

dr KRYSZYNA SITAREK  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

# Diizocyjanian heksano-1,6-diyłu

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego\*

NDS: 0,04 mg/m<sup>3</sup>

NDSCh: 0,08 mg/m<sup>3</sup>

NDSP: nie ustalono

I – substancja o działaniu drażniącym

A – substancja o działaniu uczulającym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28.09.2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDSCh: 22.10.2007

---

**Słowa kluczowe:** diizocyjanian heksano-1,6-diyłu, narażenie zawodowe, środowisko pracy, NDS, NDSCh.

**Keywords:** 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI), occupational exposure, working environment, maximum admissible concentration.

Diizocyjanian heksano-1,6-diyłu (HDI) jest bezbarwną cieczą o ostrym zapachu mającą wszechstronne zastosowanie przemysłowe. Używa się jej do produkcji: poliuretanów, elastomerów, gumy syntetycznej, środków antykorozyjnych, farb i lakierów. Dane na temat toksyczności tej substancji są nieliczne. Z dostępnych informacji wynika, że jest to substancja, która dobrze wchłania się w drogach oddechowych i jest wydalana głównie z moczem. Wywiera działanie drażniące na górne drogi oddechowe i na oczy oraz powoduje nadreaktywność oskrzeli i uczulenia skóry. Diisocyjanian heksano-1,6-diyłu nie indukuje mutacji w testowych szczepach *Salmonella Typhimurium* i nie powoduje wzrostu częstości mikrojąder w erytrocytach myszy. Diisocyjanian heksano-1,6-diyłu nie zaburzał rozrodu i rozwoju potomstwa zwierząt, a także nie indukował nowotworów u szczurów w następstwie 2-letniego narażenia inhalacyjnego.

Zespół Ekspertów proponuje przyjęcie następujących normatywów higienicznych diisocyjanianu heksano-1,6-diyłu: najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) – 0,04 mg/m<sup>3</sup> i najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh) – 0,08 mg/m<sup>3</sup> oraz oznakowanie substancji literami „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym.

---

\* Wartości normatywne diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 873.

Metoda oznaczania stężenia diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PZ-Z-04131-3:2001 „Ochrona czystości powietrza – Badania zawartości izocyjanów – Oznaczanie diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu na stanowiskach pracy metodą spektrofotometryczną”.

# CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

## Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka diizocyjanianu heksano-1,6-diylu (ACGIH 2006; NIOSH 2005; Toxicological... 1998):

– nazwa chemiczna	diizocyjanian heksano-1,6-diylu
– wzór sumaryczny	$C_{15}H_{22}N_2O_2$
– wzór strukturalny	$OCN - (CH_2)_6 - NCO$
	$O = C = N \text{ } \text{---} \text{ } \text{---} \text{ } \text{---} \text{ } \text{---} \text{ } \text{---} \text{ } \text{---} \text{ } N = C = O$
– nazwa CAS	heksamethylene diisocyanate
– numer CAS	822-06-0
– numer WE	212-485-8
– numer indeksowy	615-011-00-1
– synonimy:	1,6-diisocyanatohexane, HDI, HMDI, hexamethylene- -1,6-diisocyanate
– nazwy handlowe:	TL-78, Desmodur H, Mondur HX.

## Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne diizocyjanianu heksano-1,6-diylu (ACGIH 2006; NIOSH 2005; Toxicological... 1998):

– postać i wygląd	bezbarwna ciecz o ostrym zapachu
– masa cząsteczkowa	168,2
– temperatura wrzenia	212,8 °C
– gęstość właściwa	1,04 g/cm <sup>3</sup> (w temp. 25 °C)
– granice stężeń wybuchowych:	
– górna	9,5% obj. powietrza
– dolna	0,9% obj. powietrza
– względna gęstość par	5,8 (powietrze = 1)
– prężność par	7 Pa (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalność:	
– w wodzie	słaba
– w rozpuszczalnikach	dobra w rozpuszczalnikach organicznych
– współczynniki przeliczeniowe	1 ppm ≈ 6,88 mg/m <sup>3</sup> i 1 mg/m <sup>3</sup> ≈ 0,146 ppm.

Zgodnie z tabelą 3.2. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (CLP) – Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej z dnia 31.12.2008 r. (1–353 ze zm.) diizocyjanian heksano-1,6-diylu sklasyfikowano jako:

– T; R23

- Xi; R/36/37/38
- R42/43.

Symbole te oznaczają: T – substancja toksyczna; R23 – działa toksycznie przez drogi oddechowe; Xi – substancja drażniąca; R36/37/38 – działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę oraz R42/43 – może powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą.

Klasyfikację oraz oznakowanie substancji przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

**Tabela 1.**

**Klasyfikacja oraz oznakowanie substancji zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady WE**

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
				klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
615-011-00-1	hexamethylenedi-isocyanate	212-485-8	822-06-0	Acute Tox. 3 (*) Eye Irrit. 2 STOT SE 3 Skin Irrit. 2 Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1	H331 H319 H335 H315 H334 H317	GHS06 GHS08 Dgr	H331 H319 H335 H315 H334 H317	(*) Resp. Sens. 1; H334: C ≥ 0,5% Skin Sens. 1; H317: C ≥ 0,5 %	2

Wyjaśnienie klasy zagrożeń i kodów zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia:

- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 3.
- H331 – działa toksycznie w następstwie wdychania
- Eye Irrit. 2 – poważne uszkodzenie oczu/działanie drażniące na oczy, kategoria zagrożenia 2.
- H319 – działa drażniąco na oczy
- STOT SE 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe – narażenie jednorazowe, kategoria zagrożenia 3. działanie drażniące na drogi oddechowe
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- Skin Irrit. 2 – działanie żrące/drażniące na skórę, kategoria zagrożenia 2.
- H315 – działa drażniąco na skórę
- Resp. Sens. 1 – działanie uczulające na drogi oddechowe, kategoria zagrożenia 1.
- H334 – może powodować objawy alergii lub astmy, lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę, kategoria zagrożenia 1.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.

