

# GRUNDLAGEN DES ISOCYANAT-BIOMONITORING



Prof. Dr. med. Gabriele Leng\* und Dr. Heiko Käfferlein\*\*  
 \* Currenta GmbH & Co.OHG  
 \*\* IPA

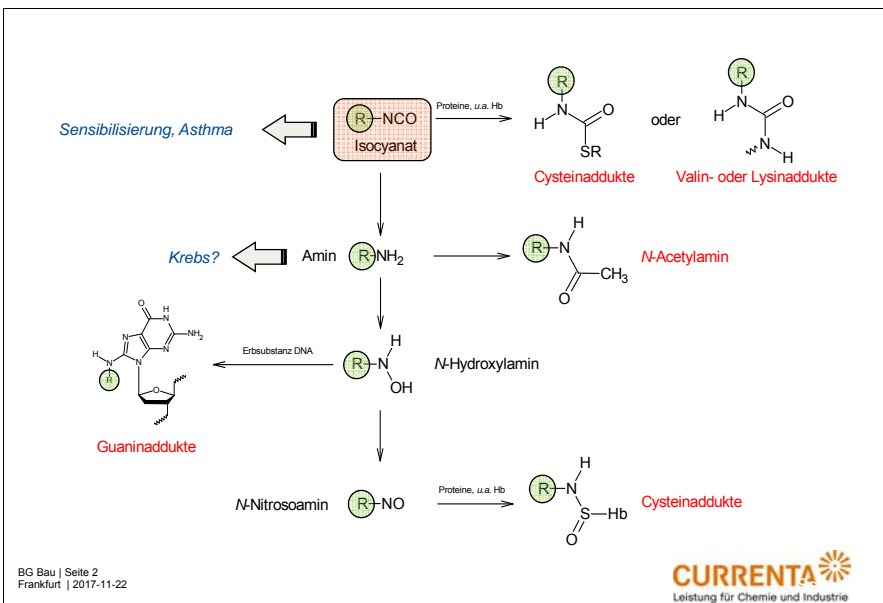
BG Bau | Seite 1  
 Frankfurt | 2017-11-22



Ein Unternehmen  
 von Bayer und LANXESS



## METABOLISMUS - IPA



BG Bau | Seite 2  
 Frankfurt | 2017-11-22



## GRENZWERTE FÜR ISOCYANATE

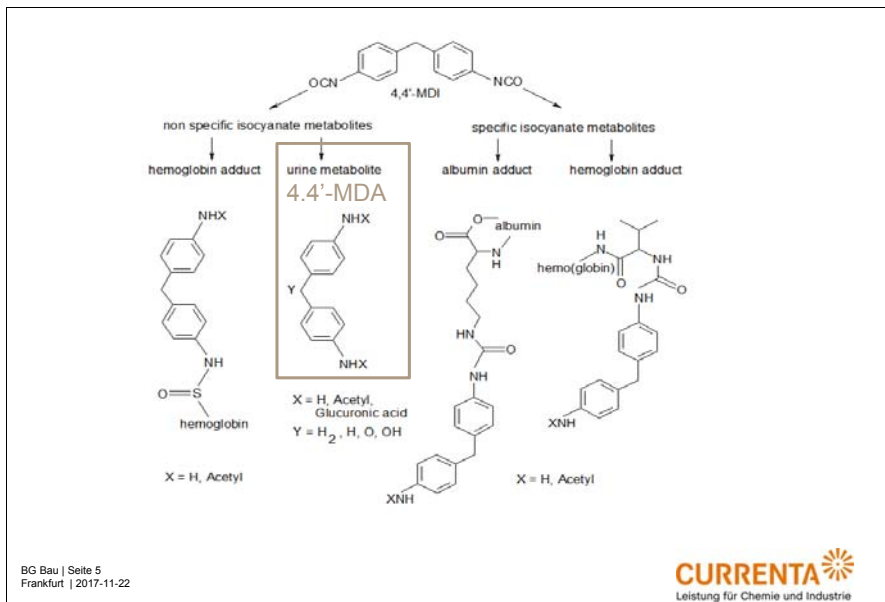
- 4,4-MDI:
    - BLW: 10 µg/L Urin
    - BAR: < 0,5 µg/L Urin und < 5 ng/L Blut (Hb-Addukt)
  - 2,4-/2,6-TDI:
    - BEI: 5 µg/g Kreatinin
  - HDI:
    - BGW : 15 µg/g Kreatinin
- UK / HSE:
- Biological monitoring guidance value (BMGV) für Isocyanate:  
1 µmol/mol Kreatinin (ca. 4 µg/g Kreatinin)

