootstelling aan 3 en 10 ppm MIC. Bij deze blootstellingsniveaus werden ook in andere studies ernstige effecten aan de ademhalingswegen geconstateerd. Naast lokale effecten werden ook systemische effecten gerapporteerd, waaronder hyperglycemie, metabole acidosis en nierfalen. Slechts een klein aantal studies waarbij herhaalde blootstelling heeft plaatsgevonden is beschreven, waarbij moet worden opgemerkt dat dit allemaal subacute testen zijn (maximaal 8 dagen blootstelling). Bij 8 dagen blootstelling van ratten gedurende 6 uur per dag, onderbroken door een 2-daagse rustperiode, zijn bij 0,15 en 0,6 ppm geen effecten gevonden op de luchtwegen, lichaamsgewicht of hemoglobineconcentratie in het bloed. Er werden geen significante effecten in weefsels anders dan de longen gevonden. De LOAEL was 3,1 ppm. De blootstelling van 0,6 ppm wordt gebruikt als uitgangspunt voor de risicobeoordeling van MIC.

Genotoxische effecten werden gevonden in *in vitro* studies waarbij zowel puntmutaties, chromosoomaberraties en polyploidie is gevonden. Onder studies gepubliceerd door de National Toxicology Program (NTP) komt ook een positieve indicator test van chromosoombeschadigingen (SCE test) in proefdieren voor, maar een *in vivo* micronucleustest is negatief. Verder is de *in vivo* dominant lethaaltest, die puntmutaties en kleine deleties in de chromosomen kan detecteren, negatief. Op basis van deze gegevens kan worden geconcludeerd dat MIC *in vivo* bij eukaryoten waarschijnlijk niet genotoxisch is.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies met MIC bekend. Gelet op structuur-activiteit correlaties wordt de carcinogene potentie van MIC door de SCOEL als laag ingeschat. Gezien deze inschatting en het niet-genotoxische karakter van MIC *in vivo*, kan worden uitgegaan van een drempelwaardebenadering.

---

<sup>7</sup> European Chemical Substances Information System: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Verschillende testen lijken te wijzen op voortplantingseffecten als gevolg van MIC-blootstelling via inhalatie, hoewel de effecten mogelijk ook secundair kunnen zijn als gevolg van toxiciteit bij het moederdier. Uit een evaluatie van de Bhopal ramp, waarbij MIC in hoge concentraties is vrijgekomen, blijkt dat moeders die zijn blootgesteld aan MIC een hoger aantal miskramen hebben gehad.

Volgens de SCOEL zijn er geen overtuigende gegevens dat MIC sensibiliserend is via respiratoire of huidblootstelling. Astma als gevolg van MIC blootstelling is niet gerapporteerd.

De beschikbare gegevens waren voor de SCOEL onvoldoende om een gezondheidslimietwaarde af te leiden voor langdurige blootstelling. De SCOEL heeft een korte termijn blootstellingsniveau (STEL) van 0,02 ppm vastgesteld welke ruim onder de irritatiegrens ligt zoals gevonden is in dierstudies.

Bovenstaande informatie zoals beschreven door de SCOEL, komt overeen met de informatie zoals gevonden in de Hazardous Substances DataBase (HSDB<sup>8</sup>) voor MIC. Een additionele zoekactie in publieke literatuur via Pubmed (search: 624-83-9 and (subchronic or chronic)), leverde geen relevante informatie op.

Voor afleiding van een lokale limietwaarde voor langdurige blootstelling van de algemene populatie wordt uitgegaan van de meest gevoelige beschikbare studies met de langste blootstellingsduur. Dit is een ademhalingsstudie met een subacute blootstelling aan MIC en een NOAEC van 0,6 ppm. In de tabel hieronder wordt de afleiding weergegeven.

			<b>Veiligheids factor</b>
NOAEC	0,6	ppm	--
expo/dag	6	h/d	1 <sup>1</sup>
expo/week	5,6	d/w	1 <sup>1</sup>
subacuut --> chron.			12 <sup>2</sup>
interspecies			1 <sup>1</sup>
intraspecies			10
<b>Limietwaarde</b>	<b>0,005</b>	<b>ppm (12 µg/m<sup>3</sup>)</b>	

<sup>1</sup> Aangezien het een lokaal, concentratie gebonden effect betreft, worden hier geen extrapolatiefactoren toegepast.

<sup>2</sup> Aangezien de studieduur slechts 10 dagen is i.p.v. de gebruikelijke 28 voor een subacute studie wordt een extra factor 2 gehanteerd bovenop de standaardfactor 6 voor deze extrapolatie.

Deze afgeleide limietwaarde van 12 µg/m<sup>3</sup> ligt een factor 2 onder de laagste internationaal gehanteerde 8-uurs limietwaarde voor de arbeidsplek. Opgemerkt wordt dat binnen de EU MIC met R42/43, 'kan overgevoeligheid veroorzaken bij inademing en bij contact met de huid', is geclassificeerd. De afgeleide limietwaarde dekt echter niet de mogelijke effecten als gevolg van sensibilisatie door MIC

<sup>8</sup> <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

blootstelling. Eventuele gezondheidsrisico's als gevolg van sensibilisatie worden behandeld in paragraaf 3.1.7.

Opgemerkt wordt dat MIC onder meer als gevolg van tabaksrook in de atmosfeer terecht kan komen (SCOEL, 2006)

### 3.1.3 *Isocyaanzuur*

Voor isocyaanzuur zijn limietwaarden voor de werkplek bekend (Gestis). Zweden heeft een limietwaarde voor de werkplek van 0,018 mg/m<sup>3</sup> als 8 uur tijd gewogen gemiddelde en 0,02 mg/m<sup>3</sup> als kortdurende piek grenswaarde. Er is geen informatie mbt classificatie en labelen beschikbaar in de European INventory of Existing Commercial chemical Substances database (EINECS<sup>7</sup>).

In de publiek toegankelijke literatuur kon voor isocyaanzuur alleen een evaluatie door de Engelse Health and Safety Executive (HSE) worden gevonden. Een literatuursearch in Toxline (inclusief pubmed records) op alleen het CAS nummer gaf 324 publicaties. Een verfijning van de zoekstring in pubmed (75-13-8 and (sensibili\* or genotox\* or mutagen\* or inhala\* or respirator\*)) leverde 25 publicaties op. Geen van deze publicaties bevatte relevante gegevens van de hazard van isocyaanzuur.

De HSE heeft een assessment uitgevoerd betreffende de potentie van isocyaanzuur en andere monoisocyanaten in relatie tot inductie van respiratoire irritatie en sensibilisatie (HSE, 2008). Isocyaanzuur wordt gezien als stof die luchtweg irritatie kan veroorzaken en potentieel sensibiliserend is, onder meer als gevolg van de biologische reactiviteit middels interactie met verschillende moleculen inclusief eiwitten en aminozuren. Echter een directe relatie met sensibilisatie of astmatische aandoeningen heeft de HSE niet kunnen leggen.

In afwezigheid van toxiciteitsgegevens van isocyaanzuur wordt read across met andere isocyanaten voorgesteld. Aangezien voor ethyl isocyanaat en fenyl isocyanaat, welke als structuurverwant met isocyaanzuur worden beschouwd, een relatie met sensibilisatie is beschreven, wordt ervan uitgegaan dat isocyaanzuur in potentie sensibiliserende eigenschappen heeft.

Van de mono isocyanaten is er voor methyl isocyanaat en fenyl isocyanaat een limietwaarde berekend van respectievelijk 12 en 14 µg/m<sup>3</sup>. Aangezien deze limietwaarden van dezelfde orde grootte zijn en deze stoffen een sterke structuurverwantschap hebben met isocyaanzuur, wordt voor isocyaanzuur de laagste limietwaarde van 12 µg/m<sup>3</sup> als limietwaarde gezien voor algemene toxicologische effecten in de huidige risicobeoordeling. Eventuele gezondheidsrisico's als gevolg van sensibilisatie worden behandeld in paragraaf 3.1.7.

Opgemerkt wordt dat isocyaanzuur ondermeer als gevolg van tabaksrook en verbranding van kolen en hout in de atmosfeer terecht kan komen (Roberts, 2011).



#### 3.1.4 *Ethyl isocyanaat*

Voor ethyl isocyanaat zijn geen limietwaarden voor de werkplek bekend (Gestis), tevens is geen informatie m.b.t. classificatie en labelen beschikbaar in de European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances database (EINECS<sup>7</sup>).

In de publiek toegankelijke literatuur konden geen evaluaties door overheden van ethyl isocyanaat worden gevonden. Een literatuursearch in Toxline (inclusief Pubmed records) op alleen het CAS nummer gaf 25 publicaties waarvan 1 publicatie relevant is voor het toxiciteitsprofiel van ethyl isocyanaat, namelijk die van de EPA.

In deze rapportage werd ethyl isocyanaat bestempeld als sensibiliserend in cavia's en in de mens<sup>9</sup>, echter de onderliggende gegevens waren niet beschikbaar.

In de Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) wordt melding gemaakt van een 'lowest published lethal concentration' van 240 mg/m<sup>3</sup>/6 uur in de rat. In de Hazardous Substance DataBase (HSDB) wordt voor ethyl isocyanaat verwezen naar algemene effecten van isocyanaten. In afwezigheid van toxiciteitsgegevens voor ethyl isocyanaat wordt read across met andere isocyanaten voorgesteld. De toxiciteit van chemische stoffen hangt nauw samen met hun chemische structuur. Daarom mag verwacht worden dat chemisch nauw verwante stoffen een vergelijkbare toxiciteit bezitten. Binnen de groep van isocyanaten met een gezondheidskundige limietwaarde, is ethyl isocyanaat het meest verwant met methyl isocyanaat, waarvan het slechts één –CH<sub>2</sub>-groep verschilt. Derhalve wordt voor de hazard van ethyl isocyanaat verwezen naar het toxiciteitsprofiel van methyl isocyanaat.

Van de mono isocyanaten is er voor methyl isocyanaat en fenyl isocyanaat een limietwaarde berekend van respectievelijk 12 en 14 µg/m<sup>3</sup>. Aangezien deze limietwaarden van dezelfde orde grootte zijn en deze stoffen een sterke structuurverwantschap hebben met ethyl isocyanaat, wordt voor ethyl isocyanaat de laagste limietwaarde van 12 µg/m<sup>3</sup> als limietwaarde gezien voor algemene toxicologische effecten in de huidige risicobeoordeling. De gezondheidsrisico's als gevolg van sensibilisatie worden behandeld in paragraaf 3.1.7.

#### 3.1.5 *Propyl isocyanaat*

Voor propyl isocyanaat zijn geen limietwaarden voor de werkplek bekend (Gestis). Tevens is geen informatie m.b.t. classificatie en labelen beschikbaar in de European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances database (EINECS<sup>7</sup>).

In de publiek toegankelijke literatuur konden geen evaluaties door overheden van propyl isocyanaat worden gevonden. Een literatuursearch in Toxline (inclusief pubmed records) op alleen het CAS nummer gaf 13 publicaties welke niet relevant zijn voor het toxiciteitsprofiel van propyl isocyanaat.

In afwezigheid van toxiciteitsgegevens van propyl isocyanaat wordt read across met andere isocyanaten voorgesteld. Aangezien voor ethyl isocyanaat, fenyl isocyanaat

<sup>9</sup> <http://www.ntis.gov/search/product.aspx?ABBR=OTS0530113>



en methyl isocyanaat een relatie met sensibilisatie is beschreven wordt ervan uitgegaan dat ook propyl isocyanaat sensibiliserende eigenschappen heeft. Van de mono isocyanaten is er voor methyl isocyanaat en fenyl isocyanaat een limietwaarde berekend van respectievelijk 12 en 14  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Aangezien deze limietwaarden van dezelfde orde grootte zijn en deze stoffen een sterke structuurverwantschap hebben met propyl isocyanaat, wordt voor propyl isocyanaat de laagste limietwaarde van 12  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  als limietwaarde gezien voor algemene toxicologische effecten in de huidige risicobeoordeling. De gezondheidsrisico's als gevolg van sensibilisatie worden behandeld in paragraaf 3.1.7.

### 3.1.6 *Fenyl isocyanaat*

Voor fenyl isocyanaat zijn limietwaarden voor de werkplek bekend (Gestis). Oostenrijk, Duitsland en Spanje hebben limietwaarden voor de werkplek van 0,05  $\text{mg}/\text{m}^3$ , zowel als 8 uur tijd gewogen gemiddelde en, op Spanje na, als 15-minuten-piekblootstelling. Zweden heeft een limietwaarde voor de werkplek van 0,02  $\text{mg}/\text{m}^3$  als 8-uurs tijd gewogen gemiddelde en 0,05  $\text{mg}/\text{m}^3$  als 15-minuuts piekblootstelling.

Er is geen informatie m.b.t. classificatie en labelen beschikbaar in de European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances database (EINECS<sup>7</sup>).

In de publiek toegankelijke literatuur konden geen evaluaties door overheden van fenyl isocyanaat worden gevonden. Een literatuursearch in Toxline (inclusief pubmed records) op alleen het CAS nummer gaf 167 publicaties welke voor een deel relevante toxiciteitsinformatie bleken te bevatten die tevens in de HSDB en IUCLID zijn opgenomen (zie onderstaand).

In een overzicht van hazardgegevens in HSDB, is gerapporteerd dat fenyl isocyanaat een lage dermale toxiciteit en hoge inhalatoire toxiciteit heeft, ernstige huid- en oogirritatie kan geven en sensibiliserend is, maar geen mutagene of embryotoxische eigenschappen heeft. Fenyl isocyanaat heeft een hogere potentie als sensibiliserende stof dan MDI in de 'mouse ear swelling test' en induceert sensibilisatie via zowel een cellulaire als humorale immuunrespons.