Gwiazdka (\*) w tej kolumnie wskazuje, że pozycja ma specyficzne stężenia graniczne w odniesieniu do ostrej toksyczności, zgodnie z dyrektywą 67/548/EWG (tabela 3.2.)

Uwaga 2: C ≥ 1,0% – Tę granicę stężenia stosuje się, aby doprowadzić do zaklasyfikowania mieszaniny jako działającej uczulająco na skórę.



GHS06: symbol



GHS08: symbol

**Rys. 1.** Kod hasła ostrzegawczego: „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w załączniku do rozporządzenia WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne.

## Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Większość izocyjanianów otrzymuje się w procesie reakcji amin z fosgenem. Diizocyjanian heksano-1,6-diylu (HDI) wraz z innymi diizocyjanianami jest używany do produkcji pianki poliuretanowej, elastomerów, plastików, syntetycznej gumy, klejów, czynników antykorozyjnych, farb, lakierów i materiałów służących do pokrywania zewnętrznych warstw obudów łodzi i statków. Stężenia monomeru diizocyjanianu heksano-1,6-diylu w farbách i materiałach pokryciowych są rzędu 0,5 ÷ 1,6% (Toxicological ... 1998; ACGIH 2006; OECD 2002).

Szacuje się, że liczba narażonych na diizocyjanian heksano-1,6-diylu w Polsce jest rzędu kilku tysięcy osób. Brak jest danych na temat wielkości stężeń diizocyjanianu heksano-1,6-diylu w środowisku pracy.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat zatruc ostrych diizocyjanianem heksano-1,6-diylu (HDI).

W piśmiennictwie jest niewiele danych na temat toksycznego działania diizocyjanianu heksano-1,6-diylu na ludzi. Nie ujawniono skutków działania toksycznego diizocyjanianu heksano-1,6-diylu na ludzi narażonych jednorazowo na ten związek o stężeniach rzędu 0,025 ÷ 0,029 mg/m<sup>3</sup> przez 7,5 h (Brorson i in. 1990).

Oceniano próg wyczuwalności zapachu diizocyjanianu heksano-1,6-diylu u trzech ochotników krótko narażonych (czasu nie podano) na związek o stężeniach:

- 0,007 mg/m<sup>3</sup> – zapach niewyczuwalny przez 3/3 mężczyzn
- 0,035 mg/m<sup>3</sup> – zapach wyczuwalny przez 1/3 mężczyzn
- 0,07 mg/m<sup>3</sup> – zapach wyczuwalnych przez 3/3 mężczyzn
- 0,14 mg/m<sup>3</sup> – zapach dobrze wyczuwalny przez 2/3 mężczyzn, z wyraźnym podrażnieniem górnych dróg oddechowych
- 0,7 mg/m<sup>3</sup> – gryzący i ostry zapach przez 3/3 mężczyzn, wyraźne podrażnienie oczu i gardła (OECD... 2002).

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W kliniczno-kontrolnym badaniu pracowników zatrudnionych w zakładzie, w którym stężenia diizocyjanianu heksano-1,6-diylu (HDI) wynosiły najczęściej około 0,034 mg/m<sup>3</sup> z okazjonalnie pojawiającymi się wzrostami stężeń do 0,069 ÷ 0,137 mg/m<sup>3</sup>, nie ujawniono zaburzeń czynności układu oddechowego. Wyniki badań potwierdziła przeprowadzona powtórnie ocena skutków narażenia tej populacji. Wielkość narażenia została wówczas oszacowana na poziomie 0,0034 ÷ 0,0476 mg/m<sup>3</sup>. Ustalenie jednak wartości LOAEL lub NOAEL diizocyjanianu heksano-1,6-diylu na podstawie wymienionych danych było niemożliwe, ponieważ pracownicy byli jednocześnie narażeni zarówno na monomer, jak i na trimer diizocyjanianu heksano-1,6-diylu (Toxicological... 1998).

W zakładzie remontującym samoloty, w którym stężenie diizocyjanianu heksano-1,6-diylu wynosiło powyżej  $0,28 \text{ mg/m}^3$ , oceniano stan zdrowia zatrudnionych. Nie stwierdzono u pracowników zmian czynnościowych płuc, natomiast sami pracownicy zgłaszali takie objawy działania drażniącego, jak: podrażnienie oczu, błon śluzowych nosa, gardła, kaszel oraz dyskomfort w klatce piersiowej. W badaniu środowiska pracy nie stwierdzono w powietrzu obecności innych substancji chemicznych niż diizocyjanian heksano-1,6-diylu (ACGIH 2006).

Na podstawie przedstawionych wyników badań malarzy pracujących około 43 lat w zakładzie, w którym stosowano farby poliuretanowe w formie sprayu, stwierdzono, że pracownicy skarżyli się na: nadmierną potliwość, duszności, trudności w oddychaniu, charczący oddech podczas pracy, jak i po jej zakończeniu (*Charles* i in. 1976). Przed zatrudnieniem w tym zakładzie nie mieli oni żadnych dolegliwości ze strony układu oddechowego, a opisane wcześniej objawy występowały po każdym kontakcie z diizocyjanianem heksano-1,6-diylu. Na podstawie wyników badań wykonanych u pracowników po upływie roku od początku narażenia na diizocyjanian heksano-1,6-diylu stwierdzono: umiarkowanego stopnia trudności w przepływie powietrza, ale nie połączone z dusznością i charczeniem przy wydechu powietrza.

