

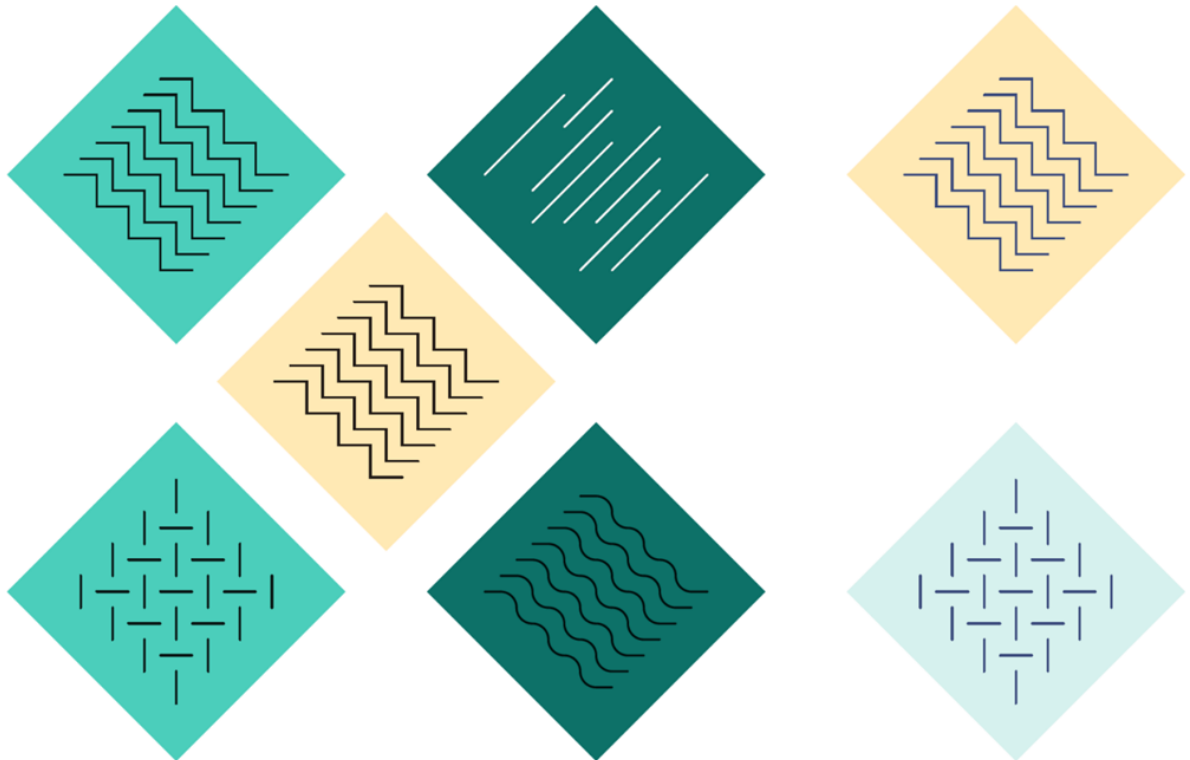


Arbeidstilsynet

Diisocyanater

Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

mai 25 | Revisjon av direktiv 2024/869/EU-Høringsutkast



Innhold

Innhold	1
Forord	2
Innledning	3
1. Stoffets identitet	3
1.1. Stoffets klassifisering	3
2. Fysikalske og kjemiske data	6
3. Grenseverdier	7
3.1. Nåværende grenseverdi	7
3.2. Grenseverdier fra EU	8
3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	8
3.4. Andre reguleringer	9
4. Toksikologiske data og helseeffekter	10
4.1. Anbefaling fra RAC	10
4.2. Kommentarer fra TEG	10
4.3. TEGs vurdering	13
5. Bruk og eksponering	14
5.1. Opplysning fra Produktregisteret	15
5.2. Eksponeringsdata	19
5.3. Prøvetakings- og analysemetode	20
6. Oppsummering og vurdering	21
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning	23
8. Ny grenseverdi og anmerkning	23
9. Referanser	24

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av grenseverdier utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og partene i arbeidslivet (Næringslivets Hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge) i henhold til Arbeidstilsynets retningslinje og rutine for utarbeidelse og fastsettelse av grenseverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren.

Dette grunnlagsdokumentet er utarbeidet ved implementering av Europaparlaments- og rådsdirektiv (EU) 2024/869 fastsatt 13. mars 2024, og er endring av Europaparlaments- og rådsdirektiv (EU) 2004/37 om vern av arbeidstakere mot risiko ved å være utsatt for kreftfremkallende, arvestoffskadelige eller reproduksjonstoksiske stoffer i arbeidet (CMRD) og rådsdirektiv 98/24/EF (det kjemiske-agens-direktivet, CAD) som handler om vern av arbeidstakere mot risiko for å bli eksponert for kjemikalier på arbeidsplassen.

EU har hatt som mål å fastsette juridisk bindende grenseverdier for 50 kreftfremkallende stoff gjennom flere endringsdirektiv til karsinogen-mutagen-direktivet samt å innføre veiledende eller helsebaserte grenseverdier gjennom endringer til det kjemiske-agens-direktivet. Når bindende grenseverdier er vedtatt i EU må medlemslandene/EØS-landene innføre samme verdi eller lavere. De bindende grenseverdiene tar hensyn til tekniske, økonomiske vurderinger i tillegg til de helsebaserte vurderingene. Disse veiledende grenseverdiene tar ikke hensyn til tekniske og økonomiske forhold, men medlemslandene/EØS-landene kan selv gjøre disse vurderingene før implementering. For veiledende direktivverdier kan de nasjonale grenseverdiene være høyere enn de som står oppført i direktivet dersom Norge finner det er nødvendig av tekniske og/eller økonomiske hensyn. I Norge forskriftsfastsettes direktivverdier slik at både bindende og veiledende grenseverdier er juridisk bindende verdier.

Direktivendringen gjelder grenseverdier for forurensning i arbeidsatmosfæren for diisocyanater og bly og uorganiske blyforbindelser samt biologiske grenseverdier for bly og uorganiske blyforbindelser.

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Det toksikologiske grunnlaget for stoffene i denne revisjonen baserer seg på kriteriedokumentasjon fra Committee for Risk Assessment (RAC) ved det europeiske kjemikaliebyrået (European Chemicals Agency, ECHA). Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk Ekspertgruppe for Grenseverdier (TEG) bidrar med toksikologiske og måletekniske vurderinger i dette arbeidet. Informasjon om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, og tilgjengelige eksponeringsdata fra virksomheter i ulike næringer fås fra eksponeringsdatabasen EXPO ved STAMI. Beslutningsprosessen skjer gjennom drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge deltar, orientering til Regelverksforum, og med påfølgende offentlig høring. Konklusjonene fra høringen med forskriftsendringer og nye grenseverdier forelegges Arbeids- og inkluderingsdepartementet, men det er Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen om forskriftsfastsettelse av grenseverdiene.

Innledning

Dette dokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for diisocyanater. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Risk Assessment Committee (RAC) ved det European Chemicals Agency (ECHA) for dette stoffet (vedlegg 1), samt vurderinger og kommentarer fra Toksikologisk Ekspertgruppe for Grenseverdier, TEG, ved STAMI fra 2021 (Kapittel 4).

1. Stoffets identitet

Isocyanater er organiske forbindelser som inneholder en eller flere funksjonelle isocyanatgrupper med formelen -N=C=O . Polyisocyanater brukes om isocyanater med flere isocyanatgrupper. Diisocyanater er forbindelser som består av to isocyanatgrupper.

Diisocyanat er den gruppen av isocyanater som er mest vanlig i arbeidssammenheng, og har formelen O=C=NRN=C=O , der R er en alifatisk, sykloalifatisk eller aromatisk hydrokarbonenhet av uspesifisert lengde. De er svært reaktive og reagerer hurtig eksotermt med alle typer nukleofiler. Aromatiske isocyanater er mer reaktive enn alifatiske isocyanater.