De informatie aanwezig in HSDB wordt bevestigd door de studies vermeld in de IUCLID gegevens beschikbaar voor fenyl isocyanaat. Naast deze gegevens is er in de IUCLID nog een 4-wekenstudie met herhaalde blootstelling via inhalatie opgenomen, uitgevoerd in de rat voor 6 uur per dag en 5 dagen per week. De NOAEC in deze studie is vastgesteld op 0,00083  $\text{mg}/\text{l}$ , equivalent met 0,83  $\text{mg}/\text{m}^3$ . De kritische effecten zijn voor een groot deel gerelateerd aan (lokale) effecten op de ademhalingswegen.

Uitgaande van een subacute inhalatoire blootstelling aan fenyl isocyanaat, een NOAEC van 0,83 mg/m<sup>3</sup>, kan de volgende afleiding worden weergegeven.

			<b>Veiligheids factor</b>
NOAEC	830	µg/m <sup>3</sup>	--
expo/dag	6	h/d	1 <sup>1</sup>
expo/week	5	d/w	1 <sup>1</sup>
subacuut --> chron.			6
interspecies			1 <sup>1</sup>
intraspecies			10
<b>Limietwaarde</b>	<b>14</b>	<b>µg/m<sup>3</sup></b>	

<sup>1</sup> Aangezien het een lokaal, concentratie gebonden effect betreft, worden hier geen extrapolatiefactoren toegepast.

De berekende limietwaarde voor de algemene bevolking ligt zoals verwacht onder de limietwaarde voor de arbeidsplek. Deze limietwaarde dekt echter niet de mogelijk allergene effecten als gevolg van sensibilisatie door fenyl isocyanaat blootstelling. De gezondheidsrisico's als gevolg van sensibilisatie worden behandeld in paragraaf 3.1.7.

### 3.1.7 *Isocyanaat sensibilisatie bij de mens*

Uit de hazardinformatie van isocyanaten blijkt dat isocyanaten een potentie tot sensibilisatie hebben via zowel de huid als de luchtwegen. Blootstelling aan diisocyanaten is wereldwijd een oorzaak van werk gerelateerde astma. Deze klachten kunnen worden veroorzaakt door een IgE of IgG gemedieerde immunologische respons (allergie) of via een niet immunologisch werkingsmechanisme. Daarnaast is kruisreactiviteit met andere isocyanaten beschreven in proefdier en de mens (EU-RAR, 2005).

De huidige consensus is dat sensibilisatie zou kunnen optreden bij blootstelling aan niveaus boven de thans geldende limietwaarden voor de werkplek. Eenmaal gesensibiliseerd voor isocyanaten, kunnen ook bij een blootstelling die aanmerkelijk lager is dan de limietwaarden voor de werkplek, luchtweg klachten optreden. Als gevolg hiervan is sensibilisatie door isocyanaten met astmatische symptomen na herhaalde blootstelling, het kritische effect.

Om meer duidelijkheid te krijgen over blootstellingsniveaus die mogelijk tot effecten kunnen leiden bij gesensibiliseerde personen, is een literatuursearch uitgevoerd voor isocyanaten. In verband met de mogelijke kruisreactiviteit is de literatuursearch niet beperkt tot de gemeten isocyanaten in de betreffende woningen. Op basis van de literatuursearch wordt getracht inzicht te krijgen in blootstellingsniveaus aan isocyanaten bij isocyanaat gesensibiliseerde personen.

Opgemerkt wordt dat de beschikbare literatuur omtrent isocyanaten en astmatische klachten zeer omvangrijk is. Onderstaand is derhalve een overzicht gegeven van de

belangrijkste aspecten met onderbouwing, waarmee is getracht een consistent beeld te geven van de beschikbare literatuur.

Voor isocyaanzuur en MIC zijn er geen overtuigende experimentele gegevens die wijzen op sensibilisatie via respiratoire of huidblootstelling. Tevens zijn geen gevallen beschreven van incidentie van astma als gevolg van isocyaanzuur of MIC blootstelling als gevolg van werker blootstelling, waarbij wordt opgemerkt dat het zich niet voordoen van dergelijke gevallen het resultaat kan zijn van een beperkte blootstelling op de werkplek aan deze stoffen of het niet aanwezig zijn van deze stoffen. Er zijn wel indicaties voor de aanwezigheid van antilichamen tegen mono isocyanaten (waaronder MIC) in TDI blootgestelde werknemers, hetgeen een indicatie kan zijn voor immuun reactiviteit van mono isocyanaten (HSE, 2008; Svensson-Elfsmark, 2009).

Betreffende MDI, geclassificeerd als sensibiliserend via huid en luchtwegen, is relatief weinig informatie beschikbaar betreffende sensibilisatie in de mens in de openbare literatuur, hoewel in de evaluatie van de MAK commissie (MAK, 2008) een duidelijke relatie tussen MDI blootstelling van werknemers en astma via een allergische alveolitis wordt gelegd. Aangezien MDI een sterke structuurverwantschap heeft met de diisocyanaten HDI en TDI, wordt informatie van deze stoffen gebruikt als read across informatie voor de sensibiliserende effecten van MDI in de mens.

#### 3.1.7.1 *Sensibilisatie mechanisme*

Klinische symptomen van chemisch geïnduceerde astma, waaronder als gevolg van blootstelling aan isocyanaten, openbaren zich over het algemeen pas na weken of maanden (Fisseler, 2011). Eenmaal gesensibiliseerd kan blootstelling aan zeer geringe hoeveelheden isocyaanaat al voldoende zijn om astmatische reacties te geven. Gevoeligheid voor isocyaanaat geïnduceerde astma zou gerelateerd kunnen zijn aan genetisch polymorfisme, waarbij opgemerkt moet worden dat het onderliggende mechanisme onduidelijk is. (Fisseler, 2011).

Blootstelling-respons relaties voor respiratoire symptomen en specifieke sensibilisatie als gevolg van werk en niet werk gerelateerde blootstelling aan HDI is beschreven door Pronk (2007). Specifieke IgG antilichamen lijken de primaire marker voor blootstelling aan hexamethyleen diisocyaanaat (HDI).

Bij gesensibiliseerde personen kunnen zowel acute, vertraagde, duale als atypische reacties worden verwacht als gevolg van herhaalde blootstelling aan toluen diisocyaanaat (TDI) (Ott, 2003 en Wisnewski, 2006). De acute reactie wordt toegeschreven aan spiercontracties van de luchtwegen en oedeem van de slijmvliezen in de luchtwegen, waarbij late reacties worden toegeschreven aan accumulatie van ontstekingscellen en slijmvorming in de longblaasjes, in beide gevallen leidend tot een verminderde longfunctie.

In een studie met Brown Norway ratten (Pauluhn, 2011), wordt bevestigd dat voor MDI een astmatische respons een (concentratie \* tijd) relatie geldt. Opgemerkt wordt dat hogere concentraties via inhalatie gedurende korte blootstellingstijd een hogere potentie voor sensibilisatie lijkt te hebben dan verwacht mag worden op basis van de (concentratie \* tijd) relatie.

### 3.1.7.2 *Sensibilisatie inductie*

Blootstelling aan TDI bij concentraties onder de 5 ppb (gedurende 8 uur blootstelling) geeft bij minder dan 1 procent van beroepsmatig blootgestelde personen astmatische klachten. De meerderheid aan TDI gerelateerde astma is afkomstig als gevolg van een kortdurende blootstelling aan TDI welke ruim boven de 20 ppb komt (Ott, 2002; ECHA<sup>10</sup>), terwijl bij niet gesensibiliseerde personen een 15 minuten blootstelling tot aan 20 ppb TDI geen nadelige gevolgen voor de gezondheid wordt voorzien (Ott, 2003). In een recent onderzoek, binnen productiefaciliteiten in de Verenigde Staten waar TDI wordt gebruikt, naar de incidentie van astma onder werkers in 'flexible polyurethane foam slabstock plants' is de incidentie van astma als gevolg van blootstelling aan TDI over een periode van 24 jaar beschreven. De laatste update over een periode van 4 jaar, geeft een totaal van 11 gevallen (ca. 1% van de populatie) van een zelf gerapporteerde astma als gevolg van werkblootstelling. Zes gevallen (0,6 %) werden via een medische diagnose bevestigd. De gemeten gemiddelde concentratie TDI in de lucht, voor zover gerapporteerd, was tussen de 0.045 en 12 ppb, waarvan in 11 van de 17 faciliteiten deze gemiddelde waarde onder de 2.8 ppb lag (Ludeka, 2013). Hoewel het aantal gevallen van astma op de werkplek, 2% over een periode van 24 jaar, als laag wordt omschreven, mag een dergelijke incidentie voor de algemene bevolking als substantieel worden beschouwd.

Diverse gevallen worden beschreven van niet beroepsmatige blootstelling aan TDI, waarin een enkelvoudige (onbekende) hoge blootstelling aan TDI tot inductie van sensibilisatie leidt gevolgd door astmatische symptomen (Ott, 2003). In een sensibilisatie studie in de muis werd zowel inductie van sensibilisatie aan TDI vastgesteld na een 6 weeks blootstelling aan 20 ppb (4 uur/dag, 5 dagen/week), als na een enkelvoudige 2 uren blootstelling aan 500 ppb TDI, via een provocatie met 20 ppb TDI gedurende 1 uur, 14 dagen na laatste blootstelling (Matheson, 2005). De respons verschilde tussen beide groepen met als belangrijkste verschil de afwezigheid, in de 500 ppb groep, van verhoogde serum IgE, eosinofilie in de long of verhoogde expressie van T<sub>H</sub> cytokines. In beide groepen werd wel een verhoging van TDI-specifieke IgG antilichamen gevonden.

Tsuang (2012) beschreef een geval van een PUR toepassing op basis van MDI in een woning, waarbij de twee bewoners 4 uur na toepassing weer waren teruggekeerd in hun woning. Er werd gerapporteerd dat er in de woning nog een sterke geur heerste die bijna direct voor gezondheidsklachten zorgde (hoesten, duizeligheid, hoofdpijn, tranende ogen, etc). Voor beide personen werd later op basis van een positieve methacholine challenge test een diagnose van isocyanaat geïnduceerde astma gesteld. Concentraties waaraan de personen blootgesteld kunnen zijn geweest worden niet vermeld, alsook de condities waarin de PUR is aangebracht (ventilatie etc.).

### 3.1.7.3 *Provocatie*

Wisnewski (2006) geeft aan dat in veel gevallen de klinische verschijnselen van isocyanaat gerelateerde astma overeenkomen met die van allergische astma omdat een klein deel van blootgestelde personen astma ontwikkelt, er een latentietijd is

<sup>10</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-0072f751-92c9-4029-bf57-d3f3085de430\\_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-0072f751-92c9-4029-bf57-d3f3085de430](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249/AGGR-0072f751-92c9-4029-bf57-d3f3085de430_DISS-9d94ab4c-6eff-47bf-e044-00144f67d249.html#AGGR-0072f751-92c9-4029-bf57-d3f3085de430) (datum: 9 jan 2013)

tussen blootstelling en de ontwikkeling van astma, en dat blootstelling van gesensibiliseerde personen aan lage niveaus van de sensibiliserende component tot astmatische symptomen kunnen leiden. In relatie tot een diisocyanaat provocatie wordt aangegeven dat verhoogde niet specifieke luchtweg reacties tot 30 dagen na initiatie kunnen aanhouden.

Ott (2003) beschrijft dat bij personen die eenmaal gesensibiliseerd zijn, ook bij lage blootstelling aan TDI astmatische symptomen kunnen optreden en dat deze personen kunnen reageren op concentraties zo laag als 1 ppb in inhalatoire provocatie testen. Ott haalt daarbij een studie aan waarin 6 personen met een diagnose van beroepsmatige astma overgeplaatst zijn naar een werkomgeving met lage blootstelling aan isocyanaten (0.6 ppb voor 8 uren gemiddelde), welke personen na 5 jaar nog steeds ademhalingsklachten hebben. Opgemerkt wordt dat voor personen die in niet meer met TDI werken ook gevallen beschreven zijn waarbij de specifieke respons voor TDI kan verdwijnen. Astmatische reacties als gevolg van TDI sensibilisatie kunnen na jaren nog tot astmatische symptomen leiden bij hernieuwde blootstelling (Ott, 2003 en Pisati, 2007).

Lemière et al. (2002) onderzochten of isocyanaat-gesensibiliseerde personen gevoelig zouden zijn voor blootstelling aan concentraties van 1 ppb isocyanaat. Hiervoor werden 8 personen, waarvan bekend was dat ze gesensibiliseerd waren voor isocyanaten (MDI, HDI of TDI) via blootstelling op de werkplek, blootgesteld via provocatie aan 1 ppb van de isocyanaat waar ze gesensibiliseerd voor waren. De provocatie met 1 ppb isocyanaat is toegediend op een niveau van 10% van de totale dosering aan isocyanaten die bij de betrokken persoon een astmatisch reactie induceerde ten tijde van de diagnose. Daarnaast is ook gekeken wat de mate van reactie was bij een kortdurende blootstelling onder geconditioneerde omstandigheden aan 15 ppb. Voorafgaand aan de provocatie werd minimaal 12 uur voorafgaand aan de experimenten gestopt met de inname van medicatie tegen astma. Voor de betrokken isocyanaten komt 1 ppb overeen met 7 tot 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . In 3 van de 8 personen bleek dat provocatie met 1 ppb isocyanaat astmatische klachten induceerde en ontstekingsreacties opwekte. De reacties waren, afhankelijk van de persoon, directe, late en duale reacties. Een aantal personen reageerde op de lage dosis van 1ppb heftiger dan op de hogere dosis van 15 ppb. Een sluitende verklaring kon hiervoor door de auteurs niet gegeven worden. De conclusie van de auteurs was dat astmatische reacties bij lage concentraties bij een langere blootstellingstijd meer ernstig waren dan bij hogere concentraties bij een kortere blootstellingstijd.