*Cockcroft* i in. (1979) zbadali trzech pracowników ze stwierdzoną astmą zawodową. Dwóch z nich było uczulonych na farby, a trzeci na czerwony cedr. Pracownicy ci zostali poddani działaniu diizocyjanianu heksano-1,6-diylu. U jednego z malarzy reakcja wystąpiła szybko, a u dwóch pozostałych miała charakter późny. Natężona objętość wydechowana pierwszosekundowa ( $FEV_1$ ) została u nich zredukowana od 13 do 31% w okresie  $6 \div 8$  h po kontakcie z diizocyjanianem heksano-1,6-diylu. Niespecyficzna reaktywność oskrzeli była od 3 do 8 razy intensywniejsza od normalnej. Pozytywną reakcję na diizocyjanian heksano-1,6-diylu w teście prowokacyjnym oskrzeli, nasilającą się wraz ze wzrostem stężenia tego związku, ujawniono u pracowników narażonych zawodowo na diizocyjanian heksano-1,6-diylu, u których stwierdzono choroby układu oddechowego (*O'Brien* i in. 1979).

Wyniki badań wskazują, że system immunologiczny człowieka odpowiada na narażenie inhalacyjne na diizocyjanian heksano-1,6-diylu o stężeniach poniżej  $0,21 \text{ mg/m}^3$  produkcją przeciwciał klasy IgG, IgE (*Belin* i in. 1981; *Grammer* i in. 1988; 1990; *Petterson* i in. 1990) oraz przeciwciał klasy IgA (*Usui* i in. 1992). U ludzi narażonych na diizocyjanian heksano-1,6-diylu powstają przede wszystkim przeciwciała klasy IgG (*Grammer* i in. 1990).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Diizocyjanian heksano-1,6-diylu (HDI) należy do substancji o umiarkowanej toksyczności ostrej. Medialne stężenie śmiertelne ( $LC_{50}$ ) diizocyjanianu heksano-1,6-diylu dla myszy wynosi  $30 \text{ mg/m}^3$ , a dla szczurów po 4 h narażenia –  $124 \div 462 \text{ mg/m}^3$ , natomiast medialne dawki śmiertelne ( $LD_{50}$ ) diizocyjanianu heksano-1,6-diylu po podaniu do żołądka szczurów i myszy wynosiły odpowiednio około 738 i 350 mg/kg, a dla królików narażanych dermalnie – 593 mg/kg masy ciała (RTECS 2006). Diizocyjanian heksano-1,6-diylu należy do związków o działaniu drażniącym na skórę i oczy królika (OECD 2002).

Zarówno monomer, jak i prepolimer diizocyjanianu heksano-1,6-diylu mogą powodować reakcje uczuleniowe po narażeniu zwierząt laboratoryjnych. Istnieje bezsprzeczny dowód wskazują-

cy, że diizocyjarian heksano-1,6-diylu i jego prepolimer mogą indukować reakcje uczuleniowe u myszy i świnek morskich po jednorazowym narażeniu dermalnym (Toxicological... 1998). Na uczulające działanie diizocyjarianu heksano-1,6-diylu wskazuje również pozytywny wynik testu miejscowych węzłów chłonnych u myszy (OECD 2002).

Ujawniono, że diizocyjarian heksano-1,6-diylu indukuje także reakcje uczuleniowe w układzie oddechowym świnek morskich. Reakcję uczuleniową indukowano, wstrzykując śródskórnice diizocyjarian heksano-1,6-diylu (trzy iniekcje) lub wstrzykując śródskórnice (jedna iniekcja), a następnie poddając świnki narażeniu drogą inhalacyjną. Wywołanie reakcji uczuleniowej wykonywano po 21, 22, 23 i 28 dniach narażenia zwierząt inhalacyjnie. Wyniki badania wskazywały na działanie uczulające diizocyjarianu heksano-1,6-diylu (OECD 2002).

Wykonano badania, których celem było wyznaczenie wartości  $RD_{50}$  dla myszy Swiss Webster i szczurów. Myszy narażano na diizocyjarian heksano-1,6-diylu przez 3 h. Stężenie powodujące 50-procentowe zahamowanie częstości oddechu ( $RD_{50}$ ) u myszy wynosiło  $1,17 \text{ mg/m}^3$ , natomiast wartość  $RD_{50}$  u samców szczura narażanych 30 min na diizocyjarian heksano-1,6-diylu wynosiła  $9,94 \text{ mg/m}^3$ , a u samic szczura po 3 h narażenia –  $11,83 \text{ mg/m}^3$  (OECD 2002).

W badaniu, w którym oceniano zmiany częstości oddechu w następstwie powtarzanego narażenia szczurów na diizocyjarianu heksano-1,6-diylu, ujawniono, że 3-godzinne narażenie dzienne przez pięć kolejnych dni na diizocyjarianu heksano-1,6-diylu o średnim stężeniu  $8,084 \text{ mg/m}^3$  prowadzi do zmniejszenia częstości oddechu każdego dnia o około 60% w stosunku do wartości przed narażeniem. Wyniki tego badania wskazują, że powtarzane narażenie szczurów na diizocyjarian heksano-1,6-diylu nie powoduje kumulacji skutku zmniejszenia częstości oddechu (OECD 2002).

