

1510

Aminer och isocyanater i arbetslivet

EXPONERING OCH DESS EFFEKTER

I detta tvärvetenskapliga projekt har några institutioner vid Lunds universitet studerat kemiskt analytiska och medicinska problem i samband med exponering för aminer och isocyanater som förekommer i arbetslivet.

I den här studien redovisas metoder för analys av de aktuella aminerna och deras metaboliter i luft och biologiskt material, i detta fall blod och urin.

Aminer och isocyanater av olika slag förekommer i plastindustrier, i gjuterier och i målarfärg. En av dessa, trietylamin, har tidigare visat sig ge upphov till synstörningar vid en exponering som är väsentligt lägre än gränsvärdet. Men kunskapen om dessa ämnens giftighet är ofullständig.

BAKGRUND

Vid Lunds universitet har några institutioner under flera år intresserat sig för kemiskt analytiska och medicinska problem i samband med exponering för aminer och isocyanater som förekommer i arbetslivet. Inom detta projekt har institutionernas arbete samordnats tvärvetenskapligt i en serie undersökningar.

Inom ramen för det här avrapporterade arbetet har främst utvecklats metoder för analys av de aktuella aminerna och deras metaboliter i luft och biologiskt material. Dessa metoder är avsedda för studier av exponeringen i arbetsmiljön, av metabolismen och av möjligheten till biologisk övervakning av exponering och skyddsmöjligheter samt för studier av ohälsoeffekter. Resultat vad avser de första stegen i sådana studier redovisas också.

RESULTAT

Aminer

Ett första moment har avsett aminer. Exponering för aminer är vanligt förekommande i arbetslivet. Av särskilt praktiskt intresse är exponeringen för de aminer av olika slag som förekommer i plastindustrier, i gjuterier och i målarfärg. De aminer som är aktuella är bl a trietylamin (TEA) och dimetyletylamin (DMEA). Vi har i ett tidigare projekt visat att

TEA ger upphov till synstörningar vid en exponering långt under gällande gränsvärde. Kunskaperna om metabolismen av i arbetslivet aktuella aminer är ofullständig. Sådan kunskap är viktig för förståelsen av risker vid exponering och för möjligheterna att använda halter i biologiskt material (blod och urin) som ett mått på exponering och risk. Vi har tidigare utvecklat metoder för mätning av halt av TEA och dess metabolit trietylamin-N-oxid (TEAO) i urinen.

Inom detta projekt har utvecklats metoder för känslig och precis gaskromatografisk bestämning av DMEA i luft och av TEA, TEAO, dietylamin (DEA), DMEA och dimetyletylamin-N-oxid (DMEAO) i urin och blodplasma.

Dessa metoder har använts för studier av omsättning av TEA och DMEA hos arbetare i industrin och hos frivilliga försökspersoner (exponering via inhalation, oralt och intravenöst). Resultaten visar att halten av TEA och TEAO, respektive DMEA och DMEAO, i urin och plasma utgör ett bra index på industriell exponering.

Vi har kunnat ange lämpliga biologiska gränsvärden för TEA- och DMEA-exponering. För exponeringsnivån 10 mg TEA/m³ är utsöndringen i urin av TEA+TEAO 95 mmol/mol kreatinin och halten i plasma 2,8 µmol/l. Motsvarande värden för DMEA

(DMEA+DMEAO) är 135 mmol/mol kreatinin och 5,7 $\mu\text{mol/l}$. Metabolismen av TEA och DMEA uppvisar flera intressanta drag. Bland annat föreligger en betydande och intressant inter-individuell variation i oxidation. Det finns också en könsskillnad och en ålderseffekt för TEA. Vi har också indier på att rökning och alkoholintag påverkar metabolismen av TEA. De experimentella studierna visar också att TEAO återreduceras till TEA. Däremot sker demetylering till DEA bara i mycket begränsad omfattning, och bara i tarmen. Farmakokinetiska förhållanden vad gäller metabolismen har kunnat preciseras; halveringstiden för TEA, TEAO DMEA och DMEAO är några timmar. Dessa undersökningar har legat till grund för att det hygieniska gränsvärdet för TEA har sänkts från 40 till 8 mg/m^3 . Undersökningarna av DMEA har legat till grund för ett underlag till Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.

För att möjliggöra vidare studier av effekten av rökning på metabolismen av aminer har en känslig och precis metod för bestämning av nikotinmetaboliten kotinin utvecklats.

Arbetet med aminer har gett tillgång till metoder för bestämning av DMEA i luft samt DMEA och DMEAO i blod och urin samt metoder ägnade för vidare studier av metabolismen av TEA och DMEA och av andra praktiskt viktiga aminer, t ex metylmorfolin och cyklohexylamin.

Isocyanater

Ett andra moment i studierna har avsett isocyanater. Exponering för isocyanater är också vanligt förekommande i arbetslivet. Av särskilt intresse är prepolymeriserade isocyanater. Kunskaperna om exponeringen för isocyanater i arbetslivet är ofullständig.