Suojalehto (2011) beschreef een tweetal casussen van verpleegkundigen die regelmatig met orthopedisch gips werkte welke MDI bevat. Zij waren bekend met een niet specifieke bronchiale hyperrespons. Een provocatie voor een periode van 15 minuten met respectievelijk 0,51 en 26  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  MDI, voor persoon 1 en 2, induceerde bij beide personen een duidelijke astmatisch gerelateerde respons binnen een tijdsbestek van 1 uur. Een placebo blootstelling liet geen effect zien.

Krone et al. (2004 en 2005) beschrijft dat ondanks de dalende blootstelling aan isocyanaten op de werkplek, de prevalentie van astma binnen de algemene populatie blijft stijgen. Krone schrijft dit toe aan de aanwezigheid van isocyanaten in polyurethaan (schuim) bevattende consumentenproducten en materialen die algemeen worden gebruikt in matrassen, meubels, autostoelen, schoenen, lijmen,

medische producten, etc, welke isocyanaat gerelateerde huidproblemen als gevolg van dermale blootstelling en astmatische klachten als gevolg van inhalatoire blootstelling kunnen geven. Detectie van isocyanaten in deze consumenten producten is uitgevoerd met zogenaamde patch metingen welke de aanwezigheid van isocyanaten, middels een kleurreactie op de isocyanaat groep –NCO, aantonen. Uit de publicatie kon niet worden opgemaakt in hoeverre oplosmiddelen gebruikt zijn welke isocyanaten vrijmaken uit de matrix, welke normaal gesproken niet naar de omgeving zouden kunnen emitteren, waardoor de relevantie van deze studie niet goed te duiden is. In een concept publicatie van Vangronsveld (2013), blijkt dat met diverse methoden geen emissie van TDI kon worden aangetoond vanuit diverse foam materialen op basis van TDI. In hoeverre er andere isocyanaten dan TDI mogelijk uit de matrix kunnen migreren, bijvoorbeeld als gevolg van degradatie van de chemische structuur, is niet meegenomen in het onderzoek. In een studie uitgevoerd door het Danish Ministry of the Environment (2007) is de blootstelling van consumenten als gevolg van emissie van MDI van een aantal eindproducten op basis van MDI bepaald, waaronder vloer lijm, haarspray en conditioner en matrassen. In geen van de eindproducten kon emissie van vrij MDI worden aangetoond. Ook in deze studie is niet gekeken naar de mogelijke emissie van andere isocyanaten (b.v. degradatieproducten) dan MDI.

#### 3.1.7.4 *Discussie isocyanaat blootstelling*

Uit bovenstaande blijkt dat isocyanaten een potentie tot sensibilisatie hebben waarbij mogelijk genetische factoren een rol kunnen spelen in hoeverre en in welke mate een persoon (snel) gesensibiliseerd kan raken. Daarnaast mag verwacht worden dat, zoals voor alle toxicologische eindpunten geldt, hoog en laag reagerende personen binnen de algemene bevolking aanwezig zijn.

Door verschillende auteurs is beschreven dat een eenmalig hoge blootstelling aan isocyanaten al kan leiden tot sensibilisatie en, bij blootstelling na sensibilisatie, tot astmatische symptomen. Eenmaal gesensibiliseerd kunnen gevoelige personen ook bij lage blootstellingsniveaus (beschreven vanaf  $0,51 \mu\text{g}/\text{m}^3$  aan MDI in een 15 minuten provocatie test) astmatische symptomen vertonen. Een provocatie ondergrens is moeilijk aan te geven aangezien dit sterk afhankelijk is van de gevoeligheid van een gesensibiliseerd persoon. Daarnaast lijkt een concentratie-tijd relatie bij blootstelling een belangrijke factor te zijn, waarbij langdurige blootstelling aan lage concentraties mogelijk tot een grotere respons kunnen leiden dan in het geval van kortdurende hogere concentraties (Lemière, 2002). In de context van het concentratie/tijd effect is te verwachten dat, voor een gesensibiliseerd persoon, die een astmatische respons heeft bij een blootstelling van 15 minuten aan  $0,51 \mu\text{g}/\text{m}^3$  aan isocyanaten, mogelijk ook kan reageren bij een blootstelling van bijvoorbeeld meerdere uren aan  $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Als een persoon eenmaal gesensibiliseerd is voor isocyanaten, kan niet worden uitgesloten dat al bij een geringe blootstelling een allergische respons mogelijk is. Een ondergrens is hiervoor niet af te leiden uit de openbare literatuur en databases en zal variëren tussen personen gezien de individuele gevoeligheid. Echter een blootstelling van meerdere uren aan een concentratie isocyanaten van  $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in de leefomgeving van een gevoelige gesensibiliseerde persoon kan mogelijk al een gezondheidsrisico zijn.



Nadelige gezondheidseffecten als gevolg van blootstelling aan isocyanaten worden in de literatuur merendeels geassocieerd met astma als gevolg van sensibilisatie. In mindere mate worden ook allergene en niet allergene (als gevolg van irritatie reacties), contact dermatitis beschreven als gevolg van isocyanaat blootstelling (CDC, 2004; MAK, 2008; Suojalehto, 2011; Liippo, 2008; Arnold, 2012; Engfeldt, 2013). Contact dermatitis kan leiden tot huidsymptomen als eczeem, jeuk, netelroos en opgezwollen ledematen (CDC, 2004). Gegevens betreffende concentraties in de lucht waarbij contact dermatitis als gevolg van isocyanaat blootstelling kan optreden zijn echter niet in de literatuur gevonden.

### 3.2 2-dimethylaminoethanol

Een overzicht van internationale limiet waarden voor de arbeidsplek van 2-dimethylaminoethanol (DMEA) (bron: Gestis) is weergegeven in de onderstaande tabel.

	Limit value – Eight hours		Limit value – Short term	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>
Canada - Ontario	3	11	6	22
Denmark	<i>10 provisional</i>			
Latvia		5		
New Zealand	2	7,4	6	22
United Kingdom	2	7,4	6	22

In de literatuur zijn 2 evaluaties van DMEA te vinden, een OECD SIDS assessment report<sup>11</sup> en een evaluatie ingediend bij de ECHA<sup>12</sup> door BASF en Taminco BVBA. De meest recente gegevens zijn te vinden in het ECHA-dossier. Deze is daarom gebruikt als uitgangspunt voor de huidige evaluatie. Studies met betrouwbaarheid 1 en 2 zijn meegenomen in de overwegingen.

DMEA is, op basis van gegevens aangeleverd door de industrie in het kader van de REACH regelgeving, als volgt geclassificeerd:

*Acute toxicity – oral: H302-Harmful if swallowed*

*Acute toxicity – dermal: H312 Harmful in contact with skin*

*Acute toxicity – inhalation: H331-Toxic if inhaled*

*Skin corrosion / irritation: Skin corr. 1B, H314-Causes severe skin burns and eye damage*

*Serious eye damage / eye irritation: Eye damage 1, H318: Causes serious eye damage.*

<sup>11</sup> OECD SIDS (1996) SIDS Initial assessment report for SIAM 4(N,N-dimethylamino-2-ethanol.

<sup>12</sup> ECHA: [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d848db1-80c4-05e5-e044-00144f67d249/DISS-9d848db1-80c4-05e5-e044-00144f67d249\\_DISS-9d848db1-80c4-05e5-e044-00144f67d249.html](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d848db1-80c4-05e5-e044-00144f67d249/DISS-9d848db1-80c4-05e5-e044-00144f67d249_DISS-9d848db1-80c4-05e5-e044-00144f67d249.html) (dd januari 2013)

*Specific target organ toxicity – single STOT Exp. 3, H335: May cause respiratory irritation (affected organs respiratory tract, inhalation concentration >5%)*

Op basis van deze classificatie is DMEA schadelijk via alle blootstellingsroutes (oraal, dermaal en inhalatoir) en corrosief waarbij het ernstige schade kan veroorzaken aan huid en ogen. Daarnaast heeft het een irriterend effect op de luchtwegen. DMEA is wordt als niet sensibiliserend beschouwd op basis van een caviatest. Diverse *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten tonen aan dat DMEA als een niet-genotoxische stof kan worden beschouwd.

Gezien de aard van de te verwachten blootstelling, worden hieronder alleen de studies met inhalatoire herhaalde blootstelling besproken.

In een semichronische toxiciteitsstudie zijn ratten via de inhalatoire route blootgesteld aan 0, 8, 24 of 76 ppm DMEA voor 6 uur/dag, 5 dagen/week gedurende 13 weken. In deze studie werden bij de groep die aan de hoogste dosering (76 ppm) werd blootgesteld, histopathologische laesies aangetroffen in het neus- en longepitheel en aan het oog. Daarnaast werd een verminderde gewichtstoename waargenomen voor deze groep en werd vertroebeling van het hoornvlies geconstateerd. Dit laatste effect bleek reversibel, maar is ook waargenomen in de groep die aan 24 ppm DMEA is blootgesteld. Op basis van deze studie is de No-Observable-Effect-Concentration (NOEC) op 24 ppm vastgesteld volgens informatie van de registranten van het ECHA-dossier.

In een reproductietoxiciteitsstudie zijn zwangere ratten gedurende dag 6-15 van de dracht blootgesteld aan 0, 10, 30 of 100 ppm DMEA gedurende 6 uur/dag. In de 100 ppm-groep werden bij de zwangere ratten effecten waargenomen die vergelijkbaar zijn met de 76 ppm groep in de semichronische toxiciteitsstudie (verminderde gewichtstoename en effecten op de ogen zoals donkere, troebele, wazige ogen, verwijde pupillen en een lichte vascularisatie in het hoornvlies). De veranderingen aan de ogen zijn ook waargenomen in de 30 ppm groep en ook tijdelijk in de 10 ppm groep. Bij geen van de doseringen zijn er effecten waargenomen voor de nakomelingen. Om deze redenen is de No-Observed-Adverse-Effect-Concentration (NOAEC) op 10 ppm vastgesteld voor maternale toxiciteit en op > 100 ppm voor ontwikkelingseffecten.

Op basis van de beschikbare informatie zijn door de registranten voor personen die beroepsmatig worden blootgesteld aan DMEA 'Derived No Effect Levels' (DNELs) afgeleid voor inhalatoire blootstelling aan DMEA van 22 mg/m<sup>3</sup> voor zowel systemische als lokale effecten bij acute of kortdurende blootstelling, en van 7,4 mg/m<sup>3</sup> voor zowel systemische als lokale effecten bij langdurige blootstelling. Opmerkelijk is dat in de informatie van de registranten bij te vermijden onverenigbare stoffen ('incompatible materials to avoid') isocyanaten aangegeven worden.

Er zijn geen DNELs afgeleid voor de algemene populatie voor DMEA. Daarnaast zijn de gebruikte uitgangswaarden en de gehanteerde beoordelingsfactoren niet genoemd in de beschikbare informatie. Om deze redenen wordt een toxicologische limietwaarde afgeleid op basis van de beschikbare toxiciteitsstudies.



Behalve verminderd lichaamsgewicht, zijn er geen systemisch effecten waargenomen. Afname van lichaamsgewicht kan een indirect, aspecifieke reactie zijn op het ongemak veroorzaakt door een stof. DMEA is corrosief en de specifieke effecten op het oog bij de laagste doseringen zoals gerapporteerd in de studies zijn typisch lokale effecten. Daarom wordt alleen een lokale DNEL afgeleid, aangezien de kritische effecten van DMEA-blootstelling lokaal van aard zijn.

Aangezien bij de semichronische toxiciteitsstudie effecten zijn waargenomen op de ogen bij 24 ppm en 76 ppm, wordt van 8 ppm uitgegaan als NOAEC voor de afleiding van een lokale toxicologische limietwaarde. Deze NOAEC dekt ook de NOAEC voor maternale toxiciteit (10 ppm) die eveneens gebaseerd is op lokale effecten.

Uitgaande van een NOAEC van 8 ppm, kan de volgende afleiding worden weergegeven.

			Veiligheids factor
NOAEC	8	ppm	--
expo/dag	6	h/d	1 <sup>1</sup>
expo/week	5	d/w	1 <sup>1</sup>
semichron. --> chron.			2
interspecies			1 <sup>1</sup>
intraspecies			10
<b>Limietwaarde</b>	<b>0,4</b>	<b>ppm (1,5 mg/m<sup>3</sup>)</b>	

<sup>1</sup> Aangezien het een lokaal, concentratie gebonden effect betreft, worden hier geen extrapolatiefactoren toegepast.

Op basis van de beschikbare toxicologische informatie wordt een limietwaarde voor de algemene populatie voor langdurige effecten afgeleid van 0,4 ppm (1,5 mg/m<sup>3</sup>).

### 3.3 Benzyldimethylamine

Op basis van de informatie in Gestis blijkt dat er één limietwaarde is afgeleid voor de arbeidsplek voor benzyldimethylamine van 5 mg/m<sup>3</sup> voor 8 uur blootstelling per dag. Deze limietwaarde is geldig in Letland.