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Szczury narażano inhalacyjnie 3 tygodnie na diizocyjarian heksano-1,6-diylu (HDI) o stężeniach: 0,0052; 0,0182; 0,156 lub  $0,312 \text{ mg/m}^3$  5 h dziennie przez 5 dni w tygodniu (Toxicological... 1998). U samic i samców z grupy narażanej na związek o największym stężeniu stwierdzono zmniejszenie masy nerek, a u samic z tej grupy zmniejszenie masy wątroby. Uszkodzenie błony śluzowej nosa ujawniono u 80 ÷ 90% zwierząt z grupy narażanej na związek o stężeniu  $0,312 \text{ mg/m}^3$  i u 50 ÷ 70% z grupy narażanej na związek o stężeniu  $0,156 \text{ mg/m}^3$ . Nie stwierdzono istotnych zmian w obrębie dolnych dróg oddechowych szczurów narażanych na diizocyjarian heksano-1,6-diylu o stężeniu  $0,0182 \text{ mg/m}^3$ , ale obserwowano u zwierząt: krwotoki, wysięki zapalne i zmiany w błonie śluzowej nosa. Na podstawie wyników badań stężenie  $0,0052 \text{ mg/m}^3$  diizocyjarianu heksano-1,6-diylu uznano za wartość NOAEL (*no observed adverse effect level*).

Szczury (po 10 zwierząt każdej płci w grupie) narażano 21 dni na diizocyjarian heksano-1,6-diylu o stężeniach: 2,1; 1; 0,1 lub  $0,03 \text{ mg/m}^3$  5 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Ocenę stanu zdrowia zwierząt przeprowadzono po dwóch tygodniach od zakończenia narażenia. Liczba zwierząt, które padły, masa ciała, spożycie paszy, parametry biochemiczne i hematologiczne oraz wyniki analizy moczu i badań makroskopowych narządów wewnętrznych zwierząt narażanych na diizocyjarian heksano-1,6-diylu nie zmieniły się. Zmiany nieodwracalne (zanik błony śluzowej nosa) obserwowano tylko w grupie narażanej na diizocyjarian heksano-1,6-diylu o stężeniu  $2,1 \text{ mg/m}^3$ .

U zwierząt narażanych na diizocyjarian heksano-1,6-diylu o stężeniu  $1 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono działanie drażniące związku na śluzówkę górnych dróg oddechowych i na oczy. Zmiany te miały charakter odwracalny. Natomiast w grupie narażonej na diizocyjarian heksano-1,6-diylu o stężeniu  $0,1 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono nieznaczące lub minimalne działanie drażniące związku na śluzówkę górnych dróg oddechowych i na oczy, u samców zmiany te obserwowano częściej niż u zwierząt

w grupie kontrolnej. Zmiany te były również zmianami odwracalnymi. Nieznaczne lub minimalne działanie drażniące (częstość narażenia podobna jak w grupie kontrolnej) stwierdzono u zwierząt z grupy narażanej na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o stężeniu  $0,03 \text{ mg/m}^3$  i stężenie to uznano za wartość NOAEL związku (OECD 2002).

Samice i samce szczura (po 20 osobników w grupie) narażano w ciągu 90 dni na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o stężeniach:  $0,952$ ;  $0,272$  lub  $0,068 \text{ mg/m}^3$  6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Wszystkie zwierzęta przeżyły narażenie. Nie ujawniono istotnych różnic w: masie ciała, zmianach we wskaźnikach biochemicznych oraz hematologicznych, wynikach analiz moczu, masie narządów wewnętrznych ani zmianach makroskopowych w narządach wewnętrznych w porównaniu z parametrami zwierząt w grupie kontrolnej.

Ujawniono zależne od wielkości stężenia diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu działanie drażniące związku na oko oraz zmiany histopatologiczne błony śluzowej nosa. Istotną obserwowaną u obu płci zmianą był rozrost i metaplazja nabłonka dróg oddechowych, a także rogowacenie, rozrost komórek wydzielających śluz oraz nacieki zapalne w obrębie śluzówki nosa. Wymienione zmiany występowały we wszystkich grupach narażanych zwierząt. U dwóch z dwudziestu samców z grupy narażanej na związek o największym stężeniu stwierdzono zwyrodnienie nabłonka węchowego. Stężenie  $0,068 \text{ mg/m}^3$  diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu uznano za wartość LOEL dla działania drażniącego związku na układ oddechowy. Wartości NOEL w tym badaniu nie ustalono (OECD 2002).

Badanie przewlekłej toksyczności inhalacyjnej przeprowadzono na szczurach Fischer 344 narażanych na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o stężeniach:  $0,0052$ ;  $0,026$  lub  $0,182 \text{ mg/m}^3$  6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu, w ciągu 2 lat. Każda z grup liczyła 60 samic i 60 samców. Szczury z grupy satelitarnej narażane były przez rok. U szczurów obu płci narażanych rok na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o stężeniu  $0,182 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono wzrost liczby retikulocytów we krwi, a u samic z tej grupy działanie drażniące związku na oczy. U szczurów narażanych dwa lata na testowany związek o stężeniu  $0,182$  lub  $0,026 \text{ mg/m}^3$  stwierdzono: rozrost błony śluzowej nosa, bronchiolizację pęcherzyków płucnych, gromadzenie makrofagów w świetle pęcherzyków płucnych i śródmiąższowe zapalenie płuc. W grupie satelitarnej nie stwierdzano tego typu zmian patologicznych. Rozrost nabłonka w jamie nosowej, obserwowany u samic narażanych na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o najmniejszym stężeniu  $0,0052 \text{ mg/m}^3$ , uznano za następstwo przewlekłego narażenia na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu (Toxicological... 1998; IRIS 2007).