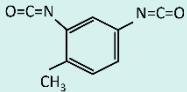
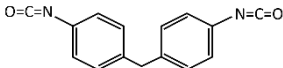
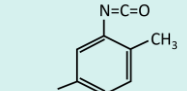
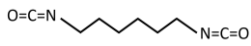
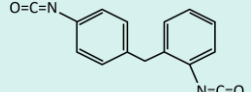
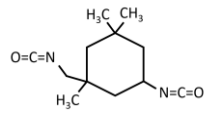
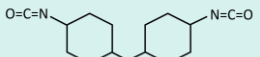
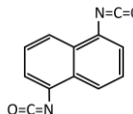
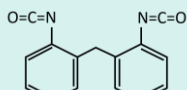
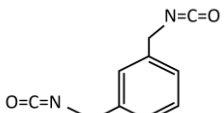
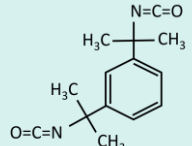
Det er 19 diisocyanater registrert under Reach, og 11 av disse står for over 99,9 % av registrert tonnasje, og hver enkelt av disse er registrert med minst 1000 tonn/år. Disse 11 er listet i tabell 1. Av disse 11 diisocyanatene har 9 harmonisert klassifisering i CLP.

11 diisocyanater og deres molekylformel, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EC-nr.) er gitt i tabell 1. [1]

1.1. Stoffets klassifisering

Av de 11 diisocyanatene fra tabell 1 er 9 diisocyanater klassifisert og merket i henhold til CLP Annex VI (Europaparlaments og rådsforordning (EF) nr. 1272/2008 av 16. desember 2008), tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier). Klassifiseringen er vist i tabell 2.

Tabell 1: 11 diisocyanater og deres identitet.

Forbindelse	Forkortelse	Strukturformel	CAS-nr.	EC-nr.
Toluendiisocyanat	TDI		26471-62-5	247-722-4
Difenylmetan-4,4'-diisocyanat	4,4'-MDI		101-68-8	202-966-0
2,4-toluen diisocyanat (4-metyl-m-fenylen diisocyanat)	2,4-TDI		584-84-9	209-544-5
Hexametylendiisocyanat	HDI		822-06-0	212-485-8
2,4'-metylendifenyl-diisocyanat	2,4'-MDI		5873-54-1	227-534-9
3-isocyanatometyl-3,5,5-trimetylsyklusheksylisocyanat	IPDI		4098-71-9	223-861-6
4,4'-metylendisykloheksyl-diisocyanat	Hydrogenert 4,4'-MDI (H12-MDI)		5124-30-1	225-863-2
1,5-naftalen diisocyanat	1,5-NDI		3173-72-6	221-641-4
2,2'-metylendifenyl-diisocyanat	2,2'-MDI		2536-05-2	219-799-4
1,3-bis(isocyanatometyl)benzen	m-XDI		3634-83-1	222-852-4
1,3-bis(1-isocyanato-1-metyletyl)benzen	m-TMXDI		2778-42-9	220-474-4

Disse er klassifisert og merket med koder i henhold til fareklasse, kategori og faresetninger, som gitt i tabell 2.

Tabell 2: Harmonisert klassifisering for de 9 av de 11 diisocyanatene fra tabell 1 som er klassifisert [2].

Forbindelse (CAS nr)	Fareklasse og kategori	Merkekode	Faresetning
4,4'-MDI' (101-68-8) 2,2'-MDI (2536-05-2) 2,4'-MDI (5873-54-1)	Carc. 2	H351	Mistenkes for å kunne forårsake kreft
	Acute Tox. 4	H332	Farlig ved innånding
	STOT SE 3	H335: C ≥ 5 %	Kan forårsake irritasjon av luftveiene
	STOT RE 2	H373	Kan forårsake organskader ved langvarig eller gjentatt eksponering.
	Skin Irrit. 2	H315: C ≥ 5 %	Irriterer huden
	Eye Irrit. 2	H319: C ≥ 5 %	Gir alvorlig øyeirritasjon
	Resp. Sens. 1	H334: C ≥ 0,1 %	Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding
	Skin Sens. 1	H317	Kan utløse en allergisk hudreaksjon
2,4'-TDI (584-84-9) TDI (26471-62-5)	Carc. 2	H351	Mistenkes for å kunne forårsake kreft
	Acute Tox. 2	H330	Dødelig ved innånding
	STOT SE 3	H335	Kan forårsake irritasjon av luftveiene
	Skin Irrit. 2	H315	Irriterer huden
	Eye Irrit. 2	H319	Gir alvorlig øyeirritasjon
	Resp. Sens. 1	H334: C ≥ 0,1 %	Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding
	Skin Sens. 1	H317	Kan utløse en allergisk hudreaksjon
	Aquatic Chronic 3	H412	Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann
1,5'-NDI (3173-72-6)	Acute Tox. 4	H332	Farlig ved innånding
	STOT SE 3	H335	Kan forårsake irritasjon av luftveiene
	Skin Irrit. 2	H315	Irriterer huden
	Eye Irrit. 2	H319	Gir alvorlig øyeirritasjon
	Resp. Sens. 1	H334	Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding
	Aquatic Chronic 3	H412	Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann
IPDI (4098-71-9)	Acute Tox. 3	H331	Giftig ved innånding
	STOT SE 3	H335	Kan forårsake irritasjon av luftveiene
	Skin Irrit. 2	H315	Irriterer huden
	Eye Irrit. 2	H319	Gir alvorlig øyeirritasjon
	Resp. Sens. 1	H334: C ≥ 0,5 %	Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding
	Skin Sens. 1	H317: C ≥ 0,5 %	Kan utløse en allergisk hudreaksjon
	Aquatic Chronic 2	H411	Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann
Hydrogenert 4,4'-MDI (5124-30-1) HDI (822-06-0)	Acute Tox. 3	H331	Giftig ved innånding
	STOT SE 3	H335	Kan forårsake irritasjon av luftveiene
	Skin Irrit. 2	H315	Irriterer huden
	Eye Irrit. 2	H319	Gir alvorlig øyeirritasjon
	Resp. Sens. 1	H334: C ≥ 0,5 %	Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding
	Skin Sens. 1	H317: C ≥ 0,5 %	Kan utløse en allergisk hudreaksjon

2. Fysikalske og kjemiske data

Fysikalske og kjemiske data for de 11 diisocyanater som står for over 99,9 % av registrert tonnasje er oppgitt i tabell 3.

Tabell 3: Fysikalske og kjemiske data for de elleve diisocyanater oppført i tabell 1. Data gitt av TEG.

Forkortelse	EC-nr.	Molekyl-vekt (g/mol)	Smeltepunkt	Kokepunkt	Damptrykk	Omregningsfaktor, 25 °C (1 ppm til mg/m³)
TDI	247-722-4	174.16	21 °C	251 °C	1.5 Pa (20 °C) [r]	7.12
4,4'-MDI	202-966-0	250.25	38 °C	314 °C	1.2x10 ⁻³ Pa (25 °C)	10.23
2,4-TDI	209-544-5	174.16	21 °C	251 °C	2.8 Pa (25 °C)	7.12
HDI	212-485-8	168.19	-67 °C	255 °C	2.2 Pa (25 °C)	6.88
2,4'-MDI	227-534-9	250.25	34-38 °C	Dekomp 241 °C [r]	9.7x10 ⁻⁴ Pa (25 °C)	10.23
IPDI	223-861-6	222.28	-60 °C	158-159 °C (15 Torr)	0.34 Pa (25 °C)	9.09
H12-MDI	225-863-2	262.35	Ingen krystallisering	167-168 °C (1.5 Torr)	2.3x10 ⁻³ Pa (25 °C)	10.73
1,5-NDI	221-641-4	210.19	130-132 °C	220-221 °C (40 Torr)	0.06 Pa (25 °C)	8.59
2,2'-MDI	219-799-4	250.25	43 °C	270 °C [r]	7.8x10 ⁻⁴ Pa (25 °C)	10.23
m-XDI	222-852-4	188.18	-7 °C	126 °C (1 Torr)	0.2 Pa (25 °C)	7.69
m-TMXDI	220-474-4	244.29	4 °C	249 °C [r] 106 °C	0.8 Pa (25 °C)	9.99

3. Grenseverdier

3.1. Nåværende grenseverdi

Nåværende grenseverdi (8 timer) i Norge for diisocyanater er 0,005 ppm. Korttidsverdien for diisocyanater er 0,01 ppm.

