

Ftalan dietylu – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

Diethyl phthalate - inhalable fraction Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA
e-mail: jadviga.szymanska@umed.lodz.pl
dr BARBARA FRYDRYCH
e-mail: barbara.frydrych@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. J. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź

NDS	3 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Ft	substancja działająca szkodliwie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 3.10.2012 r.

Data weryfikacji: czerwiec 2014 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 3.07.2015 r.

Słowa kluczowe: ftalan dietylu, narażenie zawodowe, toksyczność, frakcja wdychalna, NDS.

Keywords: diethyl phthalate, occupational exposure, toxicity, inhalable fraction, MAC-TWA.

¹ Wartość NDS ftalanu dietylu została przyjęta dnia 3.07.2015 r. na 79. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i została przedłożona ministrowi pracy i polityki społecznej (wniosek nr 95) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

³ Przedstawiona dokumentacja uwzględnia publikacje, które się ukazały do 2012 r. (z wyjątkiem niezharmonizowanej klasyfikacji ECHA). Ftalan dietylu został umieszczony na liście priorytetowej SCOEL do opracowania dokumentacji oraz wartości dopuszczalnej w środowisku pracy. Prace nad dokumentacją i propozycją wartości OEL dla ftalanu dietylu rozpoczęto w 2014 r.

Streszczenie

Ftalan dietylu (DEP) jest bezbarwną, oleistą cieczą. Otrzymuje się go w reakcji kwasu ftalowego z etanolem w obecności stężonego kwasu siarkowego. Ftalan dietylu jest stosowany jako: plastyfikator w tworzywach sztucznych, rozpuszczalnik octanu celulozy i nitrocelulozy oraz podstawa środków zapachowych w produkcji kosmetyków i detergentów. Używa się go także jako czynnika smarującego i nawilżającego w produkcji opakowań do żywności oraz farmaceutyków.

Narażenie na ftalan dietylu występuje w czasie jego produkcji i stosowania. Narażenie populacji ogólnej jest związane z kontaktem z produktami zawierającymi ten związek (kosmetyki, zabawki) oraz ze spożywaniem zanieczyszczonej żywności czy wody.

Według danych GIS w 2007, 2010 i 2011 roku nie zanotowano przypadków przekroczenia obowiązujących normatywów dla ftalanu dietylu w powietrzu środowiska pracy (NDS – 5 mg/m³, NDSC_h – 15 mg/m³). W dostępnych danych pochodzących z pomiarów wykonanych w 5 województwach, informowały o 2 osobach, które w 2010 r. były narażone na ftalan dietylu o stężeniach mieszczących się w zakresie > 0,1 ÷ 0,5 wartości NDS. Według Polskiej Klasyfikacji Działalności GUS (PKD) osoby te były zatrudnione w dziale 85. – edukacja. Na podstawie danych z 2011 r. nie stwierdzono w omawianych 5 województwach narażenia pracowników na ftalan dietylu o stężeniu powyżej 0,1 wartości NDS.

Po naniesieniu ftalanu dietylu na skórę ludzi nie stwierdzono działania: drażniącego, uczulającego, fototoksycznego i fotouczulającego.

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych, w których oceniano działanie toksyczne różnych ftalanów po narażeniu środowiskowym mężczyzn, wskazano na wpływ tych związków na liczbę i ruchliwość plemników.