In de literatuur is beperkte toxicologische informatie te vinden voor de inhalatoire route van blootstelling. De meest recente informatie is gepubliceerd door de ECHA<sup>13</sup>. Deze is daarom gebruikt als uitgangspunt voor de huidige evaluatie. Tenzij anders aangegeven zijn studies met betrouwbaarheid 1 en 2 meegenomen in de overwegingen.

<sup>13</sup> ECHA: [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d97f418-13cf-0056-e044-00144f67d249/AGGR-56b83841-cf75-491e-8754-814e043fcc2\\_DISS-9d97f418-13cf-0056-e044-00144f67d249.html#L-4dee4689-ba72-4e72-b44f-e7df75239927](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d97f418-13cf-0056-e044-00144f67d249/AGGR-56b83841-cf75-491e-8754-814e043fcc2_DISS-9d97f418-13cf-0056-e044-00144f67d249.html#L-4dee4689-ba72-4e72-b44f-e7df75239927)

Benzyl dimethylamine is, op basis van gegevens aangeleverd door de industrie in het kader van de REACH regelgeving, als volgt geclassificeerd:

*Acute toxicity – oral: H302-Harmful if swallowed*

*Acute toxicity – dermal: H312 Harmful in contact with skin*

*Acute toxicity – inhalation: H332-Harmful if inhaled*

*Skin corrosion / irritation: Skin corr. 1B, H314-Causes severe skin burns and eye damage*

Op basis van deze classificatie is benzyl dimethylamine schadelijk via alle blootstellingsroutes (oraal, dermaal en inhalatoir) en corrosief waarbij het ernstige schade kan veroorzaken aan huid en ogen. Benzyl dimethylamine wordt als niet sensibiliserend beschouwd op basis van een maximalisatietest in cavia's. Op basis van een *in vitro* chromosoomaberratietest is gebleken dat benzyl dimethylamine structurele chromosomale afwijkingen veroorzaakte in aanwezigheid van een metabool activatiesysteem. In *in vitro* genmutatie testen werd geen mutagene activiteit waargenomen. Uit een *in vivo* micronucleustest op beenmergcellen is gebleken dat benzyl dimethylamine *in vivo* geen schade aan chromosomen veroorzaakt. Echter, in de test werd niet aangetoond dat de stof inderdaad de beenmergcellen heeft bereikt, noch is er toxicokinetische informatie beschikbaar die de biobeschikbaarheid voor beenmergcellen aantoont na orale blootstelling, en ook de orale studies in het dossier laten geen systemische effecten zien. Wel is er in het ECHA-dossier een humane kinetiek en metabolisme studie waarin vrijwilligers gedurende 8 uur zijn blootgesteld tot aan 80 µg/m<sup>3</sup> benzyl dimethylamine. Zo'n 76% van de stof werd opgenomen en alle opgenomen stof werd in het lichaam omgezet en grotendeels via de urine uitgescheiden. Dit wijst er op dat de stof ook na orale inname, de route van blootstelling van de *in vivo* mutageniteitsstudie, naar alle waarschijnlijkheid systemisch beschikbaar komt en dat de stof zelf en/of haar metabolieten de beenmergcellen hebben kunnen bereiken. Verder bevat deze stof geen structurele kenmerken die wijzen op mutageniteit of carcinogeniteit, en is ze geëvalueerd in het kader van het Europese bestaande stoffenprogramma vanwege een productievolume tot 10.000 ton (ESIS database). Na evaluatie is benzyl dimethylamine niet geclassificeerd voor mutageniteit. Derhalve wordt benzyl dimethylamine als niet-genotoxisch beschouwd.

In de ECHA informatie wordt een semichronische toxiciteitsstudie gerapporteerd waarbij ratten dagelijks 4 uur aan 30-40 mg/m<sup>3</sup> benzyl dimethylamine zijn blootgesteld gedurende 6 maanden. De gebruikte concentratie blijkt ontstekingsreacties te geven op de luchtwegen, evenals morfologische effecten in de nieren en oedeem in de hersenen te veroorzaken bij deze blootstelling. Het betreft een studie gepubliceerd in 1963 in de Russische wetenschappelijk literatuur. Deze studie bevat weinig achtergrond informatie en is daarom als niet te beoordelen geclassificeerd. Naast deze studie wordt een subacute orale studie gerapporteerd, uitgevoerd volgens OECD richtlijnen onder GLP, waarbij benzyl dimethylamine via gavage gedurende 28 dagen aan ratten is toegediend in de volgende doseringen: 6, 30 of 150 mg/kg lichaamsgewicht/dag. In deze studies is de No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) vastgesteld op de hoogste geteste dosering, 150 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Echter aangezien dit een orale studie is waarbij bij systemische opname over het algemeen eerst leverpassage plaatsvindt alvorens de andere organen bereikt worden, wat niet het geval is bij de inhalatoire route van blootstelling, moet voorzichtigheid betracht worden bij

extrapolatie vanaf de orale route. Via de ECHA is niet meer informatie te vinden, die relevant wordt geacht voor de afleiding van een gezondheidskundige limietwaarde.

In de Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)<sup>14</sup> wordt echter voor benzyldimethylamine gerapporteerd dat de laagst gepubliceerde toxicologische concentratie 0.035 g/m<sup>3</sup> is waarbij ratten 90 dagen tot een half jaar met tussenpozen (frequentie niet gespecificeerd) inhalatoir zijn blootgesteld aan benzyldimethylamine. De effecten bij deze concentratie zijn ademhalingsproblemen en problemen in nieren (necrose, nierfalen, verminderde urinevolume). Deze informatie is verkregen uit een Russische studie uit 1961.

Op basis van de beschikbare informatie zijn door de ECHA voor personen die beroepsmatig worden blootgesteld aan benzyldimethylamine DNELs afgeleid voor inhalatoire blootstelling aan benzyldimethylamine van 14,6 mg/m<sup>3</sup> voor systemische effecten na langdurige blootstelling en van 1 mg/m<sup>3</sup> voor lokale effecten na langdurige blootstelling. Daarnaast is een DNEL afgeleid voor de algemene populatie die langdurig wordt blootgesteld aan benzyldimethylamine via inhalatie van 43,75 mg/m<sup>3</sup> (voor systemische effecten). Opvallend aan deze DNELs is dat de DNEL voor de algemene populatie een factor 3 hoger is dan de DNEL voor de beroepsmatige bevolking, terwijl deze over het algemeen lager is vanwege de aangenomen grotere gevoeligheid (standaard naar aangenomen een factor 2 hoger voor de algemene populatie) en de over het algemeen langere blootsteldingsduur waarmee rekening wordt gehouden (24 i.p.v. 8 uur). Daarnaast zijn de gebruikte uitgangswaarden en de gehanteerde beoordelingsfactoren niet genoemd in de beschikbare informatie. Om deze redenen wordt op basis van de beschikbare studies een toxicologische limietwaarde afgeleid.

Gelet op de betrouwbaarheid van de beschikbare gegevens, heeft de orale studie als uitgangspunt voor het afleiden van een limietwaarde de voorkeur, gebruik makend van route-naar-route extrapolatie. De blootstelling bij de NOAEL van 150 mg/kg/dag is gelijk aan 2,6 mg/rat, wat bij een ademminuutvolume voor de rat van 0,8 L/min/kg (volgens de ECHA guidance) gelijk is aan een blootstelling van 80 mg/m<sup>3</sup> gedurende 4 uur per dag, uitgaande van een gelijke mate van absorptie. Echter, in de beschikbare inhalatoire studies worden bij lagere concentraties al nadelige gezondheidseffecten gezien. Derhalve wordt een route-naar-route extrapolatie als een te grote onzekerheid gezien voor het afleiden van een limietwaarde. Daarom zal, als een worst-case benadering, worden uitgegaan van de resultaten van de inhalatoire studies die een laagste LOAEC van 30-40 mg/m<sup>3</sup> vermelden.

Uitgaande van een LOAEC van 30 mg/m<sup>3</sup>, kan de volgende afleiding worden weergegeven.

---

<sup>14</sup> RTECS (gecheckt in januari 2013) Results for N,N-dimethylbenzylamine (103-83-3), RTECS number DP4500000

			<b>Veiligheids factor</b>
LOAEC	30	mg/m <sup>3</sup>	--
expo/dag	4	h/d	6 <sup>1</sup>
expo/week	5	d/w	7/5
semichron. --> chron.			2
LOAEC → NAEC			3
interspecies			2,5
intraspecies			10
<b>Limietwaarde</b>	<b>0,024</b>	<b>mg/m<sup>3</sup> (24 µg/m<sup>3</sup>)</b>	

<sup>1</sup> correctie voor blootstellingsduur van 4 naar 24 uur

### 3.4 Cyclohexyldimethylamine

Op basis van de informatie in Gestis blijkt dat er één limietwaarde is afgeleid voor de arbeidsplek voor cyclohexyldimethylamine van 26 mg/m<sup>3</sup> voor kortdurende blootstelling. Deze limietwaarde is geldig in Ontario, Canada.

In de literatuur zijn drie evaluaties van cyclohexyldimethylamine te vinden, een IUCLID-file<sup>15</sup>, een OECD SIDS assessment report<sup>16</sup> en een ECHA-dossier<sup>17</sup>. De meest recente evaluaties zijn uitgevoerd door de indieners van het ECHA-dossier en de OECD. De evaluatie in het ECHA-dossier is het meest uitgebreid. Deze is daarom gebruikt als uitgangspunt voor de huidige evaluatie. Studies met betrouwbaarheid 1 en 2 zijn meegenomen in de overwegingen. Indien aanvullende informatie is gebruikt, dan zal dit worden vermeld.

Cyclohexyldimethylamine is, op basis van gegevens aangeleverd door de industrie in het kader van de REACH regelgeving, als volgt geclassificeerd:

*Acute toxicity – oral: H301-Toxic if swallowed category 3*

*Acute toxicity – dermal: H311 Toxic in contact with skin category 3*

*Acute toxicity – inhalation: H331-Toxic if inhaled category 3*

*Skin corrosion / irritation: Skin corr. 1B, H314-Causes severe skin burns and eye damage*

*Serious eye damage / eye irritation: Eye damage 1, H318: Causes serious eye damage.*

Op basis van deze classificatie is cyclohexyldimethylamine toxisch via alle blootstellingsroutes (oraal, dermaal en inhalatoir) en corrosief waarbij het ernstige schade kan veroorzaken aan huid en ogen. Cyclohexyldimethylamine wordt als niet sensibiliserend beschouwd op basis van de Buehler test in cavia's. Diverse *in vitro*

<sup>15</sup> European Commission (2000) IUCLID dataset on cyclohexyldimethylamine

<sup>16</sup> OECD (2012) SIDS Initial Assessment Profile of tertiary amines (among which 98-94-2)

<sup>17</sup> ECHA: [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d959e31-7fdd-3aa1-e044-00144f67d249/AGGR-5b78a1c3-499e-48dc-ac64-3e2151412280\\_DISS-9d959e31-7fdd-3aa1-e044-00144f67d249.html#L-d85e1124-5bd2-4c73-88cb-14bfa261e83f](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d959e31-7fdd-3aa1-e044-00144f67d249/AGGR-5b78a1c3-499e-48dc-ac64-3e2151412280_DISS-9d959e31-7fdd-3aa1-e044-00144f67d249.html#L-d85e1124-5bd2-4c73-88cb-14bfa261e83f)

genotoxiciteitstesten tonen aan dat cyclohexyldimethylamine als een niet-genotoxische stof kan worden beschouwd.

In een toxiciteitsstudie zijn ratten via de inhalatoire route blootgesteld aan 0, 5, 20 of 75 ppm cyclohexyldimethylamine voor 6 uur/dag, 5 dagen/week gedurende 9 blootstellingen. In deze studie werden bij de groep die aan de hoogste dosering (75 ppm) is blootgesteld hyperplasie en hypertrofie waargenomen in de mucosa van de neus, zijnde een lokaal effect waarschijnlijk als gevolg van irritatie of corrosieve eigenschappen van de teststof. Daarnaast werd een verminderde gewichtstoename waargenomen voor deze groep. Deze laatste observatie is ook waargenomen in de vrouwtjes van de groep die aan 20 ppm cyclohexyldimethylamine is blootgesteld. Op basis van deze studie is the No-Observable-Adverse-Effect-Concentration (NOAEC) op 20 ppm vastgesteld volgens informatie van de ECHA. Dit komt overeen met  $105 \text{ mg/m}^3$ . Opgemerkt wordt dat in deze studie slechts een korte blootstellingsperiode is genomen.

In de IUCLID-file wordt een semichronische inhalatoire toxiciteitsstudie gerapporteerd waarbij ratten en muizen blootgesteld zijn aan 0, 0,001, 0,014 en 0,092 mg/L. In deze studie wordt de NOAEC vastgesteld op 0,001 mg/L ( $1 \text{ mg/m}^3$ ) aangezien bij de dosering 0,014 mg/L aritmie van het hart en reversibele veranderingen in alanine- en asparagine-amino-transferase activiteit in het serum wordt waargenomen. In de IUCLID wordt geconcludeerd dat de experimentele procedure en documentatie van deze studie niet overeenstemmen met de huidige vereisten. Zo is de frequentie van de blootstelling per dag en per week niet vermeld. Verder betreft het, blijkens de referentie in het IUCLID-dossier, een studie gepubliceerd in de Russische literatuur in 1984, en niet om een studie uitgevoerd door BASF, die ze heeft ingebracht in de IUCLID. De geconstateerde symptomen, die naar hun aard eerder acuut dan chronisch van aard zijn, zijn niet teruggevonden in studies met veel hogere concentraties (zie hierboven en hieronder). Om deze redenen kunnen de resultaten niet als betrouwbaar aangemerkt worden en zijn ze ongeschikt om een toxicologische evaluatie op te baseren.