Diisocyanater har anmerkningene A (Kjemikalier som skal betraktes som at de fremkaller allergi eller annen overfølsomhet i øynene eller luftveier, eller som skal betraktes som at de fremkaller allergi ved hudkontakt.)

2,4-toluendiisocyanat og 2,6-toluendiisocyanat har i tillegg anmerkning K (kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende).

Grenseverdien er oppgitt i mg/m³ for syv ulike diisocyanater. Dette er vist i tabell 4. I tabellen er det også vist hva dagens grenseverdi og korttidsverdi er omregnet til i mg NCO/m³. Dette er fordi forslag til ny grenseverdi fra EU er gitt i mg NCO/m³.

Omregningen er gjort ved bruk av formelen [1] under hvor K står for konsentrasjon og NCO er isocyanatgrupper med formelen -N=C=O:

$$K_{\text{NCO}} (\text{mg/m}^3) = \frac{(K_{\text{diisocyanat}} (\text{mg/m}^3)) * (\text{antall NCO-grupper}) * (\text{molevekt NCO} = 42 (\text{g/mol}))}{(\text{total diisocyanat molevekt (g/mol)})}$$

Tabell 4: Dagens grenseverdier for diisocyanater.

CAS-nummer	Komponent	Grenseverdi, ppm	Grenseverdi, mg/m ³	Korttidsverdi, ppm	Grenseverdi, mg NCO/m ³	Korttidsverdi, mg NCO/m ³
	Diisocyanater	0,005		0,01		
101-68-8	Difenylmetan-4,4'-diisocyanat (MDI)	0,005	0,05	0,01	0,016	0,0032
5124-30-1	Disykloheksylmetan-4,4'-diisocyanat	0,005	0,05	0,01	0,016	0,0032
822-06-0	Hexametylen-diisocyanat (HDI)	0,005	0,035	0,01	0,017	0,0034
4098-71-9	Isoforon-diisocyanat	0,005	0,045	0,01	0,017	0,0034
3173-72-6	Naftalen-1,5-diisocyanat	0,005	0,04	0,01	0,016	0,0032
584-84-9	2,4-toluen-diisocyanat	0,005	0,035	0,01	0,017	0,0034
91-08-7	2,6-toluen-diisocyanat	0,005	0,035	0,01	0,017	0,0034

3.2. Grenseverdier fra EU

3.2.1. Grenseverdi for luftforurensing

Forslag til ny grenseverdi fra EU for diisocyanater, målt som isocyanaters funksjonelle gruppe, NCO:

- Grenseverdi, 8 timer: 6 µg/m³ (0,006 mg/m³)
- Korttidsverdi, 15 minutter: 12 µg/m³ (0,012 mg/m³)
- Overgangsperiode: 10 µg/m³ NCO (8 timer) og 20 µg/m³ NCO (15 min) skal gjelde til 31.12.2028
- Anmerkninger:
 - A (Kjemikalier som skal betraktes som at de fremkaller allergi eller annen overfølsomhet i øynene eller luftveier, eller som skal betraktes som at de fremkaller allergi ved hudkontakt)
 - H (Kjemikalier som kan tas opp gjennom huden)

3.2.2. Biologisk grenseverdi

For å vurdere grad av eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

Hverken EU-direktivet eller RACs evaluering [3] foreslå en biologisk grenseverdi for diisocyanater.

RAC [3] anbefaler en veiledende biologisk grenseverdi lik kvantifiseringsgrensen (LOQ) for relevante metabolitter av diisocyanater (diaminer) i urin.

3.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Grenseverdier for diisocyanater fra andre land er gitt i tabell 5.

Tabell 5: Grenseverdier for diisocyanater fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Grenseverdi (8 timer)		Korttidsverdi (15 min)		Anmerkning	Kommentar
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
Sverige [1]	0,002		0,005		Sensibiliserende	Korttidsverdi: 5 minutters gjennomsnitt.
Danmark [4]	0,005		0,010			
Finland [1]				0,035		Målt om NCO
Storbritannia [1]		0,02		0,07		Målt som NCO

For nåværende grenseverdier for spesifikke diisocyanater vises det til RAC [1].

3.4. Andre reguleringer

Reach vedlegg XVII begrenser adgangen til produksjon, import, bruk og omsetning av nærmere angitte farlige stoffer, stoffblandinger og produkter.

Reach-forordningens annex XVII inneholder en restriksjon knyttet til bruk av diisocyanater [5].

Begrensningen som foreslås i vedlegg XV-dokumentasjonen har som formål å begrense bruken av diisocyanater i industrielle og yrkesmessige anvendelser til de tilfellene der en kombinasjon av tekniske og organisatoriske tiltak er gjennomført, og en standardisert grunnleggende opplæring er fullført.

Restriksjonen innebærer at:

1. Diisocyanater ikke skal brukes som stoffer alene, som bestanddel i andre stoffer eller i blandinger til industriell bruk og yrkesbruk etter 24.august 2023, med mindre

a) konsentrasjonen av diisocyanater enkeltvis og i kombinasjon er mindre enn 0,1 vektprosent, eller

b) arbeidsgiveren eller den selvstendig næringsdrivende sikrer at industrielle brukere eller yrkesbrukere med godkjent resultat har fullført opplæring i sikker bruk av diisocyanater før de bruker stoffet/stoffene eller stoffblandingen/stoffblandingene

2. Diisocyanater må ikke bringes i omsetning som stoffer alene, som bestanddel i andre stoffer eller i stoffblandinger til industriell bruk og yrkesbruk etter 24. februar 2022, med mindre

a) konsentrasjonen av diisocyanater enkeltvis og i kombinasjon er mindre enn 0,1 vektprosent, eller

b) leverandøren sikrer at mottakeren av stoffet/stoffene eller blandingen/blandingene får informasjon om kravene omhandlet i nr. 1 bokstav b), og at følgende angivelse er slik anbrakt på emballasjen at den er klart atskilt fra resten av opplysningene på etiketten: «Fra 24. august 2023 kreves hensiktsmessig opplæring før enhver industriell bruk eller yrkesbruk.»

I restriksjonen er det spesifisert hva opplæringen nevnt skal inneholde og hvordan denne skal gjennomføres.

Det europeiske kjemikaliebyrået ECHA har samlet 40 regelverk i en database ([europa.eu](https://europea.eu)) med informasjon om hvordan kjemiske stoffer er regulert, og regelverk for de stoffene er søkbare: [Legislation - ECHA](https://europea.eu)

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1. Anbefaling fra RAC

Det er registrert 19 unike diisocyanatderivater under REACH-forordningen (EC1907/2006). Uønskede helseeffekter forårsakes av en felles funksjonell gruppe ($R-N=C=O$) (NCO-gruppen). Derfor blir diisocyanatene vurdert samlet av RAC gjennom en gruppering basert på forekomst av den funksjonelle NCO-gruppen og diisocyanatkonsentrasjonen er omregnet til og angitt som $[\mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ NCO}]$. Omregningen tar høyde for antall NCO grupper i isocyanatderivatet og molekylvekt. For mer detaljer rundt omregningen henvises til RACs opinion (2020), Annex 1 [1].

RAC foreslår videre en felles grenseverdi og korttidsverdi for alle diisocyanatene. Tilsvarende gruppering er implementert i EUs vedtatte kjemikaliestrategi for bærekraft.

Ifølge RAC er det ikke mulig å identifisere en nedre terskel for bronkial hyperrespons eller for utvikling av allergisk astma ved eksponering for diisocyanater. Terskelen for å utvikle sensibilisering og astma forekommer sannsynligvis ved svært lave nivåer som det finnes få observasjoner for.