Ftalan dietylu nie jest klasyfikowany jako substancja szkodliwa. Po dożołądkowym podaniu związku szczurom i myszom wartości LD₅₀ były bardzo duże (5600 ÷ 31 000 mg/kg mc.). Po naniesieniu na skórę wartość LD₅₀ u świnek morskich i królików ustalono na poziomie 22 400 mg/kg mc. Podawanie szczurom dożołądkowo dawek 1000 ÷ 1600 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu oraz myszom dawek 3250 ÷ 3750 mg/kg mc./dzień w warunkach krótkoterminowego doświadczenia (4- ÷ 14-dniowego) nie powodowało u zwierząt żadnych skutków działania toksycznego związku. Podawanie szczurom dawki 2000 mg/kg mc./dzień (od 1 tygodnia do 3 tygodni) ftalanu dietylu spowodowało: wzrost względnej masy

wątroby, zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach, zwiększenie aktywności katalazy w wątrobie oraz indukcję proliferacji peroksysomów. Dłuższe narażenie szczurów na ftalan dietylu (przez 6 tygodni na dawki 750 mg/kg mc./dzień i 16 tygodni na dawki 150 mg/kg mc./dzień) spowodowało u zwierząt: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy oraz u samic wzrost względnej masy: wątroby, żołądka i jelita cienkiego.

Na podstawie wyników badań toksyczności przewlekłej u szczurów za wartość LOAEL przyjęto 5000 mg/kg mc./dzień, powodujące u zwierząt zmniejszenie przyrostu masy ciała. Po 2-letnim nanoszeniu na skórę szczurów dawek 320 ÷ 1560 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu obserwowano podrażnienie skóry i zrogowacenie naskórka.

Kilkukrotne (przez 2 ÷ 7 dni) dożołądkowe podawanie ftalanu dietylu samcom szczurów w dawce 2000 mg/kg mc./dzień spowodowało zaburzenia w zdolnościach reprodukcyjnych: zmiany w komórkach Leydiga oraz zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach. Niekorzystny wpływ na rozrodność (zmniejszenie liczby plemników i ich ruchliwości) notowano także po 28 dniach narażenia zwierząt na dawkę 500 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu.

Po 5 miesiącach dożołądkowego podawania (w paszy) ftalanu dietylu szczurom w dawkach od 0,57 do 2,85 mg/kg mc./dzień oraz myszom w dawkach od 1,25 do 6,25 mg/kg mc./dzień przez 90 dni u zwierząt obserwowano zmiany, które świadczyły o uszkodzeniu wątroby i zaburzeniach przemiany: glikogenu, cholesterolu i triglicerydów.

Ftalan dietylu powodował u ciężarnych samic szczurów zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy oraz wzrost resorpcji i śmiertelności płodów (po dawce 600 mg/kg mc./dzień), a także zaburzenia szkieletowe (szczątkowe żebra na odcinku lędźwiowym – po dawkach 500 ÷ 3210 mg/kg mc./dzień).

W teście Ames nie uzyskano jednoznacznych wyników. Ftalan dietylu nie powodował działania genotoksycznego (aberracja chromosomowa i test naprawy DNA).

Na podstawie wyników dwuletnich doświadczeń na szczurach nie wykazano rakotwórczego działania ftalanu dietylu. W wyniku obserwacji myszy wykazano zwiększone ryzyko występowania nowotworów wątroby i skóry (po inicjacji, przez podanie DMBA) i po promocji (przez podanie TPA).

W EPA zaliczono ftalan dietylu do klasy D,

a w ACGIH do grupy A4, czyli związków nieklasyfikowanych jako kancerogenne dla ludzi.

Ftalan dietylu szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, a także jest szybko rozmieszczany i wydalaný z organizmu, nie kumuluje się w tkankach. Ftalan dietylu przechodzi przez barierę łożyskową. Głównym metabolitem ftalanu dietylu jest ftalan monoetylu, wydalaný głównie z moczem. U ludzi przez skórę wchłania się około 5% naniesionej dawki ftalanu dietylu, a u szczurów – około 35%.

Na podstawie danych o toksyczności ftalanu dietylu dla zwierząt wskazuje się na hepatotoksyczne działanie związku (zmia-

ny histopatologiczne i biochemiczne), które wystąpiło po 5-miesięcznym narażeniu szczurów drogą pokarmową na dawkę 1,425 mg/kg mc./dzień (wartość LOAEL). Wartość ta była podstawą do zaproponowania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ftalanu dietylu na poziomie 3 mg/m³. Brak jest podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Normatyw oznakowano literami „Ft” – substancja działająca szkodliwie na płód.