Szczury narażano na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o stężeniach:  $0$ ;  $0,034$ ;  $0,17$  lub  $1,14 \text{ mg/m}^3$  przez 2 lata. Najpoważniejsze zmiany patologiczne w postaci zwyrodnienia nabłonka węchowego stwierdzano w grupie zwierząt narażanych na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o największym stężeniu równym  $1,14 \text{ mg/m}^3$ . W pozostałych grupach szczurów narażanych na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o stężeniu  $0,17$  lub  $0,034 \text{ mg/m}^3$  zmiany patologiczne nabłonka górnych dróg oddechowych miały łagodniejszy charakter. Zależność stężenie-odpowiedź w zakresie zmian histopatologicznych ogranicza się do układu oddechowego, a dokładnie górnych dróg oddechowych. Na podstawie wyników badań przyjęto stężenie  $0,034 \text{ mg/m}^3$  diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu za wartość NOAEL związku, a stężenie  $0,17 \text{ mg/m}^3$  za jego wartość LOAEL (OECD 2002; IRIS 2007).

Na podstawie wyników badań toksyczności inhalacyjnej diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu przedstawionych w tabeli 2. należy uznać, że układem docelowym działania tego związku jest układ oddechowy, a zwłaszcza górne drogi oddechowe.

**Tabela 2.**

**Wyniki badania podprzewlekłej i przewlekłej toksyczności diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu (HDI) u szczurów (OECD 2002; IRIS 2007)**

Liczba zwierząt	Czas narażenia	Stężenie HDI, mg/m <sup>3</sup>	Wyniki
Po 10 zwierząt każdej płci w grupie	21 dni 5 h/dzień, 5 dni/tydz.	2,1	badanie wszystkich grup zwierząt po 2 tyg. od zakończenia narażenia: liczba zwierząt, które padły, masa ciała, spożycie paszy, parametry biochemiczne, hematologiczne, wyniki analizy moczu, badania makroskopowe narządów wewnętrznych – bez zmian; zmiany nieodwracalne (zanik błony śluzowej nosa) tylko w grupie narażonej na HDI o stężeniu 2,1 mg/m <sup>3</sup>
		1,0	działanie drażniące na śluzówkę górnych dróg oddechowych i na oczy, zmiany odwracalne
		0,1	nieznaczne lub minimalne działanie drażniące na śluzówkę górnych dróg oddechowych i na oczy, u samców częstość występowania zmian nieco większa niż u zwierząt w grupie kontrolnej, zmiany odwracalne
Po 20 zwierząt każdej płci w grupie	90 dni 6 h/dzień 5 dni/tydz.	0,03	nieznaczne lub minimalne działanie drażniące, częstość występowania zmian podobna jak w grupie kontrolnej, wartość NOAEL 0,03 mg/m <sup>3</sup>
		0,952	wszystkie zwierzęta przeżyły, nie ujawniono istotnych różnic masy ciała, zmian wskaźników biochemicznych, hematologicznych, wyników analiz moczu, masy narządów wewnętrznych ani zmian makroskopowych narządów wewnętrznych w porównaniu z parametrami w grupie kontrolnej; ujawniono zależne od wielkości stężenia HDI działanie drażniące na oczy oraz zmiany histopatologiczne błony śluzowej nosa; istotną obserwowaną u obu płci zmianą był rozrost i metaplasja nabłonka dróg oddechowych, a także rogowacenie, rozrost komórek wydzielających śluz i nacieki zapalne w obrębie śluzówki nosa; zmiany te występowały we wszystkich grupach narażanych zwierząt; u 2 z 20 samców z grupy narażanej na związek o największym stężeniu stwierdzono zwyrodnienie nabłonka węchowego; stężenie 0,068 mg/m <sup>3</sup> uznano za wartość LOEL dla działania drażniące na układ oddechowy; wartości NOEL w tym badaniu nie ustalono
		0,272	
		0,068	
0			
Po 30 zwierząt każdej płci w grupie	rok 6 h/dzień 5 dni/tydz.	1,14	badanie wykonano zgodnie z wytycznymi OECD 453; wszystkie szczury przeżyły, nie ujawniono istotnych różnic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej w zakresie parametrów biochemicznych, wyników analiz moczu, masy narządów wewnętrznych ani różnic wyników badań oftalmoskopowych; stwierdzono przemijające działanie drażniące HDI na oczy u samców, zmniejszenie masy ciała samic i niewielkiego stopnia anemii w grupie narażanej na HDI o największym stężeniu; we wszystkich grupach narażanych zwierząt stwierdzono rogowacenie, rozrost i metaplasję nabłonka dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne, rozrost komórek wydzielających śluz i komórek kubkowych oraz nieznacznego stopnia zwyrodnienie nabłonka węchowego
		0,17	
		0,034	
		0	



cd. tab. 2.

Liczba zwierząt	Czas narażenia	Stężenie HDI, mg/m <sup>3</sup>	Wyniki
Po 30 zwierząt każdej płci w grupie	2 lata 6 h/dzień 5 dni/tydz.	1,14 0,17 0,034 0	podobny charakter zmian obserwowano także u szczurów po 2 latach narażenia; stopień i częstość przypadków zwyrodnienia nabłonka węchowego zależne były od stężenia HDI i czasu narażenia; w płucach szczurów stwierdzono bronchiolizację pęcherzyków, gromadzenia makrofagów w świetle pęcherzyków i śródmiąższowe zapalenie płuc; nie stwierdzono jednak zależności tych zmian od wielkości narażenia. Na podstawie wyników badania przyjęto, że stężenie NOAEL wynosi 0,034 mg/m <sup>3</sup> , a stężenie LOAEL – 0,17 mg/m <sup>3</sup> ; uznano zwyrodnienie nabłonka węchowego za istotną zmianę patologiczną

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne

Diizocyjanian heksano-1,6-diylu (HDI) jest czynnikiem, który nie indukuje wzrostu częstości mutacji w testowych szczepach *Salmonella Typhimurium* z użyciem i bez użycia frakcji metabolicznej S9 (Anderson i in. 1980). Diizocyjanian heksano-1,6-diylu w testach przeprowadzonych w warunkach in vitro nie powodował uszkodzeń DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego w modelu z frakcją metaboliczną S9 i bez frakcji metabolicznej (Peel i in. 1997).