RAC anbefaler en 15-minutters korttidsverdi (STEL=Short term exposure limit) som er maksimalt en faktor 2 høyere enn den endelige grenseverdien som blir fastsatt. Denne korttidsverdien bør ikke overstige $6 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ NCO}$. Det innebærer ifølge RACs anbefaling at en 8-timers grenseverdi ikke bør overstige $3 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ NCO}$. RAC anbefaler også anmerkning for hud- og luftveissensibilisering, samt anmerkning for hudopptak.

4.2. Kommentarer fra TEG

4.2.1 Begrunnelse for bindende grenseverdi for diisocyanater

Diisocyanater oppfyller kriteriene for klassifisering som farlige kjemiske stoffer i henhold til Artikkel 2 (b) i direktiv 98/24/EC (CAD; Chemical Agent Directive). Det finnes ingen tidligere grenseverdi eller korttidsverdi for diisocyanater på EU-nivå under CAD. Grunnen til at den nå fastsatte grenseverdien er satt som bindende i EU/EØS, er at det ikke er mulig å fastsette en sikker nedre grense for eksponering, fordi det alltid vil være knyttet en restrisiko ved eksponering for enhver konsentrasjon av diisocyanater.

Advisory Committee on Safety and Health at Work (ACSH) [6] uttaler at kombinasjonen av REACH-restriksjon om opplæring av arbeidere, og OSH-bestemmelser med grenseverdier og helseovervåking, er de mest effektive tilnærmingene for å forhindre toppeksposeringer av diisocyanater. Det vil dermed forebygge utvikling av astma og andre luftveiseffekter.

4.2.2 Grunnlagsdokument

Som grunnlagsdokument er RACs "Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for diisocyanates" fra 2020 [3] benyttet, inkludert Annex 1 (ECHA bakgrunnsdokument) [1].

RAC bygger sin evaluering på relevante REACH registreringer og internasjonal litteratur og evalueringer, som ACGIH (2016) [7], AGS (2006) [8], ANSES (2019) [9], ATSDR (2018) [10], DECOS (2018) [11], DFG (2012) [12], DFG (2015) [13], ECHA (2018) [14], IARC (1999) [15], IPCS (1987) [16] og OECD (2001) [17].

4.2.3 Toksikokinetikk

Opptak/absorpsjon: Data fra mennesker og dyr viser at diisocyanater tas lett opp ved innånding, som også er den dominerende eksponeringsveien. Diisocyanatene tas også opp til en viss grad gjennom huden, hvor det er vist at de trenger inn i det ytre hudlaget, for deretter å omdannes til konjugater eller metabolitter. Både innånding og hudeksponering er sannsynlige og relevante eksponeringsveier. Begge eksponeringsveier kan indusere respiratorisk sensibilisering. Bidraget fra hudeksponering til respiratorisk sensibilisering kan, for øvrig, foreløpig ikke kvantifiseres.

Distribusjon: Ifølge DECOS (2018) [11] bindes diisocyanater til albumin i plasma. I tillegg har det vært vist binding til makromolekyler i blodet og til hemoglobin. Videre kan diisocyanater binde seg til keratin-18 i bronkialepitelet og til albumin i væsken som dekker luftveisepitelet.

Metabolisme: Diisocyanater er reaktive molekyler på grunn av den funksjonelle gruppen $R-N=C=O$, og reagerer med vev de kommer i kontakt med. De blir i mindre grad absorbert og distribuert som frie diisocyanatmolekyler. Ulike metabolitter kan dannes, avhengig av eksponeringsveien. Disse metabolitter danner lett addukter med nukleofile biologiske makromolekyler, spesielt albumin eller hemoglobin. Det dannes også glutationkonjugater.

Eliminering/Utskillelse: Diisocyanat-metabolitter skilles primært ut via feces og urin. Konjugater av diisocyanater og albumin finnes over lengre tid i sirkulasjonssystemet.

4.2.4 Biomonitorering

Diisocyanateksponering kan bestemmes ved mengden av tilsvarende diaminer i urinen eller ved diisocyanat-addukter med hemoglobin eller albumin i blodet. Begge typer biomarkører reflekterer både inhalasjonseksponering og dermalt opptak av diisocyanater.

Ifølge RACs evaluering [1,3] er det imidlertid vanskelig å identifisere en pålitelig korrelasjon mellom diisocyanatnivåer i luft og biomarkørkonsentrasjon, spesielt ved lave eksponeringsnivåer. Dermed er det ikke grunnlag for å etablere en biologisk grenseverdi.

Bakgrunnsnivåer av diaminer i urin i den generelle befolkningen er vanligvis under kvantifiseringsgrensen (LOQ). Derfor foreslås det å sette den biologisk veiledende grenseverdien ved LOQ for relevante diisocyanatmetabolitter (diaminer) i urin. Påvisning av isocyanatmetabolitter i urin etter hydrolyse ved gasskromatografi kombinert med massespektrometrisk deteksjonssystem ser ut til å være den mest egnede metoden, som er pålitelig og sensitiv nok til å tillate samtidig screening av flere urinmetabolitter.

Biomonitorering kan ikke brukes til å identifisere toppeksposeringer for diisocyanater.

Til nå er en pålitelig kvantitativ måling av dermal isocyanateksponering ikke mulig på arbeidsplassen. Imidlertid er semikvantitative metoder tilgjengelige som er rimelige og enkle å bruke.

4.2.5 Helseeffekter

Akutt toksisitet

De viktigste akutte effektene induisert av diisocyanater er forbundet med symptomer som oppstår etter eksponering ved inhalasjon. Diisocyanater kan forårsake både luftveis- og hudirritasjon og sensibilisering, lungeblødning, emfysem, lungebetennelse og død. Hos allerede sensibiliserte individer vil terskelen for å få akutte allergiske reaksjoner ligge betydelig lavere enn hos ikke-sensibiliserte individer ved førstegangs eksponering.

Kronisk toksisitet

Noen enkeltstående studier indikerer et visst potensial for nevrotoksiske effekter hos mennesker eksponert for diisocyanater over lengre tid, men dataene er for få til å avdekke en klar sammenheng. Ifølge RAC [1,3] er det ingen indikasjoner på nevrotoksitet hos forsøksdyr.

De viktigste effektene på organer hos forsøksdyr er varierende nivåer av lesjoner i luftveiene som oppstår ved inhalering av diisocyanater. Mindre, reversible, nasale lesjoner i rotter ble observert allerede ved lave doser av 0.015-0.035 mg/m³ NCO etter gjentatt eksponering gjennom tre eller tretten uker. Ved høyere konsentrasjoner var lesjonene mer alvorlige.

Irritasjon og korrosivitet

Diisocyanater er kjent for å forårsake hud- og øyeirritasjon, og har harmoniserte klassifiseringer i CLP som hud- og øyeirriterende stoffer. Diisocyanater forårsaker også luftveisirritasjon. Noen diisocyanater er også etsende.

Sensibilisering/astma

Diisocyanater er sensibiliserende både via luftveiene ved innånding og via hud, noe som kan forårsake arbeidsrelatert allergisk astma og hudallergi. Diisocyanater er også sensibiliserende i dyremodeller.

En viktig faktor for utvikling av arbeidsrelatert allergisk astma antas å være toppeksposering som induserer sensibilisering. Luftveisallergi og astma utvikles etter induksjon av sensibilisering. Hvis sensibilisering forhindres, vil fremkalling av astma og luftveisallergi også forhindres. Det er en stor variasjon i individuell følsomhet hos allerede sensibiliserte

forsøkspersoner, og det vil være vanskelig å estimere et "sikkert" eksponeringsnivå for denne gruppen.

Derfor foreslås sensibilisering av naive individer snarere enn fremkalling hos allerede sensibiliserte personer å være et mer egnet endepunkt for å tjene som grunnlag for en grenseverdi (Dotson et al., 2015) [18].

Genotoksisitet

Det er ikke tilstrekkelig bevis til å konkludere med at eksponering for diisocyanater resulterer i genotoksiske effekter.