## AROMATISCHE ISOCYANATE

### DIPHENYLMETHAN-4,4'-DIISOCYANAT

### (MDI)

## 4,4'-MDI – BIOMONITORING-MARKER



## AROMATISCHE ISOCYANATE - DFG / AibM

### 1. Amine im Urin (MDA, TDA):

- Kurzzeitparameter: Ausscheidung innerhalb von 25 Stunden
- keine Unterscheidung zwischen Isocyanat und Amin

### 2. Hämoglobin-Addukte im Blut:

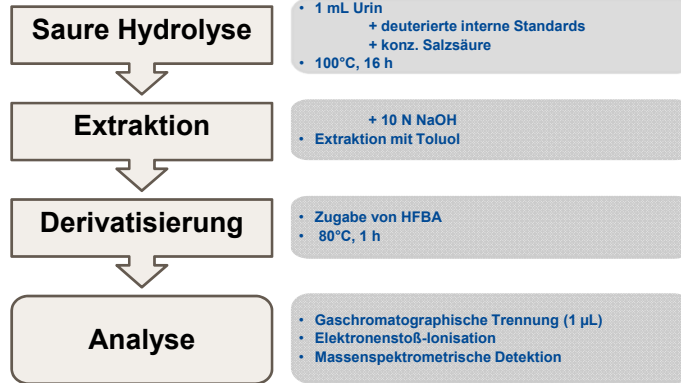
- Langzeitparameter: Ausscheidung innerhalb von 120 Tagen
- keine Unterscheidung zwischen Isocyanat und Amin

#### DFG-Methoden:

Lewalter, J.: Aromatische Amine in Urin, Plasma und Erythrozyten (...2,4-, 2,6-Toluyldiamin, 4,4'-Diaminodiphenylmethan, 1,5-Diaminonaphthalin) mittels GC/ECD., AibM, DFG, 1994

Lewalter, J.: Hämoglobinaddukte aromatischer Amine: ... 2,4-, 2,6-Toluyldiamin, 4,4'-Diaminodiphenylmethan, 1,5-Diaminonaphthalin ... mittels GC-NCI/MS, AibM, DFG, 2000

## AROMATISCHE AMINE IM URIN – IPA METHODE

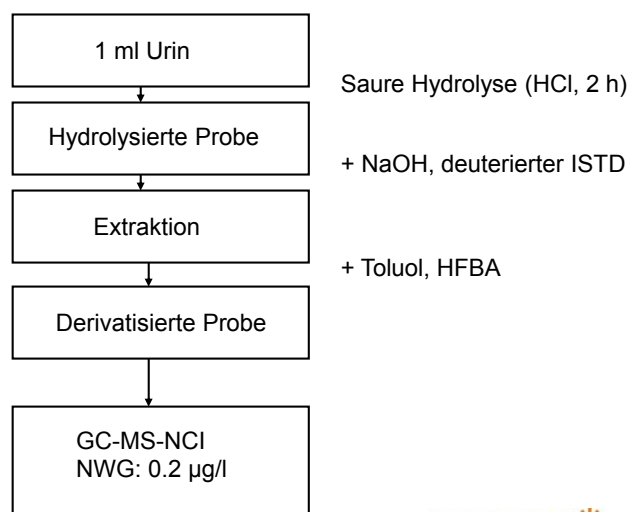


→ Derzeit in der Analytik: 2,4-, 2,5- und 2,6-TDI; 3,3'-, 3,4'- und 4,4'-MDI und 1,5-NDI (NWG 0,010 – 0,050 µg/L)