In een gecombineerde subacute toxiciteitsstudie met een reproductie/ontwikkelingstoxiciteitsscreeningsstudie in ratten werden ratten oraal blootgesteld aan 0, 150, 500 of 1500 ppm cyclohexyldimethylamine gedurende 28 dagen (mannetjes) of 41-54 dagen (vrouwtjes). De studie werd uitgevoerd in 2009 volgens de richtlijnen van de OECD en onder GLP. In deze studie werden bij zowel de mannetjes en vrouwtjes als de nakomelingen geen teststof gerelateerde effecten waargenomen. Om deze reden is de NOAEC vastgesteld op  $>1500 \text{ ppm}$ . Op basis van de beschikbare informatie is door de ECHA voor personen die beroepsmatig worden blootgesteld aan cyclohexyldimethylamine een DNEL afgeleid voor inhalatoire blootstelling aan cyclohexyldimethylamine van  $35 \text{ mg/m}^3$  voor lokale effecten na zowel acute of kortdurende blootstelling als na langdurige blootstelling.

Er zijn geen DNELs afgeleid voor de algemene populatie voor cyclohexyldimethylamine. Daarnaast zijn de gebruikte uitgangswaarden en de gehanteerde beoordelingsfactoren niet genoemd in de beschikbare informatie. Om deze redenen wordt een toxicologische limietwaarde afgeleid op basis van de beschikbare inhalatoire toxiciteitsstudies.

Als uitgangswaarde voor de afleiding van een toxicologische limietwaarde wordt uitgegaan van een NOAEC van 105 mg/m<sup>3</sup> waarin lokale effecten na inhalatoire blootstelling zijn waargenomen in afwezigheid van waargenomen systemische effecten na zowel inhalatoire als orale blootstelling.

Uitgaande van een NOAEC van 105 mg/m<sup>3</sup>, kan de volgende afleiding worden weergegeven.

			Veiligheids factor
NOAEC	105	mg/m <sup>3</sup>	--
expo/dag	6	h/d	1 <sup>1</sup>
Expo/week	5	d/w	1 <sup>1</sup>
Subacuut --> chron.			12 <sup>2</sup>
interspecies			1 <sup>1</sup>
intraspecies			10
<b>Limietwaarde</b>	<b>875</b>	<b>µg/m<sup>3</sup></b>	

<sup>1</sup> Aangezien het een lokaal, concentratie gebonden effect betreft, worden hier geen extrapolatiefactoren toegepast.

<sup>2</sup> Aangezien de studieduur slechts 10 dagen is i.p.v. de gebruikelijke 28 voor een subacute studie wordt een extra factor 2 gehanteerd bovenop de standaardfactor 6 voor deze extrapolatie.

### 3.5 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (HFC227)

HFC227 is niet geclassificeerd door de ECHA, wel is de stof geregistreerd bij dit agentschap voor een productie- en/of importvolume van 1000-10.000 ton. In het registratiedossier dat via het internet kan worden ingezien<sup>18</sup>, staan samenvattingen van de volgende typen toxiciteitsstudies:

- Twee acute inhalatoire toxiciteitsstudie bij de rat
- Een semichronische toxiciteitsstudie aangaande herhaalde inhalatoire blootstelling bij de rat
- Twee bacteriële mutageniteitstesten (Ames test)
- Een *in vitro* chromosoomaberratietest met hamstercellen
- Een *in vitro* genmutattietest (MLA)
- Een *in vivo* mutageniteitstest bij muizen (micronucleustest)
- Een *in vivo* dominant letaal test bij muizen met een verwante stof (1,1,1,2-tetrafluorethaan (HFC134a))
- Een tweegeneratievoortplantingsstudie bij de rat met een verwante stof (1,1,1,2-tetrafluorethaan (HFC134a))
- Een eengeneratievoortplantingsstudie bij de rat met een verwante stof (1,1,1,3,3-pentafluorbutaan (HFC365mfc))
- Een ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij de rat

<sup>18</sup> [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d9c3b6a-8f4d-0c27-e044-00144f67d249/AGGR-e51c131b-0fef-404c-989a-2a30ba5f93fc\\_DISS-9d9c3b6a-8f4d-0c27-e044-00144f67d249.html#AGGR-e51c131b-0fef-404c-989a-2a30ba5f93fc](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d9c3b6a-8f4d-0c27-e044-00144f67d249/AGGR-e51c131b-0fef-404c-989a-2a30ba5f93fc_DISS-9d9c3b6a-8f4d-0c27-e044-00144f67d249.html#AGGR-e51c131b-0fef-404c-989a-2a30ba5f93fc)

- Een ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij het konijn
- Een hartsensibilisatiestudie bij de hond
- Een toxicokinetiekstudie bij de mens
- Een biotransformatiestudie bij de rat

De toxicokinetiekstudie bij de mens is een studie uitgevoerd en gepubliceerd door TNO (Emmen, 2000). In ditzelfde artikel wordt ook de kinetiek en de veiligheid een chemische verwante stof van HFC227, 1,1,1,2-tetrafluoroethaan (HFC134a) geëvalueerd. In beide studies werden 4 mannelijke en 4 vrouwelijke vrijwilligers 1 maal wekelijks blootgesteld gedurende 1 uur aan stijgende concentraties van de HFC's (1000, 2000, 4000 en 8000 ppm). Er werden voor beide stoffen geen nadelige effecten geconstateerd op het centraal zenuwstelsel, op de hartslag, bloeddruk, het elektrocardiogram of de longfunctie. Ook werd er geen irritatie van de bovenste luchtwegen waargenomen. Voor beide stoffen stegen de bloedconcentraties snel tot aan een stabiel niveau. Na afloop van de blootstelling daalden de bloedconcentraties snel. Onafhankelijk van de blootstellingsconcentratie was de gemiddelde verblijftijd in het lichaam circa 44 minuten voor HFC134a (beide geslachten) en voor HFC227 36 minuten voor mannen en 42 minuten voor vrouwen. Dit artikel bevat nog een aantal referenties aan studies relevant voor de afleiding van gezondheidskundige limietwaarden en de vergelijking van structuurverwante HFC (zie tabel 1).

In een in een wetenschappelijk tijdschrift gepubliceerd artikel (referentie niet vermeld in het ECHA-dossier), is het metabolisme van HFC227 onderzocht na eenmalige inhalatoire blootstelling bij 3 ratten. De blootstelling was aan een concentratie van 5000 ppm en vond plaats in een blootstellingskamer met hercirculatie gedurende een periode van 3 uur. Met behulp van massaspectrometrie gericht op <sup>19</sup>F werd in de urine van de blootgestelde dieren een spoor van hexafluoraceton aangetroffen. In hetzelfde artikel zijn ook *in vitro* experimenten beschreven met levermicrosomen ratten en mensen (8 verschillende monsters). Alleen voor de microsomen van ratten behandeld met pyridine en slechts voor twee van de 8 menselijke microsomen monsters werd de vorming van fluor aangetoond met lage omzettingssnelheden, die lastig te kwantificeren waren (ca.  $0,8 \pm 0,4$  nmol/mg/20 min.), evenals kleine hoeveelheden van hexafluoraceton. Binding van fluor aan eiwitten kon niet aangetoond worden.

In een acute inhalatoire toxiciteitsstudie uitgevoerd bij ratten volgens de richtlijnen van de OECD, werd een 4-uurs-LC<sub>50</sub> van >789.696 ppm geconstateerd, omdat bij deze enige blootstelling geen sterfgevallen optraden. Wel vertoonden de dieren tekenen van verdoving ten gevolge van deze blootstelling en (geringe) effecten op het lichaamsgewicht in de navolgende observatieperiode. Bij een tweede, vergelijkbare studie, waarvan niet is gerapporteerd of ze aan richtlijnen voldeed, werd bij lagere blootstellingsconcentraties (127.267 en 241.188 ppm) geen enkel nadelig effect gevonden.

In een semichronische inhalatoire toxiciteitsstudie bij ratten, uitgevoerd volgens de richtlijnen van de OECD, met concentraties van 20.000, 50.000 en 105.000 ppm (139370, 348420 en 731690 mg/m<sup>3</sup>) gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week voor een periode van 13 weken, zijn geen enkele nadelige effecten aangetroffen.

Er is een *in vitro* chromosoomaberratietest uitgevoerd met HFC227 in hamsterlongcellen volgens Japanse richtlijnen. Het resultaat was negatief, d.w.z.



HFC was niet genotoxisch in deze test. In een Ames test volgens Japanse richtlijnen was de blootstelling uitgevoerd in gasdichte zakken. Ook in deze test was HFC227 niet genotoxisch. Verder is er een publicatie beschikbaar waarin een Ames test, een *in vitro* mutageniteitstest met muizencellen en een *in vivo* muizen micronucleustest met HFC227 worden beschreven (Dodd, 1997). De *in vitro* testen zijn uitgevoerd in luchtdicht afgesloten buizen en de bereikte concentraties zijn analytisch vastgesteld. In alle 3 deze testen was HFC227 niet genotoxisch.

Een chemische verwante stof van HFC227, 1,1,1,2-tetrafluoroethaan (HFC134a), is onderzocht in een zogenaamde dominant lethaal test, uitgevoerd op een wijze vergelijkbaar met de OECD richtlijnen voor een dergelijke test. De testdieren waren muizen, vijf dagen lang blootgesteld aan 0, 1.000, 10.000, 50.000 ppm gedurende 6 uur per dag. In deze studie had HFC134a geen nadelige invloed op de mannelijke vruchtbaarheid, noch veroorzaakte ze mutaties in spermacellen.

Mogelijke effecten op de vruchtbaarheid zijn onderzocht in een inhalatoire twee generatiestudie met ratten blootgesteld aan een chemische verwante stof van HFC227, 1,1,1,2-tetrafluoroethaan (HFC134a). De studie was uitgevoerd onder GLP, maar niet volgens de testrichtlijnen. De voornaamste afwijking van de testrichtlijnen was de beperkte blootstellingsduur per dag. De dieren werden 1 uur per dag blootgesteld aan analytische concentraties van 0, 2595, 10080, 49308 ppm. Mannetjesdieren werden gedurende 10 weken voor paring tot 8 weken na paring blootgesteld, vrouwtjesdieren gedurende 3 weken voor paring tot ca. 20 dagen na paring. Zelfs bij de hoogst toegediende concentraties werd geen enkel nadelig effect geconstateerd.

In een inhalatoire één generatiestudie met ratten blootgesteld aan een andere chemisch verwante stof van HFC227, 1,1,1,3,3-pentafluorobutaan (HFC365), werden eveneens geen nadelige effecten waargenomen. De nominale blootstellingsconcentraties waren 0, 5.000, 15.000 en 30.000 ppm; de analytische concentraties weken hier maar weinig van af. De blootstellingsduur was 6 uur per dag, 5 dagen per week. Mannetjes dieren werden gedurende 10 weken voor paring blootgesteld, vrouwtjes dieren gedurende 2 weken voor paring tot 20 dagen na paring.

Er zijn twee ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd volgens OECD richtlijnen, één met ratten en één met konijnen. In beide studies waren de richtconcentraties 0, 20.000, 50.000 en 105.000 ppm; de analytische concentraties weken hier nauwelijks van af en duurde de blootstelling 6 uur per dag. De blootstellingsperiode was conform de richtlijnen voor de respectieve diersoorten. In geen van beide studies werden nadelige effecten geconstateerd in moederdieren en foetussen.



Tabel 1 Vergelijking van de mate van toxiciteit bij herhaalde dosering tussen HFC227, HFC134a en HFC365

Studietype	NOAEL (ppm)*			Bron
	HFC227	HFC134a	HFC365	
Chronische toxiciteit	240.000 (1h/d)	50.000 (6 h/d)	Geen data	Emmen <i>et al.</i> (2000)
Ééngeneratiestudie	Geen data	Geen data	30.000	ECHA dossier
Ontwikkelingstoxiciteit konijn	150.000	40.000	Geen data	Emmen <i>et al.</i> (2000)
Ontwikkelingstoxiciteit konijn	105.000	Geen data	Geen data	ECHA dossier
Ontwikkelingstoxiciteit rat	150.000	300.000	Geen data	Emmen <i>et al.</i> (2000)
Ontwikkelingstoxiciteit rat	105.000	Geen data	Geen data	ECHA dossier
Semichronische toxiciteit	105.000	Geen data	Geen data	ECHA dossier

\* In geen van de studies werden relevante nadelige effecten waargenomen

In het ECHA dossier is een chronische inhalatoire DNEL voor de algemene populatie afgeleid van 6533 mg/m<sup>3</sup> (922 ppm). Helaas vermeldt het dossier niet de gebruikte uitgangswaarden en de gehanteerde beoordelingsfactoren. De semichronische inhalatoire toxiciteitsstudie bij ratten, waarbij een NOAEC van 731690 mg/m<sup>3</sup> is gevonden, wordt gebruikt voor het afleiden van een limietwaarde voor HFC227.

Uitgaande van een NOAEC van 731.690 mg/m<sup>3</sup>, kan de volgende afleiding worden weergegeven.

			<b>Veiligheids factor</b>
NOAEC	731.690	mg/m <sup>3</sup>	--
expo/dag	6	h/d	4
expo/week	5	d/w	1 <sup>1</sup>
subchron. --> chron.			2
interspecies			2,5
intraspecies			10
<b>Limietwaarde</b>	<b>3658</b>	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	

<sup>1</sup> Aangezien de NOAEC gebaseerd is op de hoogst geteste concentratie wordt geen noodzaak gezien om een veiligheidsfactor hoger dan 1 te gebruiken.