Karsinogenisitet

Flere diisocyanater, for eksempel TDI og MDI, ble vurdert for deres kreftfremkallende egenskaper. Det internasjonale byrået for kreftforskning (IARC) [15] klassifiserte TDI som mulig kreftfremkallende (Group 2B carcinogen), mens det for MDI ikke foreligger nok evidens til å foreta en klassifisering. Flere diisocyanater har den harmoniserte CLP-klassifiseringen Carc 2 (mistenkt for å forårsake kreft).

Reproduksjonstoksisitet

Det er ingen epidemiologiske studier på reproduksjonstoksisitet av diisocyanater tilgjengelig. Data i forsøksdyr indikerer ingen reproduksjons- eller utviklingstoksiske effekter.

Kritisk effekt

Luftveiseeffekter, spesielt irritasjon, sensibilisering og arbeidsrelatert astma, er de kritiske effektene ved diisocyanateksponering som ifølge RAC [1,3] bør brukes som utgangspunkt for risikovurdering for diisocyanater.

Luftveisirritasjon ble valgt av RAC [1,3] som kritisk effekt for avledning av en 15-minutters korttidsverdi og 8-timers grenseverdi, i og med at beskyttelse mot irritasjon vil forhindre sensibilisering. Grenseverdiene vil imidlertid ikke beskytte mot allergiske reaksjoner hos allerede sensibiliserte individer. RAC [1,3] bruker Vandenplas et al. (1999) [19] som nøkkelstudie. I denne studien med 17 frivillige friske forsøkspersoner resulterte en toppeksponering med TDI ($\sim 67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO) i 20 min i luftveisirritasjon. RAC [1,3] brukte denne konsentrasjonen til avledning av en 15-minutters korttidsverdi av $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO.

Virkningsmekanisme for kritisk effekt

Felles for diisocyanatene er den funksjonelle gruppen $\text{R-N}=\text{C}=\text{O}$ (NCO). Basert på reaktiviteten til NCO-gruppen kan det antas en felles virkningsmekanisme for alle diisocyanater. NCO-gruppen bindes til proteiner, som trolig kan være en av flere molekylære mekanismer involvert ved sensibilisering induisert av diisocyanater.

4.3. TEGs vurdering

TEG støtter grupperingen av de 19 unike diisocyanatene som er foreslått av RAC [1,3]. Felles for alle diisocyanatene er NCO-gruppen, som gjennom binding til proteiner antas å forårsake sensibilisering. Det er ingen overbevisende evidens som tilsier at det er forskjeller i styrke mellom forskjellige diisocyanater.

EU har i direktiv 2023/0033 foreslått en grenseverdi for diisocyanater på $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO (8-timer) og en korttidsverdi på $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO med et forslag til overgangsperiode $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO og $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO fram til desember 2028. Som beskrevet i avsnitt 4.1, har RAC i sin gjennomgang av helseeffekter av diisocyanater ikke identifisert en terskel for induksjon eller fremkalling av respiratorisk sensibilisering. Man kan derfor ikke utelukke en helserisiko, selv ved lave eksponeringer. Både forslag fra EU direktivet og RAC vil medføre en restrisiko ved eksponering for diisocyanater.

Til å vurdere helseeffektene ved korttidseksponering for diisocyanater har RAC valgt å benytte en studie på luftveisirritasjon hos frivillige forsøkspersoner [19]. Med utgangspunkt i denne studien har RAC [1,3] avledet en 15-minutters korttidsverdi for diisocyanater på $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO. Siden induksjon av sensibilisering via luftveisirritasjon etter kortvarig toppeksposering antas å være en viktig faktor i utvikling for arbeidsrelatert allergisk astma, støtter TEG RACs valg av nøkkelstudien selv om den bare har inkludert få individer.

TEG gjør imidlertid oppmerksom på at DECOS (2018) [11] benytter to epidemiologiske studier som nøkkelstudier, der de kommer frem til en risikomatrise hvor langtids- eller kumulativ eksponering for diisocyanater ved $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ NCO gir en 1% økt risiko for arbeiderne til å utvikle luftveiseffekter, som irritasjon og allergisk astma.

Diisocyanater bør fortsatt ha anmerkning som allergifremkallende (A), samt anmerkning for hudopptak (H).

TEG er også enig med RAC i at det ikke er grunnlag for å etablere en biologisk grenseverdi for diisocyanater. Samtidig støtter TEG uttalelsen fra ACSH [6] om at REACH restriksjon, grenseverdier, og helseovervåking er de mest effektive tilnærmingene for å forhindre toppeksposeringer av diisocyanater.

TEG gjør oppmerksom på at den foreslåtte grenseverdien ikke vil beskytte allerede sensibiliserte individer mot allergiske reaksjoner eller utvikling av allergisk astma. Disse personene bør helt unngå eksponering for diisocyanater.

5. Bruk og eksponering

Diisocyanater er viktige industrikjemikalier. De brukes som råmaterialer for alle polyuretanprodukter som dannes når et isocyanat reagerer mer en polyol (organiske forbindelser som inneholder mer enn én hydroksylgruppe). Polyuretanmaterialer er lette, sterke, bestandige og motstår slitasje og korrosjon. Dette gjør at de brukes i stor skala i Europa, f.eks. til maling, lakk, lim, fugemasse, bygnings- og isolasjonsskum, skumgummi og overflatebehandling.

De 11 diisocyanatene som er presentert i tabell 1 utgjør mer enn 99,9 % av isocyanatene som er produsert i og importert til Europa. Den mest vanlige kommersielle TDI (m-tolylidene diisocyanat) er en blanding av 2,4'-TDI and 2,6'-TDI (80/20 TDI eller 65/35 TDI). Denne varianten av TDI utgjør 48% av bruk av isocyanater. Deretter følger 4,4'-MDI med 29%, 2,4'-

TDI med 12% og HDI med 4.3%. Disse fire forbindelsene utgjør til sammen 94 % av isocyanater produsert i og importert til Europa.

Bruksområde varierer noe mellom ulike diisocyanater. Men de tre diisocyanatene som det produseres mest av, TDI, 4,4-MDI og 2,4-TDI, er alle aromatiske isocyanater og har liknende bruksområder. Disse brukes blant annet til fleksible og stive skum, lim og fugemasse. Alifatiske isocyanater (HDI og IPDI) brukes ofte i belegg og maling.

Yrkesmessig eksponering for isocyanater avgjøres av flere faktorer.

Flyktige diisocyanater med lav molekylvekt har et høyt damptrykk allerede ved romtemperatur. TDI og HDI er to eksempler på diisocyanater som fordamper lett og som kan bidra til betydelige konsentrasjoner i arbeidsatmosfæren.

Høye temperaturer øker damptrykket og dermed i hvilken grad diisocyanatene fordamper. Monomere av diisocyanater vil vanligvis ikke nedbrytes ved høye temperaturer, men enkelte polyuretan produkter kan brytes ned allerede ved 150-200 grader C. Termisk nedbryting kan frigi den opprinnelige monomere diisocyanaten, i tillegg til andre lavmolekylære isocyanater eller fragmenter. Varmt arbeid, som sveising, lodding, sliping, behandling med varmluftpistol, oppvarming av diisocyanatbasert lim eller polyuretanprodukter og flammelaminering kan derfor føre til betydelig eksponering for isocyanater.

Isocyanatbasert maling og lakk påføres ofte ved spraying, f.eks. HDI-basert spraylakk som ofte brukes ved billakkering. Spraying gir aerosoldannelse og kan føre til høy eksponering. Spray-skum kan også føre til betydelig eksponering, spesielt ved påføring på store overflater. Eksponering via innånding kan også forekomme når det dannes støv fra faste diisocyanatholdige produkter.

Hudkontakt med isocyanatholdige produkter som uherdet polyuretanskum, maling eller lim utgjør en viktig eksponeringsvei.

Oppsummert er eksponering for diisocyanater mest aktuelt ved oppvarming eller spraying av diisocyanatholdige produkter, produksjon av polyuretanprodukter, håndtering av uherdete polyuretanprodukter, oppvarming av polyuretanprodukter, overflatebehandling, påføring av lim, fugeskum og elastomerer.

5.1. Opplysning fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret er innhentet fra 2024, og inneholder opplysninger om mengde og bruk av diisocyanater i deklareringspliktige produkter.