Nie ujawniono także wzrostu częstości mutacji genowych w komórkach jajnika chomika chińskiego narażanych na diizocyjanian heksano-1,6-diylu zarówno wówczas, gdy stosowano układ metabolizujący, jak również, gdy tego układu nie stosowano [<http://www.epa.gov/opptintr/chemtest/pubs/hdi.pdf>].

Klastogenne działanie diizocyjanianu heksano-1,6-diylu oceniano w teście mikrojądrowym na komórkach szpiku kostnego myszy narażanych inhalacyjnie na ten związek. Nie stwierdzono wzrostu częstości erytrocytów polichromatycznych z mikrojądrami w grupach myszy narażanych w porównaniu z częstością ich występowania w grupie myszy z grup kontrolnych. Diizocyjanian heksano-1,6-diylu nie jest więc czynnikiem klastogennym (Wagner i in. 2000).

### Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie i komputerowych bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania rakotwórczego diizocyjanianu heksano-1,6-diylu (HDI) na ludzi.

### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Samice i samce szczura F344 narażano na diizocyjanian heksano-1,6-diylu (HDI) o stężeniach: 0; 0,034; 0,17 lub 1,15 mg/m<sup>3</sup> przez 2 lata. Nie stwierdzono działania rakotwórczego diizocyjanianu heksano-1,6-diylu w zastosowanych warunkach testu (OECD 2002).

## **Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

Samice szczura narażano na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu (HDI) o stężeniach: 0; 0,034; 0,361 lub 2,03 mg/m<sup>3</sup> 14 dni przed kojarzeniem płciowym, 14 dni podczas kojarzenia i 21 dni w czasie ciąży. Nie stwierdzono zaburzeń płodności samic ani zaburzeń rozwoju prenatalnego i postnatalnego ich potomstwa (OECD 2002).

W innym badaniu samice szczura narażano na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o stężeniach: 0; 0,034; 0,354 lub 2,1 mg/m<sup>3</sup> przez 19 pierwszych dni ciąży. Nie stwierdzono zaburzeń rozrodu i rozwoju potomstwa, a działanie drażniące na górne drogi oddechowe ujawniono u samic narażanych na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o dwóch większych stężeniach (OECD 2002).

## **TOKSYKOKINETYKA**

### **Wchłanianie i rozmieszczenie**

Wyniki badania ochotników, których narażano inhalacyjnie na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu (HDI) o stężeniu 0,025 mg/m<sup>3</sup> przez 7,5 h, wskazują, że związek ten szybko wchłania się w drogach oddechowych. Dawkę wchłoniętą oceniono na poziomie 0,1 mg. Innych danych ilościowych nie przedstawiono (OECD 2002).

### **Metabolizm i wydalanie**

Trzech ochotników narażono na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu (HDI) o stężeniach: 0,0119; 0,0205 lub 0,0221 mg/m<sup>3</sup> przez 2 h. Około 39% wchłoniętej dawki diizocyjanieku heksano-1,6-diyłu uległo wydalaniu z moczem w postaci 1,6-heksametylenodiaminy (HDA). Okres połowicznego zaniku wynosił około 2,5 h (OECD 2002).

Pięciu zdrowych mężczyzn narażano na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu o stężeniu 0,025 mg/m<sup>3</sup> przez 7,5 h. W ciągu 28 h wydalaniu uległo 11 ÷ 21% wchłoniętej dawki diizocyjanieku heksano-1,6-diyłu. Wydalanie diizocyjanieku heksano-1,6-diyłu w postaci 1,6 heksametylenodiaminy (HDA) było szybkie, a okres połowicznego zaniku wynosił 1,1 ÷ 1,4 h (Brorson i in. 1990).

## **MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO**

W dostępnym piśmiennictwie istnieją dane wskazujące, że diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu (HDI) jest przede wszystkim czynnikiem o działaniu drażniącym, który podobnie jak inne diizocyjanieki może powodować reakcje uczuleniowe ze strony układu oddechowego i skóry u narażanych ludzi lub zwierząt laboratoryjnych. Wyniki badań wskazują, że system immunologiczny człowieka odpowiada na narażenie na diizocyjaniek heksano-1,6-diyłu produkcją przeciwciał po inhalacyjnym narażeniu na związek o stężeniach poniżej 0,21 mg/m<sup>3</sup>.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Pracownicy zakładu produkującego farby (*Filatova* i in. 1968) skarżyli się na: złe samopoczucie, trudności w oddychaniu, kaszel, nadmierną potliwość oraz zaburzenia snu. Cała grupa 28 pracowników zgłaszała podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych, a u zatrudnionych tam 7 ÷ 13 lat stwierdzono powiększenie wątroby. Zbadano 82 osoby narażone na diizocyjanie heksano-1,6-diylu. U 50% badanych z tej grupy występowało przewlekłe zanikowe zapalenie gardła, jednakże bez zmian patologicznych w płucach. Stężenie diizocyjanianu heksano-1,6-diylu w środowisku pracy tego zakładu było mniejsze niż  $0,096 \text{ mg/m}^3$ , ale stwierdzono tu także obecność fosgeny o stężeniach poniżej  $0,5 \text{ mg/m}^3$  i dichlorobenzenu o stężeniach  $1,2 \div 8 \text{ mg/m}^3$ . Autorzy pracy nie wykluczyli wpływu innych niż diizocyjanie heksano-1,6-diylu substancji na zdrowie pracowników (*Filatova* i in. 1968).