Summary

Diethyl phthalate (DEP) is a colorless, oily liquid. It is obtained in the reaction of phthalic acid with ethanol in the presence of concentrated sulfuric acid. Diethyl phthalate is used as a plasticizer in plastics, a solvent of cellulose acetate and nitrocellulose and a base of perfume in cosmetics and detergents. It is also used as a lubricant and a moisturizer in the production of packaging for food and pharmaceuticals.

The exposure to diethyl phthalate occurs during its production and use. The exposure of the general population is associated with contact with products containing this compound (cosmetics, toys) and the consumption of contaminated food or water.

According to GUS, in 2007, 2010 and 2011 there were no cases of exceedances of the existing norms for diethyl phthalate in workplace air (MAC-TWA 5 mg/m³, STEL 15 mg/m³). Available data from measurements taken in 5 provinces reported two people who in 2010 were exposed to diethyl phthalate concentrations in the range of 0.1 ÷ 0.5 of the MAC-TWA (NDS). According to the Classification of Activities (PKD) of the Polish Central Statistical Office (GUS) these persons were employed in education sector (section 85). The exposure of workers to diethyl phthalate at a concentration above 0.1 TWA values in these 5 provinces was not noticed in 2011.

Skin irritation, sensitization, phototoxicity and photosensitization were not observed after application of diethyl phthalate to the human.

According to results of epidemiological studies evaluating toxicity of various phthalates on environmental exposure to men, the effect of these compounds on a reduced number and motility of spermatozoa was pointed out.

Diethyl phthalate is not classified as harmful substance. After intragastric administration of this compound to rats and mice, LD₅₀ values were

very high (5.600 ÷ 31.000 mg/kg). After dermal exposure, LD₅₀ value in guinea pigs and rabbits has been set at 22,400 mg/kg.

Intragastric administration of diethyl phthalate to rats at the doses 1000 ÷ 1600 mg/kg/day and to mice at doses 3250 ÷ 3750 mg/kg/day in short-term experiment (4 ÷ 14-day) did not cause any effects. The administration of diethyl phthalate to rats at the dose 2000 mg/kg/day (for 1–3 weeks) caused the increase in the relative liver weight, the decrease of testosterone levels in serum and testis, the increase of catalase activity in liver and the induction of peroxisomes proliferation. Repeated exposure of rats to diethyl phthalate (for 6 weeks at the dose 750 mg/kg/day and 16 weeks at the dose 150 mg/kg/day) resulted in the decrease of body weight and food consumption, and (in females) the increase in the relative weight of the liver, stomach and small intestine.

Based on the results of chronic toxicity studies in rats, LOAEL value accepted as 5000 mg/kg/day causing in animals the decrease body weight. After a 2-year application of diethyl phthalate on skin of rats at the doses of 320 ÷ 1560 mg/kg/day skin irritation and keratosis of the epidermis were observed.

Repeated intragastric administration (for 2–7 days) of diethyl phthalate to male rats at the dose of 2000 mg/kg/day resulted in abnormal reproductive capacity: changes in the Leydig cells and decrease of the testosterone concentration in serum and testes. The adverse reproductive effects (reduced sperm count and motility) after 28 days of diethyl phthalate exposure at a dose of 500 mg/kg/day were also reported.

After 5 months of intragastric (in feed) administration of diethyl phthalate to rats at the doses of 0.57 ÷ 2.85 mg/kg bw/day and to mice at doses of 1.25 ÷ 6.25 mg/kg bw/day for 90 days, observed changes indicated the liver damage

and metabolic disturbances of the glycogen, cholesterol and triglycerides.