Tabell 6 viser importert sum, produsert sum og netto sum (netto sum tilsvarer summen av produsert og importert minus eksportert) av de fire diisocyanatene som er registrert i produktregisteret i årene 2018-2022 i mengde over 0,4 tonn eller over 4 deklarasjoner. Det er registrert klart størst mengde av difenylmetan-4,4-diisocyanat.

Dataene fra Produktregisteret viser at det er fire ulike diisocyanater som er registrert i Produktregisteret i mengder over 0,4 tonn eller over 4 deklarasjoner i årene 2018-2022.

Tabell 6: Oversikt over sum import, sum netto og sum produsert i tonn og antall deklarasjoner for de fem diisocyanater som er registrert i produktregisteret i årene 2018-2022

CAS no	Stoff navn	År	Sum Netto (tonn)	Antall Deklarasjoner
101-68-8	Difenylmetan-4,4-diisocyanat	2018	607.72	145
		2019	298.10	136
		2020	328.14	175
		2021	394.52	161
		2022	422.61	177
4098-71-9	Isoforon-diisocyanat	2018	2.36	116
		2019	2.59	128
		2020	3.79	127
		2021	1.98	88
		2022	4.01	102
822-06-0	Heksan-1,6-diisocyanat	2018	0.76	135
		2019	0.82	136
		2020	1.40	150
		2021	1.03	139
		2022	3.18	154
91-08-7	2,6-toluen-diisocyanat	2018	191.63	9
		2020	4,83	4

Tabell 7 viser næringer hvor difenylmetan-4,4-diisocyanat (MDI) benyttes i mengder over 0,4 tonn, aktuell produkttype og netto mengde. Næringer hvor produkttypen benyttes i mengder mindre enn 0,4 tonn er utelatt.

Tabell 7: Oversikt over næringer hvor Difenylmetan-4,4-diisocyanat (MDI) benyttes i mengder over 0,4 tonn, samt aktuell produkttype.

Næring	Produkttype	Netto mengde (tonn)
20 Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	R30100 Synteseråvarer og mellomprodukter	1,73
20 Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	U05340 Injeksjonsmidler	0,82
20.1 Produksjon av kjemiske råvarer, gjødsel og nitrogenforbindelser, basisplast og syntetisk gummi	R30800 Råvarer til fremstilling av plastikk	0.85
20.14 Produksjon av andre organiske kjemiske råvarer	L10201 Lim (klister) Organisk løsemiddel Industrielt bruk	0.76
20.16 Produksjon av basisplast	G30200 Gulvbeleggingsmaterialer, generelt	22,74
	H15500 Andre herdere	7,01
20.590 Produksjon av kjemiske produkter ikke nevnt annet sted	R30100 Synteseråvarer og mellomprodukter	91,33
	H15400 Plastikkherdere	0,42

	H15500 Andre herdere	1,73
	L10601 Lim (klister) Herdere til lim Industrielt bruk	1,73
22.2 Produksjon av plastprodukter	H15400 Plastikkherdere	2,49
	L10301 Lim (klister) Løsemiddelfritt Industrielt bruk	9,60
	S65100 Støpemasser, generelt	1,39
22.210 Produksjon av halvfabrikater av plast	H15400 Plastikkherdere	2,94
22.230 Produksjon av byggevarer av plast	B20100 Bindemidler til maling, lim etc.	20,23
22.29 Produksjon av plastprodukter ellers	S15100 Skumdannende midler til faste materialer, plastikk, gummi etc.	40,47
25.9 Produksjon av andre metallvarer	F45300 Andre fyllstoffer	39,88
30 Produksjon av andre transportmidler	L10301 Lim (klister) Løsemiddelfritt Industrielt bruk	4,58
30.1 Bygging av skip og båter	H15400 Plastikkherdere	2,50
32 Annen industriproduksjon	L10301 Lim (klister) Løsemiddelfritt Industrielt bruk	0,54
	S65100 Støpemasser, generelt	1,28
41 Oppføring av bygninger	G30100 Fugefrie gulv	2,23
42 Anleggsvirksomhet	K35900 Andre konstruksjonsmaterialer	35,13
	U05340 Injeksjonsmidler	0,82
43 Spesialisert bygge- og anleggsvirksomhet	G30100 Fugefrie gulv	6,91
	H15500 Andre herdere	5,14
	K35900 Andre konstruksjonsmaterialer	2,60
43.3 Ferdiggjøring av bygninger	H15500 Andre herdere	4,19
43.330 Gulvlegging og tapetsering	B20300 Andre bindemidler	4,17
	K35100 Sement/mørtel/betong	0,85
	R30100 Synteseråvarer og mellomprodukter	12,37
43.34 Maler- og glassarbeid	M05641 Maling og lakk Herdere til maling og lakk Dekorativ/ beskyttelse interiør	4,52
43.99 Annen spesialisert bygge- og anleggsvirksomhet	R30100 Synteseråvarer og mellomprodukter	9,81
	L10201 Lim (klister) Organisk løsemiddel Industrielt bruk	2,54
	L10301 Lim (klister) Løsemiddelfritt Industrielt bruk	12,05
45.2 Vedlikehold og reparasjon av motorvogner, unntatt motorsykler	L10301 Lim (klister) Løsemiddelfritt Industrielt bruk	0,68
46.75 Engroshandel med kjemiske produkter	I15300 EI-isolasjonsmaterialer	0,47
	R30100 Synteseråvarer og mellomprodukter	1,72
	U05100 Fugemidler	2,48
	U05300 Tetningsmidler	0,78
47.19 Butikkhandel med bredt vareutvalg ellers	L10202 Lim (klister) Organisk løsemiddel Håndverk/konsument	2,75
47.3 Detaljhandel med drivstoff til motorvogner	L10101 Lim (klister) Vannfortynnbar Industrielt bruk	20,63
85 Undervisning	L10101 Lim (klister) Vannfortynnbar Industrielt bruk	6,57

Tabell 8 viser næringer hvor isoforan-diisocyanat benyttes i mengder over 0,4 tonn, aktuell produkttype og netto mengde. Næringer hvor produkttypen benyttes i mengder mindre enn 0,4 tonn er utelatt.

Tabell 8: Oversikt over næringer hvor isoforan-diisocyanat benyttes i mengder over 0,4 tonn, samt aktuell produkttype.

Næring	Produkttype	Netto mengde (tonn)
20.51 Produksjon av eksplosiver	B20300 Andre bindemidler	1,00
25.4 Produksjon av våpen og ammunisjon	H15500 Andre herdere	1,00
45.5 Vedlikehold og reparasjon av motorvogner, unntatt motorsykler	B20100 Bindemidler til maling, lim etc.	0,53
	L10301 Lim (klister) Løsemiddelfritt Industrielt bruk	0,62

Tabell 9 viser næringer hvor heksan-1,6-diisocyanat benyttes i mengder over 0,4 tonn, aktuell produkttype og netto mengde. Næringer hvor produkttypen benyttes i mengder mindre enn 0,4 tonn er utelatt.

Tabell 9: Oversikt over næringer hvor Heksan-1,6-diisocyanat benyttes i mengder over 0,4 tonn, samt aktuell produkttype.

Næring	Produkttype	Netto mengde (tonn)
25.61 Overflatebehandling av metaller	M05643 Maling og lakk Herdere til maling og lakk Dekorativ/beskyttelse Industrielt bruk	2,73

Tabell 10 viser netto mengde av ulike produkttyper for tre ulike diisocyanater. Produkttyper som benyttes i mengder mindre enn 0,4 tonn eller der hvor det er færre enn fire deklarasjoner er utelatt.

Tabell 10. Oversikt over produkttyper og beskrivelser av produkttyper som diisocyanater og totale mengder av produktet (over 0,4 tonn og flere enn 4 deklarasjoner).