BG Bau | Seite 7  
Frankfurt | 2017-11-22

**CURRENTA**  
Leistung für Chemie und Industrie

## AROMATISCHE AMINE IM URIN – CUR METHODE



BG Bau | Seite 8  
Frankfurt | 2017-11-22

**CURRENTA**  
Leistung für Chemie und Industrie

## URIN: QUALITÄTSKRITERIEN

### Massenfragmente von 4.4'-MDA und 4.4'-MDA-d4

	Retentionszeit (min)	Massenfragment (m/z)
4.4'-MDA	~ 20.74	570
4.4'-MDA-d4 (ISTD)	~ 20.73	574

### Präzision in der Reihe

	n	gespikete Konzentration (µg/l)	Wiederfindung (%)	RSD (%)
4.4'-MDA	6	1.0	94 (90-99)	3.0
	6	10.0	101 (98-105)	2.5

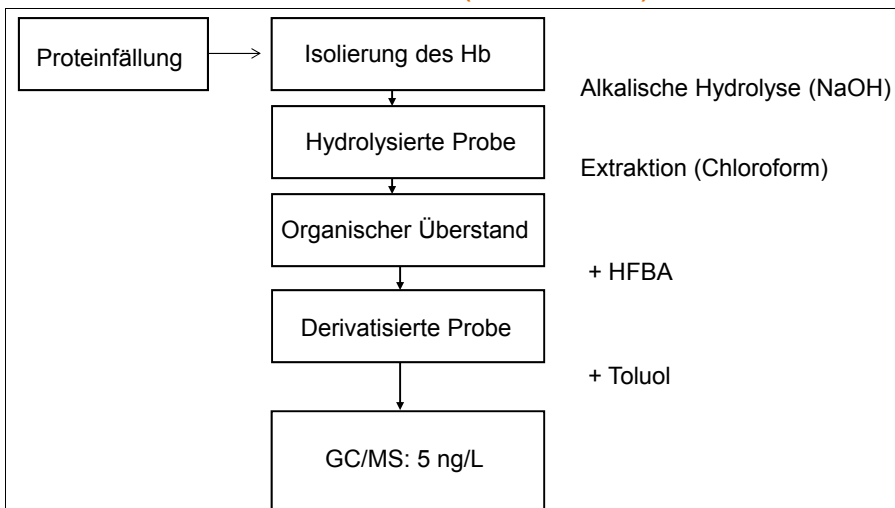
### Tag zu Tag Präzision

	n	gespikete Konzentration (µg/l)	Wiederfindung (%)	RSD (%)
4.4'-MDA	7	1.0	107 (102-116)	4.2
	7	10.0	102 (102-103)	0.4