In pregnant rats, diethyl phthalate caused the decrease of body weight and food consumption and the increase in resorption and fetal mortality (at a dose of 600 mg/kg/day), and disorders of the skeletal (vestigial ribs on the lumbar region after doses 500 ÷ 3210 mg/kg/day).

Conclusive results were not obtained in the Ames test. Diethyl phthalate did not cause genotoxic effects (chromosome aberration and DNA repair test).

The results of two years of experiments on rats showed no carcinogenic potential of diethyl phthalate. The observations of mice showed an increased risk of cancer of the liver and skin (after initiation by DMBA, and after promotion by giving the TPA).

EPA included diethyl phthalate in class D, and ACGIH in A4 as compounds not classified as carcinogenic for humans.

Diethyl phthalate is rapidly absorbed from

the gastrointestinal tract, but is also rapidly distribution and excreted from the body, it does not accumulate in tissues. Diethyl phthalate passes through the placental barrier. The main metabolite of diethyl phthalate is monoethyl phthalate, mainly excreted in the urine. In humans, about 5% of the applied dose of diethyl phthalate is absorbed through the skin, while in rats about 35%.

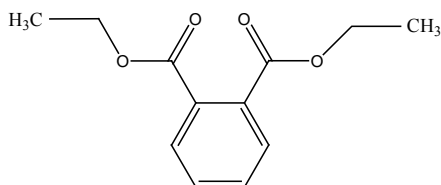
The data on the toxicity of diethyl phthalate for animals indicate hepatotoxic effect (histopathological and biochemical changes) that occurred after 5-month of oral exposure of rats at the dose of 1.425 mg/kg/day (LOAEL value). This value was the basis for proposing the level of maximum allowable concentration (MAC-TWA) for diethyl phthalate - 3 mg/m³. There is no basis to determine the value of the short-term exposure limit (STEL) and the biological exposure index (BEI). It is recommended to label this substance as „Ft” (fetotoxicity).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ftalanu dietylu (RTECS 2012; NIOSH 2007; Chemical... 2006; IUCLID 2000; ACGIH 2001; HSDB 2012; Versar... 2011):

- wzór sumaryczny $C_{12}H_{14}O_4$
- wzór strukturalny



- nazwa zwyczajowa ftalan dietylu
- nazwa chemiczna CAS ester dietylowy kwasu 1,2-benzenodikarboksylowego (1,2-benzenedicarboxylic acid, diethyl ester)
- numer CAS 84-66-2

- numer RTECS TI 1050000
- numer EINECS 201-550-6
- synonimy: ftalan di-n-etylowy; dietylu 1,2-benzenodikarboksylowy (diethyl 1,2-benzene-dicarboxylate, dikarboksylian 1,2-benzeno-dietylowy); octan dietylu o-fenylowy; o-ftalan dietylowy; ftalan etylu; ester dietylowy kwasu o-benzenodikarboksylowego; o-bis (etoksykarbonyl)benzen; DEP
- nazwy preparatów handlowych: Anazol; DPX-F5384; Estol1550; NCI-C60048; Neantine; Palatinol A; Phthalol; Placidol E; RCRAU088; Solvanol; Unimoll D; UN8027.

Ftalan dietylu, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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 (Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. L 353) oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 618/2012 z dnia 10.07.2012 r., dostosowującego do postępu naukowo-technicznego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008, nie został sklasyfikowany jako substancja niebezpieczna.

Klasyfikacja oraz oznakowanie ftalanu dietylu zgodnie z przepisami rozporządzenia CLP (ECHA 2015):

- Acute Tox. 3; H331 – toksyczność ostra (kategoria 3.), działa toksycznie w następstwie wdychania
- STOT RE 2; H373 – może powodować uszkodzenie narządów w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia
- Eye Irrit. 2; H319 – działa drażniąco na oczy
- Skin Irrit. 2, H315 – działa drażniąco na skórę
- Acute Tox. 4, H332 – toksyczność ostra (kategoria 4.), działa szkodliwie w następstwie wdychania
- STOT SE 3; H335 – działa szkodliwie na narządy docelowe w następstwie narażenia jednorazowego, może powodować podrażnienie dróg oddechowych
- Repr. 2; H361 – działa szkodliwie na rozrodczość (podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność lub dziecko w łonie matki).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne ftalanu dietylu (IUCLID 2000; ACGIH 2001; HSDB 2012;