### 3.6 1,1,1,3,3 –pentafluorbutaan (HFC365)

In openbare databases waren geen relevante toxiciteitsgegevens te vinden voor HFC365. In het ECHA-dossier van HFC227 werd één studie met HFC365 aangetroffen: een ontwikkelingstoxiciteitstudie in konijnen, waarin geen effecten op de gezondheid werden aangetroffen tot een concentratie van 40.000 ppm. Dit wijst erop dat dit gas laag toxisch is.

In aanvulling op deze beperkte informatie uit de openbare literatuur heeft de industrie TNO op vertrouwelijke basis een chemical safety rapport van 1,1,1,3,3-pentafluorbutaan ter beschikking gesteld. In het chemical safety rapport worden toxicologische studies voor alle relevante toxicologische eindpunten omschreven voor 1,1,1,3,3-pentafluorbutaan. TNO heeft dit rapport bestudeerd en geëvalueerd om een stof specifieke limietwaarde af te kunnen leiden. In het betreffende rapport is een DNEL voor de algemene populatie afgeleid van 605 mg/m<sup>3</sup> en voor de werker van 4053 mg/m<sup>3</sup>.

Op basis van de beschikbaar gestelde gegevens blijkt 1,1,1,3,3-pentafluorbutaan niet acuut toxisch, niet irriterend voor de ogen en de huid, en heeft 1,1,1,3,3-pentafluorbutaan geen sensibiliserende eigenschappen. Daarnaast heeft 1,1,1,3,3-pentafluorbutaan geen mutagene eigenschappen op basis van in vivo test gegevens en zijn er geen effecten op het nageslacht waargenomen.

Als uitgangswaarde voor de afleiding van een toxicologische limietwaarde wordt uitgegaan van een NOAEC van 42251 mg/m<sup>3</sup> die is afgeleid in een chronische inhalatiestudie volgens OECD guideline 452.

Uitgaande van een NOAEC van 42251 mg/m<sup>3</sup>, kan de volgende afleiding worden weergegeven.

			<b>Veiligheids factor</b>
NOAEC	42251	mg/m <sup>3</sup>	--
expo/dag	6	h/d	4
Expo/week	5	d/w	7/5
interspecies			2.5
intraspecies			10
<b>Limietwaarde</b>	<b>301.8</b>	<b>mg/m<sup>3</sup></b>	

### 3.7 Overige componenten in de receptuur

De receptuur van de Nestaan Iso 30 en Nestaan Poly SD382/28 is op vertrouwelijke basis aan TNO ter beschikking gesteld door Nestaan, de leverancier van de SPF. Op basis van deze receptuur zijn de afzonderlijke componenten beoordeeld op vluchtigheid, relatieve verdampingssnelheid, percentage in de receptuur en kans op aanwezigheid in de lucht van de woning na toepassing van SPF voor vloerisolatie.

Buiten polyolen aanwezig in de Nestaan Poly SD382/28, zijn er nog 16 verbindingen aanwezig in de receptuur. Van deze 16 verbindingen zijn 6 verbindingen meegenomen in de metingen in de woningen. Van de overblijvende 10 verbindingen zijn er 2 verbindingen die voor meer dan 1% in de Nestaan Poly SD382/28 aanwezig zijn. Deze verbindingen hebben een zeer lage dampspanning ( $< 0,025$  Pa) en een hoog kookpunt (ca.  $290$  °C), en worden daarmee beschouwd als verbindingen die slechts in zeer lage hoeveelheden zullen kunnen verdampen. De overige 8 verbindingen bevinden zich in een hoeveelheid variërend van 0,03 tot 0,9% in de receptuur en hebben een lage dampspanning. Gelet op de hoeveelheid en lage dampspanning zijn ook voor deze verbindingen geen significante hoeveelheden in de omgevingslucht te verwachten. Twee van deze verbindingen zouden, gelet op hun relatieve verdampingssnelheid, mogelijk tot meetbare concentraties in de lucht kunnen leiden, echter zeker niet boven  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Het betreft hier verbindingen met niet-genotoxische potentie op basis van hun structuur. Redelijkerwijs mag worden aangenomen dat de mogelijke blootstelling aan deze verbindingen zo laag is dat deze naar verwachting geen gezondheidsrisico's geven.

Voor polyolen geldt dat dit organische verbindingen zijn met meerdere alcohol (-OH) groepen. Voorbeelden hiervan die ook voor toepassing in PUR worden gebruikt zijn polyethyleenglycol en polypropyleen glycol. Voor deze verbindingen geldt dat de aggregatie toestand en andere fysisch chemische eigenschappen afhankelijk zijn van de ketenlengte. Bij de toepassing van polyolen in SPF vindt polymerisatie plaats waarbij gepolymeriseerde polyolen niet meer in staat worden geacht om vrij te komen naar de omgevingslucht. Alleen niet gepolymeriseerde polyolen zouden theoretisch vrij kunnen komen naar de omgevingslucht. Echter, uitgaande van de kleinste polyol, polyethyleenglycol, heeft deze verbinding een gemiddeld molecuulgewicht in de range van 200 tot  $6000$ <sup>19</sup> en is de aggregatietoestand bij kamertemperatuur variërend van een viskeuze vloeistof tot vaste stof, afhankelijk van het molecuulgewicht. Daarnaast is de dampspanning van polyethyleenglycol laag. Op basis van deze gegevens is voor zowel polyethyleenglycol als voor grotere verbindingen als polypropyleenglycol, etc., niet te verwachten dat deze in significante hoeveelheden naar de omgevingslucht kunnen worden afgegeven. Dit wordt bevestigd door de informatie in HSDB<sup>19</sup> waarin tevens wordt vermeld dat polyethyleenglycolen niet significant irriterend voor de huid of ogen zijn en zeer laag in toxiciteit bij orale blootstelling.

Opgemerkt wordt dat polyethyleenglycol ook toepassingen heeft in farmaceutische formuleringen.

Gelet op het bovenstaande wordt een blootstelling aan polyolen die relevant zou kunnen zijn voor de gezondheid in de onderhavige casus niet verwacht.

Geconcludeerd wordt dat stoffen in de receptuur van de Nestaan Iso 30 en Nestaan Poly SD382/28 welke niet zijn gedetecteerd in het onderhavige onderzoek, niet geacht worden relevant te zijn wat betreft mogelijke risico's voor de gezondheid van bewoners.

---

<sup>19</sup> <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+25322-68-3>

## 4 Metingen

In 14 woningen zijn door TNO metingen verricht en per woning gerapporteerd. In annex I is een overzicht van de metingen per woning weergegeven. De huidige rapportage heeft als doel om via een integrale evaluatie van de gemeten stoffen in de betreffende woningen de gezondheidsrisico's na blootstelling te beoordelen. Om die reden zijn in tabel 2 de maximaal gemeten concentraties die gevonden zijn in de kruipruimte en woonkamer voor de verschillende stoffen weergegeven.

Tabel 2: maximale concentraties gemeten in de woningen

omschrijving	Maximaal gemeten waarden in de kruipruimte ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Maximaal gemeten waarden in de woonkamer ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Ratio maximaal gemeten waarden w:k <sup>1</sup>	Gemiddelde ratio w:k per woning <sup>2</sup>
Isocyaanzuur	0,223	0,316	1,4	2,2
Methyl isocyanaat (MIC)	0,024	0,024	1	1,7
Ethyl isocyanaat (EIC)	0,005	0,005	1	1,1
Propyl isocyanaat (PIC)	0,019	0,019	1	1,0
Fenyl isocyanaat (PHI)	0,003	0,003	1	1,0
Difenylnmethaandiisocyanaat (MDI)	0,0006	0,0031	<sub>3</sub>	<sub>3</sub>
1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan	565	84	0,15	0,16
1,1,1,3,3-pentafluorbutaan	13600	931	0,07	0,14
Benzyl dimethylamine	3,3	0,64	0,2	0,83
N, N-Dimethylcyclohexylamine	1,3	0,34	0,3	0,42
2-Dimethylaminoethanol	5,1	0,47	0,09	0,14
2,2'-Iminodiethanol	<	<	-	-

<sup>1</sup>: ratio max. conc. in de woonkamer / max. conc. in kruipruimte

<sup>2</sup>: gemiddelde van de individuele ratio's tussen gemeten concentraties in de woonkamer/kruipruimte

<sup>3</sup>: in 1 woning gemeten in de woonkamer, in een andere woning in de kruipruimte, en in 1 woning zowel in de kruipruimte als woonkamer gemeten (voor deze woning ratio w:k = 7,8)

De metingen in de woningen laten zien dat er zowel in de luchtmonsters in de kruipruimte, als in de luchtmonsters in de woonkamer, detecteerbare hoeveelheden isocyanaten, blaasmiddelen en katalysatoren aanwezig zijn. In 1 woning zijn ook metingen in een slaapkamer verricht (zie annex I, Amstelveen). De in de slaapkamer aangetroffen hoeveelheden isocyaanzuur en MIC zijn voor deze woning niet wezenlijk verschillend van de hoeveelheden die zijn waargenomen in de woonkamer en in de kruipruimte. Voor de blaasmiddelen zijn de gemeten hoeveelheden in de slaapkamer lager dan in de woonkamer, en veel lager dan in de kruipruimte is gemeten. De katalysatoren zijn niet aangetroffen in de luchtmonsters van de slaapkamer, waarbij in de kruipruimte voor sommige katalysatoren ca. 10x hogere concentraties zijn gemeten als in de woonkamer.

De hoogst gemeten concentraties in de kruipruimte zijn van de blaasmiddelen heptafluorpropan en pentafluorpropan. Deze 2 stoffen lijken dus op het tijdstip van meten nog te worden afgegeven vanuit de aangebrachte PUR isolatie. Op basis van de gegevens is de maximale overdracht van emitterende stoffen vanuit het PUR isolatiemateriaal naar de kruipruimte en woonkamer af te leiden. De ratio tussen de woonkamer en de kruipruimte geeft inzicht in de mate van overdracht vanuit de PUR isolatie naar de woonkamer. Gezien de omstandigheid dat de vloer als barrière aanwezig mag worden geacht, wordt de kans als klein beschouwd dat de overdracht vanuit de PUR isolatie naar de woonkamer groter is als naar de kruipruimte. Dit wordt bevestigd door de ratio's van de blaasmiddelen, waarvan de concentraties in de kruipruimte aanmerkelijk hoger zijn dan de concentraties die zijn waargenomen in de woonkamer, resulterend in ratio's <0,15 op basis van de maximaal gevonden waarden in de metingen. Indien de ratio's worden berekend op basis van de individuele waarnemingen, dan is te zien dat de ratio's voor beide blaasmiddelen zelfs nagenoeg gelijk zijn (0,16 vs. 0,14).

Voor de gemeten katalysatoren worden tevens ratio's ruim onder de 1 berekend, waarin de ratio's op basis van maximaal gemeten waarden in dezelfde orde grootte zijn als die van de blaasmiddelen, ondanks dat de absolute concentraties aanmerkelijk lager zijn dan die van de blaasmiddelen. Hieruit is af te leiden dat de concentraties katalysatoren aanwezig in de woonkamer met grote waarschijnlijkheid afkomstig zijn vanuit emissie uit de PUR isolatie.

Voor de gemeten isocyanaten worden hogere of gelijke concentraties gemeten in de woonkamer vergeleken met de kruipruimte voor isocyaanzuur, MIC, EIC en PHI, waarvoor ratio's van 1 of hoger worden berekend. Gelet op de ratio's van de blaasmiddelen en katalysatoren, lijkt het onwaarschijnlijk dat deze concentraties (geheel) het gevolg zijn van emissie vanuit de PUR isolatie. Mogelijk zijn er in de woonvertrekken andere bronnen van isocyanaten aanwezig.

Voor de gemeten isocyanaten PHI en MDI kan worden opgemerkt dat de gemeten waarden in de kruipruimte en woonkamer op het niveau van de aantoonbaarheidsgrens, de limit of quantification (LOQ), liggen en derhalve een grotere relatieve foutmarge bevatten. Daarnaast is er voor PHI slechts in 2 woningen in de kruipruimte en woonkamer en in 1 woning alleen in de kruipruimte een aantoonbare concentratie van PHI gevonden. Voor MDI is in 1 woning alleen in de kruipruimte en in een andere woning alleen in de woonkamer een lage concentratie van MDI in de lucht aangetoond. Op basis van deze gegevens lijkt de relatie tussen deze gemeten isocyanaten en een emissie vanuit de aangebrachte PUR isolatie op het moment van meten beperkt tot afwezig te zijn.