Opisano przypadki uczulającego działania izocyjanianów u siedmiu pracowników zakładu remontującego samochody. Pracownicy odczuwali ucisk w klatce piersiowej po pracy polegającej na lakierowaniu z użyciem urządzeń rozpylających farbę. Ujawniono, że w skład stosowanej farby, oprócz innych izocyjanianów, wchodził też diizocyjanian heksano-1,6-diylu (*Tyrer* 1979).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność stężenie-odpowiedź wykazano w badaniu, w którym szczury w ciągu 3 tygodni narażano inhalacyjnie na diizocyjanie heksano-1,6-diylu (HDI) o stężeniach: 0,0052; 0,0182; 0,156 lub  $0,312 \text{ mg/m}^3$  5 h dziennie przez 5 dni tygodniowo. Uszkodzenie błony śluzowej nosa ujawniono u 80 ÷ 90% zwierząt z grupy narażonej na diizocyjanie heksano-1,6-diylu o stężeniu  $0,312 \text{ mg/m}^3$  i u 50 ÷ 70% z grupy narażonej na diizocyjanie heksano-1,6-diylu o stężeniu  $0,156 \text{ mg/m}^3$ . Nie stwierdzono istotnych zmian w obrębie dolnych dróg oddechowych u szczurów narażanych na diizocyjanie heksano-1,6-diylu o stężeniu  $0,0182 \text{ mg/m}^3$ , ale obserwowano u nich krwotoki, wysięki zapalne i zmiany w błonie śluzowej nosa. Na podstawie wyników badań stężenie  $0,0052 \text{ mg/m}^3$  uznano za wartość NOAEL związku (*Toxicological*.. 1998).

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

### Istniejące wartości NDS

Wartości normatywów higienicznych diizocyjanianu heksano-1,6-diylu (HDI) w powietrzu środowiska pracy w różnych państwach przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.****Wartości normatywów higienicznych (RTECS 2006; Rozporządzenie... 2002)**

Państwo/ organizacja/institucja	Rok wydania wykazu	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Austria	2006	0,035	0,035	
Belgia	2002	0,034	–	
Dania	2002	0,035	–	
Francja	2006	0,075	0,15	Sen
Holandia	2003	0,04	–	Sk, Sen, Sah
Irlandia	2002	0,02	0,07	I, A, Sk
Niemcy	2005	0,035	–	Sk
Polska	1999	0,05	0,15	
Rosja	2003	–	0,05	
Szwecja	2005	0,02	0,03	
Szwajcaria	1999	0,07	0,14	Sen
Węgry	1993	0,05	0,1	Sk, Sen, Sah
USA:				I, A, Sk
– ACGIH	1996	0,034	–	Sk
– NIOSH	1992	0,035 (10 h)	0,14 <sup>a</sup> (10 min)	

Sk – substancja wchłania się przez skórę.

Sen – substancja działa uczulająco.

Sah – substancja działa uczulająco na skórę i drogi oddechowe.

<sup>a</sup> – stężenie pułapowe.

W większości państw najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) diizocyjanianu heksano-1,6-dyilu w powietrzu środowiska pracy wynosi 0,035 mg/m<sup>3</sup>, a najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh) od 0,07 mg/m<sup>3</sup> w Szwecji, do 0,15 mg/m<sup>3</sup> we Francji czy Szwajcarii. Obowiązujące w Polsce normatywy higieniczne tego związku wynoszą 0,05 mg/m<sup>3</sup> NDS i 0,15 mg/m<sup>3</sup> NDSCh i są oznakowane literami „I”; „A” i „Sk”. W Rosji normatyw jest opatrzony informacją „Sk” – substancja wchłania się przez skórę, a w Niemczech dodatkowo: Sk, Sen i Sah (wchłania się przez skórę, działa uczulająco na skórę i drogi oddechowe).

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę wyliczenia wartości NDS diizocyjanianu heksano-1,6-dyilu (HDI) proponuje się przyjęcie wyników badania myszy Swiss Webster narażanych na związek przez 3 h. Na podstawie wyników badania częstości oddechów ustalono wartość RD<sub>50</sub> (stężenie powodujące 50-procentowe zahamowanie częstości oddechów) na poziomie 1,17 mg/m<sup>3</sup>. Zgodnie z kryteriami ustalania wartości NDS na podstawie wartości RD<sub>50</sub> wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) powinna mieścić się w granicach 1/100 ÷ 1/10 wartości RD<sub>50</sub> lub wynosić 1/30 RD<sub>50</sub>.

Wyliczona wartość NDS na poziomie 1/30 RD<sub>50</sub> wynosi:

$$RD_{50} = 1,17 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDS} = \frac{\text{RD}_{50}}{30} = \frac{1,17 \text{ mg/m}^3}{30},$$

$$\text{NDS} = 0,039 \text{ mg/m}^3 \qquad \text{NDS} = 0,04 \text{ mg/m}^3.$$

Ponieważ diizocyjanian heksano-1,6-diyłu działa drażniąco na oczy i błony śluzowe górnych dróg oddechowych, dlatego jest uzasadnione wyznaczenie wartości NDSCh związku.

$$\text{NDSCh} = \text{NDS} \cdot S_g^{u(p)}$$

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} = u(p) \cdot \log S_g,$$

gdzie:

$u(p)$  – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,86 dla 15-minutowego czasu narażenia,

$S_g$  – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach 1,5 ÷ 2).