RTECS 2012; Chemical... 2006; NTP 1991; Versar... 2011):

- wygląd: bezbarwna, oleista ciecz, praktycznie bez zapachu lub o bardzo słabym aromatycznym zapachu i gorzkim smaku
- temperatura wrzenia: 295 ÷ 298 °C
- temperatura topnienia: -40,5 °C
- temperatura zapłonu: 161 ÷ 163 °C (metoda tygła otwartego)
- temperatura samozapłonu: 457 °C
- gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20} : 1,118 ÷ 1,122 (woda = 1)
- gęstość par: 7,66 ÷ 7,7 (powietrze = 1)
- prężność par: 0,000046 kPa (0,000345 mmHg) w temperaturze 20 °C; 0,00028 kPa (0,0021 mmHg) w temperaturze 25 °C; 0,133 kPa (1 mmHg) w temperaturze 108,8 °C; 0,667 kPa (5 mmHg) w temperaturze 140,7 °C; 1,333 kPa (10 mmHg) w temperaturze 156 ÷ 157 °C; 1,867 kPa (14 mmHg) w temperaturze 163 °C; 2,667 kPa (20 mmHg) w temperaturze 173,6 °C; 4 kPa (30 mmHg) w temperaturze 182 °C; 5,333 kPa (40 mmHg) w temperaturze 192,1 °C; 8 kPa (60 mmHg) w temperaturze 204,1 °C; 13,333 kPa (100 mmHg) w temperaturze 219,5 °C;

	97,867 kPa (734 mmHg)	nach Zjednoczonych wynosiła 11 800 t. W Europie w 1999 r. wyprodukowano 10 000 t ftalanu dietylu, a w Japonii – 700 t (IPCS 2003).
	w temperaturze 295 °C	Z danych ECHA (<i>European Chemicals Agency</i>) wynika, że światowe użycie ftalanu dietylu wynosi 1000 ÷ 10 000 ton rocznie (ECHA 20015). Ftalan dietylu jest stosowany jako plastyfikator w tworzywach sztucznych (m.in. stosowanych do wyrobu zabawek i w PCV oraz w sprzęcie medycznym używanym w czasie dializ), stomatologicznych masach wyciskowych, a także jako środek wykorzystywany do produkcji farb i klejów. Ftalan dietylu jest używany także jako rozpuszczalnik octanu celulozy i nitrocelulozy oraz w lakierach produkcyjnych. Ftalan dietylu to również rozpuszczalnik i podstawa środków zapachowych w produkcji: kosmetyków, detergentów i aerozoli. Ftalan dietylu w kosmetykach może występować o stężeniach od poniżej 1-procentowych do 28- ÷ 50-procentowych (IPCS 2003; Toxicological... 1995). Ftalan dietylu jest stosowany do skażania alkoholu oraz jako środek przeciw komarom (ACGIH 2001). Stosuje się go również jako czynnik smarujący i nawilżający w produkcji opakowań do żywności i farmaceutyków (Chemical... 2006).
– stężenia		
wybuchowe	granica dolna – 0,7% (obj.) w temperaturze 186 °C	
– współczynnik podziału		
oktanol/woda	Log $K_{ow} = 2,24 \pm 0,086$ (1,4 ÷ 3,3)	
– rozpuszczalność w wodzie	0,928 g/l w temperaturze 20 °C	
–	1,08 g/l w temperaturze 25 °C	
– rozpuszcza się w:	rozpuszczalnikach alifatycznych (≥ 100 g/l w acetonie, tetra chloru węgla), alkoholach (≥ 100 g/l w 95-procentowym etanolu), ketonach, estrach, węglowodorach aromatycznych, benzynie (> 100 g/l), DMSO (≥ 100 g/l)	
– współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C, 101,3 kPa):	1 ppm = 9,09 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,11 ppm.	Według danych Narodowego Instytutu Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (NIOSH; <i>National Occupational Exposure Survey</i>) między 1981 a 1983 r. w USA potencjalnie narażonych na ftalan dietylu drogą inhalacyjną w 16 408 zakładach było około 239 000 robotników (w tym 108 580 kobiet). Byli wśród nich m.in. fryzjerzy i kosmetyczki (Chemical... 2006). Ze względu na niską prężność par, ftalan dietylu nie osiąga dużych stężeń w powietrzu środowiska pracy. We Włoszech, w trzech zakładach produkujących artykuły gumowe stężenia ftalanu dietylu w miejscu pracy wynosiły: 0 ÷ 120 µg/m ³ przy produkcji obuwia oraz 0 ÷ 30 µg/m ³ w strefie prowadzenia wulkanizacji (Chemical... 2006).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Ftalan dietylu jest otrzymywany w reakcji bezwodnika kwasu ftalowego z etanolem w obecności stężonego kwasu siarkowego jako katalizatora. Czystość komercyjnej mieszaniny jest duża (99,7 ÷ 99,97%), a nielicznymi zanieczyszczeniami mogą być: kwas izoftalowy, kwas tereftalowy i bezwodnik kwasu maleinowego (Chemical... 2006).