Concluderend kan gesteld worden dat de in de woonkamer gemeten concentraties aan blaasmiddelen en katalysatoren waarschijnlijk gerelateerd kunnen worden aan emissie vanuit het toegepaste PUR isolatie materiaal. Voor de isocyanaten lijkt het onwaarschijnlijk dat deze concentraties geheel het gevolg zijn van emissie vanuit het toegepaste PUR isolatie materiaal. Gelet op de gemeten concentraties, die voor de isocyanaten in absolute zin lager liggen dan voor de katalysatoren en blaasmiddelen, lijkt een ratio van ca. 0,5 een worst case inschatting te zijn. Bij een ratio van 0,5 en uitgaande van de optelsom van de maximaal gemeten waardes voor alle isocyanaten in de kruipruimte ( $0,275 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), kan verwacht worden dat het

aandeel aan isocyanaten in de woonkamer totaal ca.  $0,138 \mu\text{g}/\text{m}^3$  dat geacht mag worden maximaal te kunnen worden toegerekend aan mogelijke emissie gerelateerd aan de PUR isolatie, hetgeen ca. 38% is van de totaal gemeten maximale concentratie aan isocyanaten in de woonkamer ( $0,367 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Op basis van het bovenstaande is het mogelijk dat een (substantieel) deel van de isocyanaten zoals gemeten in de woonkamer, weken tot maanden na aanbrengen van de vloerisolatie, afkomstig is van een andere bron dan de PUR. Opgemerkt wordt dat er in de literatuur geen informatie beschikbaar is met betrekking tot de emissie van mogelijke degradatieproducten, waaronder isocyaanzuur en methyilisocyaanaat, van eindproducten op basis van MDI (of andere diisocyanaten). Dit gegeven is een kennishiaat waarbij, gelet op het voorzorgsprincipe waarbij ervan wordt uitgegaan dat gezondheidseffecten waar mogelijk voorkomen dienen te worden, er voor de huidige evaluatie wordt uitgegaan dat het niet uitgesloten is dat monoisocyanaten kunnen vrijkomen uit eindproducten op basis van MDI. Tevens is bekend dat bijvoorbeeld verbranding van biomassa, waaronder tabak, ook een bron van isocyanaten is.

## 5 Risicobeoordeling

Op basis van de hazard profielen zijn gezondheidkundige limietwaarden voor de algemene bevolking afgeleid op basis van de beschikbare gegevens. Voor elk van de gemeten componenten is in tabel 3 de hoogst gevonden (maximale) concentratie in de woonkamer (zie Annex I voor de meetgegevens per woning), afgezet tegen de in hoofdstuk 3 afgeleide gezondheidkundige limietwaarden.

Opgemerkt wordt dat de metingen zijn uitgevoerd weken tot maanden na het aanbrengen van de PUR isolatie in de betreffende woningen. De maximaal gemeten concentraties zijn derhalve niet representatief voor de concentraties die mogelijk aanwezig kunnen zijn geweest in de woningen ten tijde van het aanbrengen van de PUR isolatie, en/of in de periode direct na aanbrengen van het isolatie materiaal.

Tabel 3: maximale blootstelling

	Maximaal gemeten waarden in de woonkamer ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Limietwaarde ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Gezondheidsrisico voorzien
<b>Isocyanaten</b>			
Isocyaanzuur	0,316	12 <sup>1</sup>	*
Methyl isocyanaat	0,024	12 <sup>1</sup>	*
Ethyl isocyanaat	0,005	12 <sup>1</sup>	*
Propyl isocyanaat	0,019	12 <sup>1</sup>	*
Fenyl isocyanaat	0,003	14 <sup>1</sup>	*
Difenylmethaandiisocyanaat	0,0031	20 <sup>1</sup>	*
Totaal max. isocyanaten <sup>2</sup>	0,367	12 <sup>1</sup>	*
<b>Blaasmiddelen</b>			
1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan	84	3658000	Nee
1,1,1,3,3-pentafluorbutaan	931	301800	Nee
<b>Katalysatoren</b>			
Benzyl dimethylamine	0,64	24	Nee
N, N-Dimethylcyclohexylamine	0,34	875	Nee
2-Dimethylaminoethanol	0,47	1.500	Nee
2,2'-Iminodiethanol	<LOQ		

<sup>1</sup> Limietwaarde waarbij sensibilisatie en mogelijke allergene effecten zijn uitgezonderd

<sup>2</sup> ivm potentiële cumulatieve effecten voor de algemene toxiciteitsparameters

\* Voor algemene toxiciteits eindpunten, uitgezonderd sensibilisatie en daaruit voortkomende allergene effecten, worden geen gezondheidsrisico's voorzien.

De hoogst gemeten waarden van de blaasmiddelen en katalysatoren in de woonvertrekken leiden, afgezet tegen de limietwaarden voor deze componenten, in geen van de gevallen tot een overschrijding van de limietwaarden. Daarnaast zijn

geen toxicologische effecten bekend voor deze twee groepen van stoffen waarvoor de limietwaarden niet beschermend zouden kunnen zijn en is het niet waarschijnlijk dat er cumulatieve effecten op kunnen treden, gelet op de marges tussen de gemeten waarden en de limietwaarden. Derhalve kan worden geconcludeerd dat voor de blaasmiddelen (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan en 1,1,1,3,3-pentafluorbutaan) en katalysatoren (Benzyl dimethylamine, N, N-Dimethylcyclohexylamine en 2-Dimethylaminoethanol) geen gezondheidsrisico's te verwachten zijn bij de concentraties in de woonvertrekken zoals aanwezig op het moment van de metingen. De verbinding 2,2'-Iminodiethanol is niet aangetroffen in de woonvertrekken en wordt derhalve ook niet als een risico voor de gezondheid gezien.

De hoogst gemeten waarden van de isocyanaten in de woonvertrekken leiden, afgezet tegen de limietwaarden voor deze isocyanaten, in geen van de gevallen tot een overschrijding van de limietwaarden. Een van de toxicologische effecten van isocyanaten is echter dat deze sensibilisatie (overgevoeligheid) kunnen induceren bij daarvoor gevoelige personen. De afgeleide limietwaarden omvatten dus niet de eventuele gezondheidsrisico's in het geval personen gesensibiliseerd zijn voor isocyanaten.

In het geval personen gesensibiliseerd zijn voor een isocyaan, is het mogelijk dat bij blootstelling aan deze isocyaan al bij lage concentraties allergische reacties optreden die leiden tot astmatische symptomen. Een ondergrens waarbij deze reacties bij een gesensibiliseerde persoon niet meer op zullen treden is niet te herleiden uit de geraadpleegde literatuur en databases, en hangt mede af van de individuele gevoeligheid van personen. De gemeten concentraties isocyanaten in de woning bevinden zich mogelijk in de concentratie range waar bij gevoelige personen mogelijk effecten kunnen optreden. Naast astmatische symptomen, kan niet worden uitgesloten dat allergene en/of niet allergene contact dermatitis als gevolg van isocyaan blootstelling op kan treden, hetgeen zou kunnen leiden tot huidsymptomen als eczeem, jeuk, netelroos en opgezwollen armen en benen. Gegevens over concentraties in de lucht die bij daarvoor gesensibiliseerde personen kunnen leiden tot contact dermatitis konden echter niet worden herleid uit de literatuur.

Opgemerkt dient te worden dat in de woningen met name isocyaanzuur en in mindere mate methyl isocyaan en propyl isocyaan zijn aangetroffen. Voor isocyaanzuur is in de literatuur geen specifieke informatie aanwezig betreffende de (mate van) sensibiliserende eigenschappen en/of kruisreactiviteit met andere isocyanaten. Voor methylisocyaan zijn er wel aanwijzingen dat kruisreactiviteit met diisocyaan gesensibiliseerde personen op zou kunnen treden. Gelet op het toxiciteitsprofiel van de mono- en diisocyanaten dient er mee rekening gehouden te worden dat ook isocyaanzuur sensibiliserende eigenschappen heeft. Daarnaast dient ook rekening gehouden te worden met mogelijke kruisreactiviteit indien sensibilisatie voor een isocyaan heeft plaatsgevonden.

Methyl isocyaan is de op een na hoogst gemeten isocyaan in de betreffende woningen. Gelet op de mogelijke potentie tot sensibilisatie dient rekening gehouden te worden met een mogelijke ontwikkeling van astmatische symptomen als gevolg van blootstelling aan lage concentraties indien een hoog reactief persoon voor



isocyanaten als gevolg van kruisreactiviteit en/of methyl isocyanaat gesensibiliseerd is.

Difenylnmethaandiisocyanaat (MDI) is een van de hoofd ingrediënten van SPF in de huidige casus. Uit de resultaten van de metingen blijkt dat MDI slechts in een enkel geval in de kruipruimte en/of woonkamer op een zeer laag niveau is aangetoond. Op het moment van meten is er dus geen sprake van een significante afgifte van MDI uit de PUR.

Concluderend is niet uit te sluiten dat eenmaal voor isocyanaten gesensibiliseerde personen, als gevolg van blootstelling aan de concentraties isocyanaten zoals die zijn gemeten in de betreffende woningen, kunnen reageren met luchtweg-gerelateerde klachten. Ondanks dat er geen goede drempelwaarde voor inductie van sensibilisatie kan worden afgeleid, wordt de kans op sensibilisatie bij langdurige blootstelling aan de gemeten concentraties isocyanaten in de woonvertrekken als zeer klein tot afwezig ingeschat. Op basis van de beschikbare meetgegevens is niet uit te sluiten dat de gemeten isocyanaten voor een deel van andere bronnen dan de SPF afkomstig zijn. Zo kan bijvoorbeeld verbranding van hout en tabak ook een bron van bepaalde isocyanaten zijn.

Afhankelijk van de omstandigheden tijdens en net na het aanbrengen van de PUR vloerisolatie, in het bijzonder de mogelijke aanwezigheid van bewoners in de woning, is er een kans dat deze bewoners aan relatief hoge concentraties isocyanaten kunnen zijn blootgesteld. Aangezien onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de mogelijke hoogte van de concentraties aan isocyanaten in de woonvertrekken tijdens en direct na het aanbrengen van de PUR vloerisolatie, maar ook aangezien er geen drempelwaarde te bepalen is waarbij personen gesensibiliseerd kunnen raken bij een eenmalig hoge blootstelling aan isocyanaten, is niet te bepalen in hoeverre personen aanwezig in de woning tijdens het aanbrengen van de PUR vloerisolatie, gesensibiliseerd kunnen zijn geworden voor isocyanaten.

## 6 Conclusies

Voor de stoffen die bij de metingen zijn waargenomen in de lucht in woningen waarin PUR vloerisolatie is toegepast zijn, op basis van openbare literatuur en databases en volgens wetenschappelijk geaccepteerde methoden, gezondheidskundige limietwaarden afgeleid door TNO.

De hoogst gemeten waarden voor de isocyanaten, blaasmiddelen en katalysatoren, afgezet tegen de limietwaarde voor de individuele componenten op basis van algemene toxiciteitseindpunten, leiden niet tot een overschrijding van de betreffende limietwaarden. Geconcludeerd kan worden dat bij de blootstelling aan de gemeten blaasmiddelen en katalysatoren, zoals waargenomen in de woonruimten in de huidige casus, geen gezondheidsrisico's te verwachten zijn voor de algemene bevolking, ook niet bij langdurige continue blootstelling.

De limietwaarden voor de algemene toxiciteitseindpunten omvatten niet de mogelijkheid tot sensibilisatie en de gevolgen daarvan. Van verschillende isocyanaten is bekend dat deze sensibiliserend zijn. Concentraties die kunnen leiden tot sensibilisatie zijn niet bekend, maar een enkelvoudige hoge blootstelling bij een concentratie ruim boven de 20 ppb wordt in de literatuur beschreven als mogelijk sensibiliserend. De concentratie van 20 ppb is, afhankelijk van het molecuulgewicht van de stof, omgerekend  $35,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  voor isocyaanzuur en  $208 \mu\text{g}/\text{m}^3$  voor MDI. Opgemerkt wordt dat gelet op de kans dat personen gesensibiliseerd kunnen worden, genetische factoren mogelijk ook een rol kunnen spelen. Daarnaast is bekend dat er binnen de algemene populatie rekening moet worden gehouden met een diversiteit in gevoeligheid. Ondanks dat er geen drempelwaarde voor een inductie van sensibilisatie kan worden afgeleid, wordt de kans op sensibilisatie bij langdurige blootstelling aan de gemeten concentraties isocyanaten in de woonvertrekken ingeschat als zeer klein tot afwezig.

Als een persoon eenmaal gesensibiliseerd is voor isocyanaten, kan niet worden uitgesloten dat al bij een geringe blootstelling een allergische respons mogelijk is. Een ondergrens is hiervoor niet af te leiden uit de openbare literatuur en databases en zal variëren tussen personen gezien de individuele gevoeligheid. Er worden in de literatuur objectieve klachten op de luchtwegen beschreven bij een gesensibiliseerd persoon in een geconditioneerde provocatie test bij 15 minuten blootstelling aan  $0,51 \mu\text{g}/\text{m}^3$  MDI. Aangezien voor isocyanaten bekend is dat het effect een concentratie x tijd relatie kent, kan dus bij langere blootstellingduur aan lagere concentraties tevens een respons verwacht worden. Gelet op mogelijke kruisreactiviteit van isocyanaten is niet uit te sluiten dat gevoelige, gesensibiliseerde personen luchtweggerelateerde klachten kunnen ondervinden bij een normale aanwezigheid in de woonvertrekken bij de concentraties die gemeten zijn.

Naast luchtweggerelateerde klachten wordt in de literatuur aangegeven dat allergene en niet allergene contact dermatitis als gevolg van blootstelling aan isocyanaten kunnen optreden, met symptomen zoals eczeem, jeuk, netelroos en opgezwollen armen en benen. Echter, concentraties in de lucht die zouden kunnen leiden tot contact dermatitis konden niet worden herleid uit de literatuur. Derhalve kan niet worden uitgesloten dat bij blootstelling aan isocyanaten bij personen die daarvoor gesensibiliseerd zijn, dermale effecten kunnen optreden.

Aangezien onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de mogelijke hoogte van de concentraties aan isocyanaten in de woningen tijdens en/of direct na het aanbrengen van de PUR vloerisolatie, maar ook aangezien er geen drempelwaarde is te bepalen waarbij personen gesensibiliseerd kunnen raken bij een eenmalig hoge blootstelling aan isocyanaten, is niet te bepalen in hoeverre personen aanwezig in de woning tijdens het aanbrengen van de PUR vloerisolatie, gesensibiliseerd kunnen zijn geworden voor isocyanaten. In hoeverre de bewoners met gemelde gezondheidsklachten ook daadwerkelijk gesensibiliseerd zijn voor isocyanaten en een (kruis)reactie kunnen ervaren op de gemeten isocyanaten is TNO niet bekend. Gelet op deze onzekerheden is op basis van de huidige informatie geen causaal verband te leggen tussen het aanbrengen van PUR vloerisolatie en de gemelde gezondheidsklachten.