Podstawiając przyjęte wartości do wzoru, otrzymujemy:

$$\text{NDSCh} = 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} = 1,859 \cdot 0,04 \text{ mg/m}^3 \div 2,888 \cdot 0,04 \text{ mg/m}^3$$

$$\text{NDSCh} = 0,073 \div 0,011 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość NDSCh diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu powinna być zawarta między 0,073 ÷ 0,011 mg/m<sup>3</sup>. Proponuje się przyjęcie wartości NDSCh diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu na poziomie 0,08 mg/m<sup>3</sup>. Ze względu na działanie drażniące i uczulające diizocyjanianu heksano-1,6-diyłu, normatyw należy oznaczyć literami „I” – substancja o działaniu drażniącym oraz „A” – substancja o działaniu uczulającym.

## **ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH, OKRESOWYCH, NARZĄDY(UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA**

*EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, aparat ochronny oczu i skórę.  
 Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań diagnostyka w kierunku atopii.

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, aparat ochronny oczu i skórę. W zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań testy alergologiczne.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

## U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

## **Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej**

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, aparat ochronny oczu i skórę, a w zależności od wskazań badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: spirometria, a w zależności od wskazań testy alergologiczne.

## **Narządy (układy) krytyczne**

Układ oddechowy, spojówki i skóra.

## **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekłe przerostowe i zanikowe zapalenie błon śluzowych górnych dróg oddechowych, przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry i wyprysku kontaktowego.

## U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na działanie drażniące układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku nałogu palenia papierosów.

Ze względu na działanie uczulające w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych układu oddechowego i skóry.

Zgodnie z odrębnymi przepisami nie wolno zatrudniać pracowników młodocianych w narażeniu na diizocyjanian heksano-1,6-diylu.

## **PIŚMIENNICTWO**

ACGIH (2006) Documentation of the threshold limits values. Ed. 6. Cincinnati.

*Andersen M.* i in. (1980) Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. Scand. J. Work. Environ Health. 6, 221–226.

*Belin L., Hjortsberg U., Wass U.* (1981) Life threatening pulmonary reaction to car paint containing a pre-polymerized isocyanate. Scand. J. Work. Environ Health. 7, 310–311.

*Brorson T., Skarping G., Nielsen J.* (1990) Biological monitoring of isocyanates and related amines. II. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI). Int. Arch. Occup. Environ. Health. 62(5), 385–9.

- Charles J. i in. (1976) Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax* 31, 127–136.
- Cockcroft D.W., Cotton D.J., Hargraeve F.E. (1979) Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 63, 151.
- Filatowa V., Kurando T.B., Tubina A.Y. (1968) Problem of industrial hygiene and the state of health of workers engaged in production of hexamethylenediisocyanate. *Gig. Prof. Zabol.* 12, 3–7.
- Grammer L.C. i in. (1988) Prospective immunologic and clinical study of a population exposed to hexamethylene diisocyanate. *J. Allergy Clin Immunol.* 82(4), 627–633.
- Grammer L.C. i in. (1990) The use of an immunoassay index for antibodies against isocyanate human protein conjugates and application to human isocyanate disease. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 86(1), 94–98.
- [[www.epa.gov/opptintr/chemtest/pubs/hdi.pdf](http://www.epa.gov/opptintr/chemtest/pubs/hdi.pdf)].
- IRIS (2002) [[www.epa.gov/iris/subst/0638.htm](http://www.epa.gov/iris/subst/0638.htm)].
- NIOSH (2005) Pocket guide to chemical hazards.
- O'Brien I.M. i in. (1979) Toluene diisocyanate-induced asthma. I. Reactions to TDI, MDI, HDI and histamine. *Clin. Allergy* 9, 1.
- OECD SIDS (2002) Screening information data set. Hexamethylene diisocyanate.
- Patterson R. i in. (1990) Immunologic hemorrhagic pneumonia caused by isocyanates. *Am. Rev. Resp. Dis.* 141(1), 226–230.
- Peel M., Marczyński B., Baur X. (1997) Comparison of the binding potential of various diisocyanates on DNA in vitro. *J. Toxicol. Environ. Health.* 52, 517–526.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2002 r., nr 212, poz. 1833.
- Toxicological profile for hexamethylene diisocyanate (1998) U.S. Department of Health and Human Services.
- RTECS (2006) [komputerowa baza danych].
- Tyrer F.H. (1979) Hazards of spraying with two-pack paints containing isocyanates. *J. Soc. Occup. Med.* 29, 22–24.
- Usui Y. i in. (1991) Hypersensitivity pneumonitis induced by hexamethylene diisocyanate. *Intern. Med.* 31(7), 912–916.
- Wagner V.O. (2000) Lack of mutagenic activity of 1,6-hexamethylene diisocyanate. *Toxicol. Sci.* 55(2), 376–82.

---

KRYSTYNA SITAREK

## 1,6-Hexamethylene diisocyanate (HDI)

### A b s t r a c t

1,6-Hexamethylene diisocyanate (HDI) is a colourless liquid with a sharp odour. It has universal industrial use; it is used to produce polyurethanes, elastomers, synthetic gum, anticorrosive preparations, paints and varnishes.

There are few data on the toxicity of this substance. According to available information, it is absorbed in the respiratory tract and eliminated mainly in urine. HDI is irritating on the upper respiratory tract and on eyes; it also causes hypersensitivity of bronchi. HDI induces an allergic reaction of the skin. 1,6-Hexamethylene diisocyanate does not induce mutation in tests with *Salmonella typhimurium* and does not increase the frequency of micronuclei in erythrocytes of mice. HDI is not a reproductive and development toxin and is not a carcinogen for rats.

The Expert Group for Chemical Agent suggests the following hygienic norms of 1,6-hexamethylene diisocyanate : TLV – 0.04 mg/m<sup>3</sup> and STEL – 0.08 mg/m<sup>3</sup>, "I" – an irritating substance and "A" – a sensitizing substance.