Inom ramen för projektet har hittills utvecklats kromatografiska metoder som tillåter mätning av isocyanater, aminoisocyanter och aminer i termiska nedbrytningsprodukter av polyuretanplast i industrin. Mätningarna visar att mycket höga halter kan finnas i arbetslivet (över 10 ggr över gällande gränsvärde) och att en stor andel föreligger som aminoisocyanter och aminer. Den toxikologiska betydelsen av exponering för dessa komponenter är för närvarande oklar.

Isocyanater, aminer och aminoisocyanater absorberas i luftvägarna hos exponerade arbetare och kan utsöndras i metaboliserad form i urinen. Kunskaperna på dessa punkter är emellertid dåliga.

Inom ramen för projektet har hittills utvecklats en försöksmodell för experimentell exponering av försökspersoner i kammare under välkontrollerade förhållanden. Vidare har flera kromatografiska metoder utvecklats, vilka tillåter mätning av ami-

ner, härrörande från de praktiskt helt dominerande monomera isocyanaterna HDI, TDI och MDI, i urin i låga halter.

Omsättningen av HDA, HDI och DTI hos människor har studerats i begränsad omfattning. Efter oralt intag av HDA bestämdes HDA och 6-aminohexansyra i hydrolyserad urin. 90 procent av dessa båda metaboliter utsöndrades inom fyra timmar efter peroralt intag. Av den perorala dosen återfanns 1–6 procent som HDA och 1–27 procent som 6-aminohexansyra. Efter exponering för HDI av frivilliga försökspersoner visade sig halveringstiden av HDA koncentrationen i urin vara kort ($T_{1/2}=1,2$ timmar). 11–21 procent av den till HDI motsvarande mängden HDA utsöndrades inom 28 timmar. Efter exponering för TDI visade sig halveringstiden av koncentrationen av TDA i hydrolyserad urin vara kort (1,6–1,9 timmar). Efter 28 timmar hade 14–18 procent av den till 2,6-TDI motsvarande aromatiska aminen 2,6-TDA och 8–14 procent av den till 2,4-TDI motsvarande aromatiska aminen 2,4-TDA utsöndrats. Exponeringsförsök med exponering av frivilliga försökspersoner där halten TDI varierades erhöles ett linjärt samband mellan exponeringsdosen och utsöndrad mängd amin i hydrolyserad urin. Inledande studier för att använda halten av TDA i hydrolyserad plasma som ett mått på exponeringen har inletts. Preliminära resultat tyder på att detta kan vara ett intressant alternativ för de fall då exponeringen under en längre tid skall bestämmas.

Inom ramen för projektet har vidare studerats skyddseffekter av personlig skyddsutrustning vid exponering för polyisocyanater. Metoder för provtagning samt skyddsfaktorns storlek har klarlagts. Vid felaktigt val av filter kunde mycket höga halter av aerosolburen prepolymer isocyanat uppmätas innanför masken.

Arbetet med isocyanater har således gett tillgång till en rad metoder ägnade för vidare studier av exponeringen för isocyanater och motsvarande aminer samt deras metabolism. Vi har t ex medel att studera utsöndringen av metaboliter i urinen hos experimentellt exponerade försökspersoner och hos personer i arbetslivet. Detta ger möjlighet att klarlägga metaboliska vägar och farmakokinetiska förhållanden och bör ge perspektiv på riskerna vid exponering.

Analytiskt-kemiska problem

Ett tredje område som bearbetats inom ramen för projektet är vissa mer grundläggande analytiskt-kemiska problem med anknytning till analys av aminer och isocyanater i luft och biologiskt material. Av särskild betydelse är därvid metoder (med impregnerade membraner) för koncentrerings och

upparbetning av spår mängder av organiska ämnen i blod och urin. Vidare har utretts förutsättningarna för användning av en ny kromatografisk teknik (super critical fluid chromatography) för analys av kvävehaltiga föreningar i biologiska prover.

Projektet har, förutom specifik kunskap med relevans för aminers och isocyanaters yrkestoxikologi, frambringat mer grundkunskap vad gäller analytiskt-kemiska och toxikologiska problem.

RAPPORTEN

Exponering för och effekter av aminer och isocyanater i arbetslivet – interdisciplinära studier (16 sidor) kan beställas från

Institutionen för Yrkes- och Miljömedicin,
Lasarettet, 221 85 Lund, tel 040-17 10 00.

Pris: 10 kr

1510

För innehållet i sammanfattningen svarar
Staffan Skerfving

Institutionen för Yrkes- och Miljömedicin, Lasarettet, 221 85 Lund, tel 040-17 10 00.

Pnr 84-0166 Kemiska problemområden, allmänt (10) Augusti 1992

Arbetsmiljöfonden

BESÖKSADRESS Olof Palmes Gata 31
POSTADRESS Box 1122 111 81 STOCKHOLM
TELEFON 08-791 03 00 TELEFAX 08-791 85 90