Produkt type-kode	Beskrivelse produkttype	Netto tonn Difenylmetan -4,4- diisocyanat	Netto tonn Isoforan- diisocyanat	Netto tonn, Heksan-1,6- diisocyanat
B20100	Bindemidler til maling, lim etc.	20,3249	0,70	
G30100	Fugefrie gulv	10,0354		
H15400	Plastikkherdere	8,43		
H15500	Andre herdere	18,5773		
K35900	Andre konstruksjonsmaterialer	37,8668		
L10101	Lim (klister) Vannfortynnbar Industrielt bruk	27,3865		
L10201	Lim (klister) Organisk løsemiddel Industrielt bruk	3,3496		

L10202	Lim (klister) Organisk løsemiddel Håndverk/konsument	2,9209		
L10301	Lim (klister) Løsemiddelfritt Industrielt bruk	27,9077		
L10601	Lim (klister) Herdere til lim Industrielt bruk	23,3580		
M05643	Maling og lakk Herdere til maling og lakk Dekorativ/beskyttelse Industrielt bruk			2,8335
R30100	Synteseråvarer og mellomprodukter	116,9566		
U05100	Fugemidler	2,6912		
U05300	Tetningsmidler	0,8911		
U05340	Injeksjonsmidler	2,3544		

På grunn av sikkerhetsbestemmelsene i Produktregisteret kan vi ikke gi eksakte opplysninger om produkttypekode, produkttype og netto mengde for diisocyanater for produkter der det er registrert <4 produkter og eller mengde <0,4 tonn.

5.2. Eksponeringsdata

Eksponeringsmålinger av diisocyanater er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO. Det foreligger eksponeringsdata for følgende diisocyanater:

- Difenylmetan-4,4-diisocyanat (CAS 101-68-8)
- 2,4-Toluen diisocyanat (CAS 584-84-9)
- 2,6-Toluen diisocyanat (CAS 91-08-7)
- Disykloheksylmetan-4,4'-diisocyanat (CAS 5124-30-1)
- Isoforon-diisocyanat (CAS 4098-71-9)

5.2.1 Eksponeringsdata for Difenylmetan-4,4-diisocyanat

Det finnes 291 målinger av difenylmetan-4,4-diisocyanat i arbeidsatmosfæren i EXPO. Det er stasjonære (n = 64) og personbårne prøver (n = 227). Prøvene er samlet inn i perioden 2003 til 2024. En relativt stor andel av prøvene (41 prosent, 118 prøver) er under bestemmelsesgrensen. Over halvparten av prøvene har prøvetakingstid kortere enn 8 timer. Av de personbårne prøvene med prøvetakingstid over 4 timer (126 prøver) viser resultatene aritmetisk gjennomsnitt på 3,6 µg/m³. 123 av 126 prøver er under foreslått grenseverdi fra EU på 6 µg/m³. 104 av prøvene er under 10 % av denne verdien.

5.2.2 Eksponeringsdata for 2,4-Toluen diisocyanat

Det finnes 108 målinger av 2,4-toluen diisocyanat i arbeidsatmosfæren i EXPO. Det er både stasjonære (n=27) og personbårne prøver (n=81). Halvparten av prøvene er samlet inn før 2004. De fleste prøvene (62 prosent) har prøvetakingstid kortere enn 60 minutter. Alle personbårne prøver samlet inn før 2004 (n=47) har prøvetakingstider under 75 minutter. Da de fleste prøvene er langt tilbake i tid og med kort prøvetakingstid er det ikke gjort sammenstillinger på næringsnivå.

5.2.3 Eksponeringsdata for 2,6-Toluen diisocyanat

Det finnes 52 målinger av 2,6-toluen diisocyanat i arbeidsatmosfæren i EXPO. Det er både stasjonære (n=13) og personbårne prøver (n=39). Halvparten av prøvene er samlet inn før 2010. Nesten halvparten av prøvene har prøvetakingstid kortere enn 4 timer. Da det er for få prøver er det ikke gjort sammenstillinger på næringsnivå.

5.2.4 Eksponeringsdata for Disykloheksylmetan-4,4'-diisocyanat

Det finnes 20 målinger av disykloheksylmetan-4,4'-diisocyanat i arbeidsatmosfæren i EXPO. Det er stasjonære (n=2) og personbårne prøver (n=18). Prøvene er samlet inn i 2015, 2017 og 2021. De fleste prøvene er under bestemmelsesgrensen. Da det er for få prøver er det ikke gjort sammenstillinger på næringsnivå.

5.2.5 Eksponeringsdata for Isoforon-diisocyanat

Det finnes 18 målinger av isoforon-diisocyanat i arbeidsatmosfæren i EXPO. Det er stasjonære (n=2) og personbårne prøver (n=16). Prøvene er samlet inn i 2010, 2015 og 2021. Nesten halvparten av prøvene er under bestemmelsesgrensen. Da det er for få prøver er det ikke gjort sammenstillinger på næringsnivå.

5.3. Prøvetakings- og analysemetode

Isocyanater og diisocyanater prøvetas og analyseres som beskrevet i tabell 11.

Tabell 11. Prøvetakings- og analysemetoder for diisocyanater.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Impregnert (2-metoksyfenylpiperasin) filter i filterkassett for «totalstøv»	Væskeskromatografi med massespektrometrisk deteksjon (LC-MS)	HSE 2015 - MDHS 25/4 - Organic isocyanates in air, Methods for the Determination of Hazardous Substances, Health and Safety Laboratory [20]
Impregnert (dibutylamin) denuder prøvetaker	Væskeskromatografi med massespektrometrisk deteksjon (LC-MS)	Marand, Å., Karlsson, D., Dalene, M., Skarping, G., Solvent-free sampling with di-n-butylamine for monitoring of isocyanates in air, J. Environ. Monit., 2005, 7, 335-343. [21]

6. Oppsummering og vurdering

I endringsdirektiv 2024/869 er grenseverdien (8 timer) for diisocyanater (målt som NCO) satt til 0,006 mg/m³ og korttidsverdien (15 minutter) er satt til 0,012 mg/ m³. Det foreslås en overgangsperiode fram til 31.12.2028 hvor 0,010 mg/m³ NCO (8t) og 0,020 mg/m³ NCO (15 min) skal gjelde til 31.12.2028. Følgende anmerkninger foreslås:

- A (Kjemikalier som skal betraktes som at de fremkaller allergi eller annen overfølsomhet i øynene eller luftveier, eller som skal betraktes som at de fremkaller allergi ved hudkontakt)
- H (Kjemikalier som kan tas opp gjennom huden)

Norge har i dag en grenseverdi for diisocyanater på 0,005 ppm. I tillegg har vi grenseverdier for 7 spesifikke diisocyanater som tilsvarer 16-17 µg NCO/ m³ og korttidsverdier som tilsvarer 32-34 µg/ m³.

Luftveiseeffekter, spesielt irritasjon, sensibilisering og arbeidsrelatert astma, er de kritiske effektene ved diisocyanateksponering som ifølge RAC bør brukes som utgangspunkt for risikovurdering for diisocyanater.

Luftveisirritasjon ble valgt av RAC som kritisk effekt for avledning av en 15-minutters korttidsverdi og 8-timers grenseverdi, i og med at beskyttelse mot irritasjon vil forhindre sensibilisering. Grenseverdiene vil imidlertid ikke beskytte mot allergiske reaksjoner hos allerede sensibiliserte individer. Disse personene bør helt unngå eksponering for diisocyanater.

RAC har i sin gjennomgang av helseeffekter av diisocyanater ikke identifisert en terskel for induksjon eller fremkalling av respiratorisk sensibilisering. Man kan derfor ikke utelukke en helserisiko, selv ved lave eksponeringer. Både forslag fra EU direktivet og RAC vil medføre en restrisiko ved eksponering for diisocyanater.

Til å vurdere helseeffektene ved korttidseksponering for diisocyanater har RAC valgt å benytte en studie på luftveisirritasjon hos frivillige forsøkspersoner [19]. Med utgangspunkt i denne studien har RAC [1,3] avledet en 15-minutters korttidsverdi for diisocyanater på 6 µg/m³ NCO. Siden induksjon av sensibilisering via luftveisirritasjon etter kortvarig toppeksponering antas å være en viktig faktor i utvikling for arbeidsrelatert allergisk astma, støtter TEG RACs valg av nøkkelstudien selv om den bare har inkludert få individer.