BG Bau | Seite 9  
Frankfurt | 2017-11-22

**CURRENTA**  
Leistung für Chemie und Industrie

## HÄMOGLOBIN ADDUKTE (MDA/TDA)



BG Bau | Seite 10  
Frankfurt | 2017-11-22

**CURRENTA**  
Leistung für Chemie und Industrie

## AROMATISCHE ISOCYANATE – WEITERE BIOMARKER

### 1. Albuminaddukte :

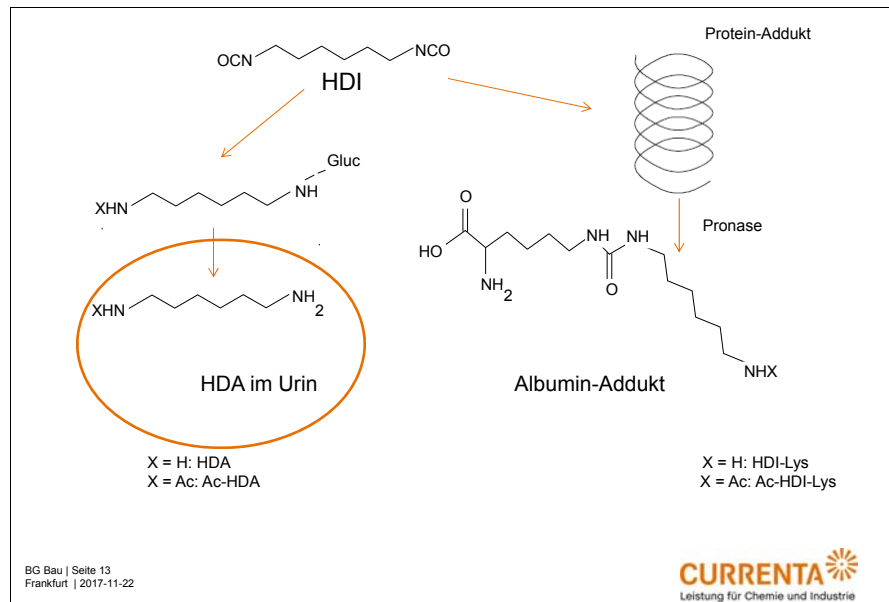
- Langzeitparameter, Ausscheidung innerhalb von 21 Tage
- isocyanat-spezifisch
- möglicherweise Effekt-Marker (Allergie)

### 2. Globinaddukte :

- Langzeitparameter, Ausscheidung innerhalb von 120 Tage
- isocyanat-spezifisch

## ALIPHATISCHE ISOCYANATE HEXAMETHYLEN-1,6-DIISOCYANAT (HDI)

## METABOLISMUS – HDI



## ALIPHATISCHE ISOCYANATE - DFG / AibM

### Amine im Urin (HDA, IPDA):

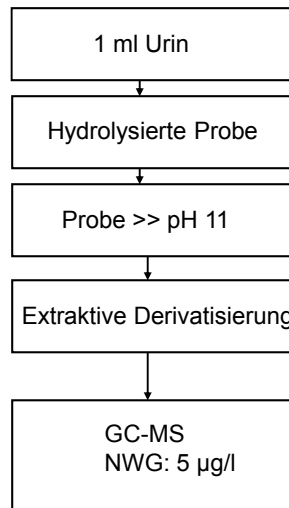
- Kurzzeitparameter, Ausscheidung innerhalb von 3 Stunden
- keine Unterscheidung zwischen Isocyanat und Amin

Langzeitmarker: bisher nicht vorhanden

### DFG-Methode:

Lewalter, J. : Hexamethylen-diisocyanat (HDI) und Hexamethylen-diamin (HDA) in Urin mittels GC-EI/MS, AibM, DFG, 2003

## ALIPHATISCHE AMINE (HDA/IPDA) IM URIN

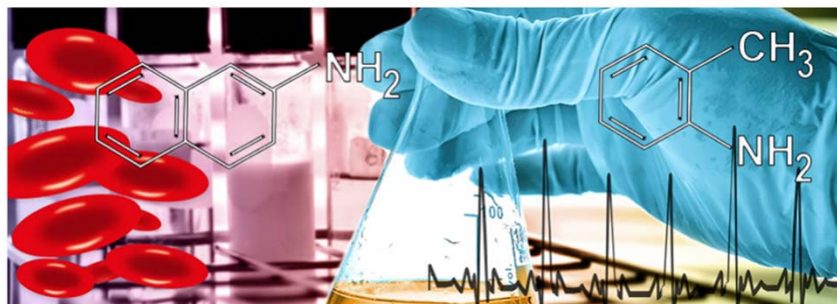


Saure Hydrolyse (HCl)  
+ 1. ISTD (Heptamethyldiamin)  
  
+ NaOH, NH<sub>3</sub>,  
+ 2. ISTD (HDA-d<sub>8</sub>)  
  
+ Cyclohexan, + Chlor-  
ameisensäureethylester  
  
Stickstoffeinengung

BG Bau | Seite 15  
Frankfurt | 2017-11-22

**CURRENTA**  
Leistung für Chemie und Industrie

## VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT



BG Bau | Seite 16  
Frankfurt | 2017-11-22

**CURRENTA**  
Leistung für Chemie und Industrie