Gelet op de huidige casus zijn de volgende aspecten van belang:

- Er is geen informatie over de aard en concentraties van isocyanaten in de woongedeelten van een woning tijdens en direct na toepassen van PUR vloerisolatie in de kruipruimten. Concentraties aan isocyanaten in de woonvertrekken kunnen mogelijk mede afhankelijk zijn van het jaargetijde waarin de isolatie is aangebracht;
- Niet uitgesloten kan worden dat gevoelige personen die tijdens en direct na het aanbrengen van de PUR isolatie aanwezig zijn geweest in de woning, aan hoge concentraties isocyanaten kunnen zijn blootgesteld. Over de duur en hoogte van deze mogelijke blootstelling is zonder nader onderzoek geen inschatting te geven. Een concentratie die bij kortdurende blootstelling sensibilisatie voor isocyanaten kan induceren is niet bekend;
- Indien gevoelige personen gesensibiliseerd zijn voor isocyanaten kan niet worden uitgesloten dat zij kunnen reageren op blootstellingsniveaus van isocyanaten zoals gemeten in de woningen, zeker gelet op de langere tijd die dagelijks in de woning kan worden doorgebracht. In hoeverre personen met gezondheidsklachten in de huidige casus daadwerkelijk gesensibiliseerd zijn voor isocyanaten is vooralsnog niet bekend;
- Op basis van verschillen in concentratie van de blaasmiddelen tussen de kruipruimte en woonkamer, is het mogelijk dat een (substantieel) deel van de isocyanaten zoals gemeten in de woonkamer, weken tot maanden na aanbrengen van de vloerisolatie, afkomstig is van een andere bron dan de PUR. Niet uitgesloten kan worden dat gevoelige voor isocyaanaat gesensibiliseerde personen ook al kunnen reageren op blootstelling via deze mogelijk andere bronnen;

Onzekerheden voor de huidige casus:

- Op basis van de beschikbare informatie is geen specifieke drempelwaarde aan te geven waarboven gevoelige personen gesensibiliseerd kunnen worden aan isocyanaten, al dan niet als gevolg van een eenmalig hoge concentratie;
- Tevens is er geen drempelwaarde af te leiden voor isocyaanaat gesensibiliseerde personen waaronder geen gezondheidsrisico's te voorzien zijn bij hernieuwde blootstelling aan deze verbindingen;
- Voor de isocyaanzuur, die als hoogst gemeten isocyaanaat in de metingen is gevonden, is geen informatie beschikbaar betreffende de potentie tot

sensibilisatie en/of mogelijke kruisreactiviteit bij gesensibiliseerde personen voor andere isocyanaten.

Gelet op de bovenstaande conclusies wordt aanbevolen om een potentieel significante blootstelling aan isocyanaten te voorkomen teneinde het risico van sensibilisatie uit te sluiten.

In opdracht van NUON is TNO bezig met een nader onderzoek naar de hoogte van de concentraties aan isocyanaten, blaasmiddelen en katalysatoren, in woningen tijdens en/of direct na het aanbrengen van de SPF-vloerisolatie. Op basis van deze meetgegevens wordt een nadere evaluatie uitgevoerd naar de eventuele gezondheidsrisico's voor bewoners tijdens en/of direct na het aanbrengen van de SPF-vloerisolatie.

## 7 Ondertekening

Zeist,

## 8 Referenties

CDC (2004): Centers for Disease Control and Prevention -National Institute for Occupational Safety and Health; A Summary of Health Hazard Evaluations: Issues Related to Occupational Exposure to Isocyanates, 1989 to 2002

Dodd DE, Ledbetter AD, Mitchell AD (1997) Genotoxicity testing of the Halon replacement candidates trifluoroiodomethane(CF3I) and 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane(HFC227ea) using the Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma mutation assays and the mouse micronucleus test. *Inhalation Toxicology* 9(2):111-31.

Danish Ministry of the Environment (2007) Boyd HB, Mogensen BB. Survey and health assessment of selected respiratory sensitizers in consumer products. *Survey of Chemical Substances in Consumer Products*, No. 82.

Emmen HH, Hoogendijk EM, Klopping-ketelaars WA, Muijser H, Duistermaat E, Ravensberg JC, Alexander DJ, Borkhataria D, Rusch GM and Schmit B. (2000) Human safety and pharmacokinetics of the CFC alternative propellants HCF 134a (1, 1, 1, 2 tetrafluoroethane) and HCF 227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 -heptafluoropropane) following whole-body exposure. *Regul Toxicol Pharmacol*, 32 (1), 22–35

Engfeldt M, Isaksson M, Zimerson E and Bruze M. (2013) Several cases of work-related allergic contact dermatitis caused by isocyanates at a company manufacturing heat exchangers. *Contact Dermatitis*, 68(3):175-80

EU-RAR, 2005:

[http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk\\_assessment/REPORT/mdireport304.pdf](http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/mdireport304.pdf)

Fishwick D. (2012) New occupational and environmental causes of asthma and extrinsic allergic alveolitis. *Clin Chest Med*. 33(4):605-16.

Fisseler-Eckhoff A, Bartsch H, Zinsky R, Schirren J. (2011) Environmental isocyanate-induced asthma: morphologic and pathogenetic aspects of an increasing occupational disease. *Int J Environ Res Public Health*. 8(9):3672-87.

Gestis database voor limietwaarden voor de arbeidsplek. Benaderbaar via: [http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm\\_ueliste.aspx](http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste.aspx)

HSE (2008) Assessment of the potential for isocyanic acid and other monoisocyanates to cause respiratory irritation and sensitization. UK Health and Safety Executive. WATCH/2008/4

Krone CA. (2004) Diisocyanates and nonoccupational disease: a review. *Arch Environ Health*. 59(6):306-16.

Krone CA, Klingner TD. (2005) Isocyanates, polyurethane and childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 16(5):368-79.

Lemière C, Romeo P, Chabouillez S, Tremblay C, Malo JL. (2002) Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol.* 110(4):641-6.

Liippo J, Lammintausta (2008) K. Contact sensitization to 4,4'-diaminodiphenylmethane and to isocyanates among general dermatology patients. *Contact Dermatitis.* 59(2):109-14.

Luedeka R, Maarec A. (2013) A survey of the incidence of occupational asthma among flexible polyurethane foam slabstock plants. Publication of the Polyurethane Foam Association.

MAK (2008) Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (MDI) [MAK Value Documentation in German language, 2008] The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Wiley-VCH, ISBN: 9783527600410

Matheson J.M., Johnson V.J., Vallyathan V. and Luster M.I. (2005) Exposure and Immunological Determinants in a Murine Model for Toluene Diisocyanate (TDI) Asthma. *Toxicological Sciences* 84, 88–98

Ott MG. (2002) Occupational asthma, lung function decrement, and toluene diisocyanate (TDI) exposure: a critical review of exposure-response relationships. *Appl Occup Environ Hyg.* 17(12):891-901.

Ott MG, Diller WF, Jolly AT. (2003) Respiratory effects of toluene diisocyanate in the workplace: a discussion of exposure-response relationships. *Crit Rev Toxicol.* 33(1):1-59.

Pauluhn J., Poole A. (2011) Brown Norway rat asthma model of diphenylmethane-4,4'-diisocyanate (MDI): Determination of the elicitation threshold concentration of after inhalation sensitization. *Toxicology* 281: 15–24

Pronk A, Preller L, Raulf-Heimsoth M, Jonkers IC, Lammers JW, Wouters IM, Doekes G, Wisnewski AV, Heederik D (2007) Respiratory symptoms, sensitization, and exposure response relationships in spray painters exposed to isocyanates. *Am J Respir Crit Care Med.* 176(11):1090-7.

Roberts JM, Veres PR, Cochran AK, Warneke C, Burling IA, Yokelson RJ, Lerner B, Gilmen JB, Kuster WC, Fall R and De Gouw J (2011) Isocyanic acid in the atmosphere and its possible link to smoke-related health effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 108(22): 8966–8971.

SCOEL (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Methyl Isocyanate. SCOEL/SUM/118.

Suojalehto H, Linström I, Henriks-Eckerman ML, Jungewelter S, Suuronen K. (2011) Occupational asthma related to low levels of airborne methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in orthopedic casting work. *Am J Ind Med.* 54(12):906-10.

Svensson-Elfsmark L, Koch BL, Gustafsson A, Burgt A (2009) Rats repeatedly exposed to toluene diisocyanate exhibit immune reactivity against methyl isocyanate-protein conjugates. *Int Arch Allergy immunol.* 150(3):229-236.



Tsuang W, Huang YC (2012) Asthma induced by exposure to spray polyurethane foam insulation in a residential home. *J Occup Environ Med.* 54(3):272-3.

Vangronsveld E, Berckmans S, Spence M (2013). Comparison of Solvent/Derivatization Agent Systems for Determination of Extractable Toluene Diisocyanate from Flexible Polyurethane Foam. *Ann Occup Hyg.* doi: 10.1093/annhyg/mes093

Wisnewski A.V., Redlich C.A., Mapp C.E., Bernstein D.I. (2006) From: Asthma in the workplace, editors Bernstein et al, ISBN: 9780824729776. Chapter 21: Polyisocyanates and their prepolymers.

## Annex 1 Resultaten van de individuele metingen

Adres	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	k	w	k	w	k	w	k	w	k	w	k	w	k	w
Omschrijving Eenheid	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>
Isocyanic acid (ICA)	0,034	0,029	0,031	0,068	0,247	0,074	0,316	0,223	0,290	0,065	0,122	0,065	0,133	0,203
Methyl isocyanaat (MIC)	0,006	0,011	0,01	0,007	0,011	0,006	0,024	0,004	0,012	0,024	0,018	0,024	0,007	0,016
Ethyl isocyanaat (EIC)	<	<	<	<	<	<	0,003	<	<	0,003	0,003	0,003	<	0,005
Propyl isocyanaat (PIC)	<	<	<	<	<	<	<	<	<	0,012	0,012	0,012	<	0,013
Fenyl isocyanaat (PHI)	0,003	0,002	<	<	<	<	<	<	<	<	<	0,002	0,003	<
Methyleenbis(fenyl)diisocyanaat (MDI)	<	<	<	<	<	<	<	<	0,0007	<	<	0,0004	0,0031	<
1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan	175	3,2	<	477	13	565	<	<	<	lek	20	lek	<	13
1,1,1,3,3-pentafluorbutaan	1100	83	63	6100	394	13600	47,3	208	45	lek	399	lek	7	257
Benzyl dimethylamine	1,8	0,22	<	0,85	0,38	0,26	<	0,20	0,64	2,2	0,64	2,2	<	2,8
N, N-Dimethylcyclohexylamine	1,1	0,12	<	<	<	0,11	<	0,31	0,11	0,41	<	0,41	<	1,2
2-Dimethylaminoethanol	0,13	<	<	<	<	0,24	<	0,11	<	0,20	<	0,20	<	1,0
2,2'-Iminodiethanol	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<

k = kruipruimte

w = woonkamer

S = slaapkamer

&lt; = afwezig of lager dan de meetgrens

Lek = geconstateerde lekkage in het meetsysteem waardoor het meetresultaat onbetrouwbaar is.

adres	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]			
	k µg/m <sup>3</sup>	w µg/m <sup>3</sup>	k µg/m <sup>3</sup>	w µg/m <sup>3</sup>	k µg/m <sup>3</sup>	w µg/m <sup>3</sup>	k µg/m <sup>3</sup>	w µg/m <sup>3</sup>	k µg/m <sup>3</sup>	w µg/m <sup>3</sup>	k µg/m <sup>3</sup>	w µg/m <sup>3</sup>		
Isocyanic acid (ICA)	0,097	0,136	0,078	0,106	0,140	0,224	0,077	0,168	0,087	0,197	0,065	0,110	0,060	0,133
Methyl isocyanaat (MIC)	0,006	0,005	0,006	0,006	0,011	0,016	0,004	0,006	0,004	0,009	0,004	0,008	0,006	0,007
Ethyl isocyanaat (EIC)	0,003	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,004	0,005	0,004	0,004	0,004	0,004
Propyl isocyanaat (PIC)	0,015	0,019	0,019	0,019	0,017	0,017	0,017	0,018	0,016	0,016	0,016	0,015	0,016	0,016
Fenyl isocyanaat (PHI)	<	<	<	<	0,002	0,002	<	<	0,002	<	<	<	<	<
Methyleenbis(fenyl)diisocyanaat (MDI)	0,0006	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<
1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropaan	135	84	112	<	81	<	17	5	269	13	404	5	140	18
1,1,1,3,3-pentafluorbutaan	1500	931	1610	53	1270	50	305	100	3550	200	3540	84	2950	356
Benzyl dimethylamine	<	<	1,5	<	3,3	<	0,42	<	<	<	<	<	<	<
N, N-Dimethylcyclohexylamine	0,10	<	1,0	<	1,3	<	0,75	0,10	0,32	0,34	<	<	<	<
2-Dimethylaminoethanol	0,39	<	0,10	<	0,17	<	1,7	0,11	5,05	0,47	1,0	<	0,62	0,15
2,2'-Iminodiethanol	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<	<

k = kruipruimte

w = woonkamer

&lt; = afwezig of lager dan de meetgrens