TEG viser til at RAC anbefaler en 15-minutters korttidsverdi (STEL=Short term exposure limit) som er maksimalt en faktor 2 høyere enn den endelige grenseverdien som blir fastsatt. Denne korttidsverdien bør ikke overstige 6 µg/m³ NCO. Det innebærer ifølge RACs anbefaling at en 8-timers grenseverdi ikke bør overstige 3 µg/m³ NCO.

TEG mener diisocyanater fortsatt bør ha anmerkning som allergifremkallende (A), samt anmerkning for hudopptak (H) og TEG er også enig med RAC i at det ikke er grunnlag for å etablere en biologisk grenseverdi for diisocyanater.

Samtidig støtter TEG uttalelsen fra ACSH om at REACH restriksjon, grenseverdier, og helseovervåking er de mest effektive tilnærmingene for å forhindre toppeksposeringer av diisocyanater.

Det anbefales en veiledende biologisk grenseverdi lik kvantifiseringsgrensen (LOQ) for relevante metabolitter av diisocyanater (diaminer) i urin.

Data fra Produktregisteret viser at diisocyanater er i utstrakt bruk i Norge. Dette gjelder særlig Difenylnmetan-4,4-diisocyanat (4,4-MDI). Eksposeringsdata er begrenset og gir ikke grunnlag for å vurdere eksponeringsnivåene i norske virksomheter.

Vi har ikke norske data som tilsier at det er nødvendig å ta tekniske eller økonomiske hensyn ved fastsettelse av ny grenseverdi.

Arbeidstilsynet legger vekt på det faktum at det ikke er identifisert en terskel for induksjon eller fremkalling av respiratorisk sensibilisering ved eksponering for diisocyanater. Man kan derfor ikke utelukke en helserisiko, selv ved lave eksponeringer. Både forslag fra EU direktivet og RAC vil medføre en restrisiko ved eksponering for diisocyanater.

Arbeidstilsynet vil derfor foreslå en lavere grenseverdi og korttidsverdi enn forslaget fra EU, og foreslår derfor en grenseverdi som er basert på RACs anbefaling, som støttes av TEG, om at korttidsverdien ikke skal være høyere enn $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ og at grenseverdien ikke skal overstige halvparten av dette, altså $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

- 8-timers grenseverdi: $0,003 \text{ mg}/\text{m}^3$
- Korttidsverdi: $0,006 \text{ mg}/\text{m}^3$

Det vil ikke være måletekniske utfordringer ved den foreslåtte grenseverdien og korttidsverdien.

Vi har ikke data som tilsier at det er behov for en overgangsperiode i Norge.

I drøftingsmøte med partene ble det enighet om å sende både EU-direktivets og Arbeidstilsynets forslag på høring, samt å kun beholde anmerkning K for TDI.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi, korttidsverdi og anmerkning

På bakgrunn av denne dokumentasjonen og en avveining mellom de toksikologiske dataene og eksponeringsdata foreslås følgende ny bindende grenseverdi, korttidsverdi og anmerkninger for diisocyanater:

Arbeidstilsynets forslag:

- Grenseverdi (8-timers TWA): 0,003 mg/m³
- Korttidsverdi (15 min): 0,006 mg/m³

EUs direktivforslag:

- Grenseverdi (8-timers TWA): 0,006 mg/m³
- Korttidsverdi (15 min): 0,012 mg/m³

Når det gjelder anmerkninger foreslås:

- H (kjemikalier som kan tas opp gjennom huden)
- A (kjemikalier som skal betraktes som at de fremkaller allergi eller annen overfølsomhet i øynene eller luftveier, eller som skal betraktes som at de fremkaller allergi ved hudkontakt.)
- G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi og/eller anmerkning for stoffet)
- S (korttidsverdi er en verdi for gjennomsnittskonsentrasjonen av et kjemisk stoff i pustesonen til en arbeidstaker som ikke skal overskrides i en fastsatt referanseperiode. Referanseperioden er 15 minutter hvis ikke annet er oppgitt.)
- K (Kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende) for de isocyanater som allerede har dette i vedlegg 1 til forskrift om tiltaks- og grenseverdier:
 - 2,4'-TDI (CAS 584-84-9)
 - 2-6'-TDI (CAS 91-08-7)

8. Ny grenseverdi og anmerkning

Settes inn når grenseverdi er fastsatt.

9. Referanser

1. Committee for Risk Assessment (RAC) Annex 1 (Background document) for the Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for diisocyanates. June 2020.
2. ECHA C&L Inventory: [C&L Inventory - ECHA](#)
3. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for diisocyanates. June 2020.
4. Arbejdstilsynet 2024: Bekendtgørelse om grænseværdier for stoffer og materialer (kemiske agenser) i arbejdsmiljøet [Bekendtgørelse om grænseværdier for stoffer og materialer \(kemiske agenser\) i arbejdsmiljøet - Arbejdstilsynet](#)
5. Forordning EU 2020/1149 om endring av vedlegg XVII til forordning EF nr. 1907/2006 [32020r1149.pdf](#)
6. Advisory Committee on Safety and Health at Work (ACSH) Opinion on an EU binding Occupational Exposure Limit Value (BOEL) for diisocyanates under the Chemical Agents Directive 98/24/EC. 2021
7. Toluene diisocyanate, 2,4 or 2,6- (or as a mixture). From ACGIH, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th edition. Copyright 2001. Reprinted with permission.
8. Begründung zu 2-Methyl-m-phenylendiisocyanat in TRGS 900 [Background document for 2-methyl-m-phenylenediisocyanate in TRGS 900], date: 2006-01. Ausschuss für Gefahrstoffe. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund, Germany.
9. French agency for food, environmental and occupational health & safety (ANSES) Expert appraisal on recommending occupational exposure limits for chemical agents – Assessment of health effects and methods for the measurement of exposure levels in workplace atmospheres for toluene diisocyanate mixed isomers (TDI). 2019.
10. Toxicological profile for toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate. U.S. Department of health and human services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
11. Di- and triisocyanates. Health-based recommendation on occupational exposure limits. Report to the State Secretary of Social Affairs and Employment. No. 2018/20. The Hague, Health Council of the Netherlands.
12. Hexamethylendiisocyanat (HDI) [BAT value documentation in German language, 2012]. *The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).*
13. Toluylendiisocyanate [MAK value documentation in German language, 2015]. *The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).*
14. Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Annex to the Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on diisocyanates.
15. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals. Vol 71. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
16. Toluene diisocyanates. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 75. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

17. Hexamethylen diisocyanate. SIDS initial assessment report for 12th SIAM. OECD SIDS UNEP Publications.
18. Dotson, G. S., Maier, A., Siegel, P. D., Anderson, S. E., Green, B. J., Stefaniak, A. B., Codispoti, C. D. & Kimber, I. 2015. Setting occupational exposure limits for chemical allergens – understanding the challenges. *J Occup Environ Hyg*, 12 Suppl 1, S82-98.
19. Vandenplas, O. Delwiche, J.P., Staquet, P., Jamart, J., Bernard, A., Boulanger, J., Delaunois, L. & Sibille, Y. 1999. Pulmonary effects of short-term exposure to low levels of toluene diisocyanate in asymptomatic subjects. *Eur Respir J*, 13, 1144-50.
20. HSE 2015 - MDHS 25/4 - Organic isocyanates in air, Methods for the Determination of Hazardous Substances, Health and Safety Laboratory.
21. Marand, Å., Karlsson, D., Dalene, M., Skarping, G., Solvent-free sampling with di-n-butylamine for monitoring of isocyanates in air, *J. Environ. Monit.*, 2005, 7, 335-343.



Arbeidstilsynet

Tittel:

Diisocyanater

Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Revisjon av direktiv 2024/869/EU

Dette dokumentet omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for diisocyanater.

Utgitt:

2025-05-25T00:00:00

Postadresse:

Arbeidstilsynet

Postboks 4720 Torgarden

7468 Trondheim

Sentralbord:

73 19 97 00

arbeidstilsynet.no