Produkcja ftalanu dietylu w 1988 r. w Sta-

Narażenie na ftalan dietylu populacji generalnej jest związane z kontaktem z produktami

zawierającymi ten związek (np. kosmetykami, zabawkami) oraz ze spożywaniem zanieczyszczonej żywności i wody pitnej (IPCS 2003).

Według danych GIS w 2007 r., 2010 r. i w 2011 r. nie zanotowano przypadków przekroczeń obowiązujących normatywów dla ftalanu dietylu w powietrzu środowiska pracy (NDS 5 mg/m³, NDSch 15 mg/m³). W dostępnych informacjach, pochodzących z pomiarów wykonanych w 5 województwach, stwierdzono, że

tylko dwie osoby, w 2010 r. były narażone na związek o stężeniach mieszczących się w zakresie > 0,1 ÷ 0,5 wartości NDS. Według Polskiej Klasyfikacji Działalności GUS (PKD) osoby te były zatrudnione w dziale 85. – edukacja. W 2011 r. w analizowanych 5 województwach nie stwierdzono narażenia pracowników na ftalan dietylu o stężeniu powyżej 0,1 wartości NDS.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Zatrucia ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat śmiertelnych zatruć ludzi ftalanem dietylu. Jedynie Naukowy Komitet ds. Produktów Kosmetycznych i Nieżywniowych (SCCNFP 2002) cytuje (brak oryginalnych danych), że dawka śmiertelna ftalanu dietylu dla ludzi (drogą pokarmową) wynosi 500 mg/kg mc., a po narażeniu inhalacyjnym – 1000 mg/m³ (Diethyl... 2011). W danych przedstawionych w raporcie „Health effects of project shad chemical agent: diethylphthalate” (2004) powołano się na informacje zaczerpnięte z RTECS (2004) i HSDB (2004), w których podano, że stężenie ftalanu dietylu w powietrzu równe 1000 mg/m³ (200 razy większe niż obowiązująca obecnie wartość NDS = 5 mg/m³) stanowi poziom, przy którym notowano działanie toksyczne związku na ludzi. Obserwowano wtedy nieżyt nosa i łzawienie. Ftalan dietylu o większych stężeniach powodował: rozszerzenie źrenic, duszność i ogólne objawy anestetyczne. W tym samym raporcie (Health... 2004), według informacji zaczerpniętych z RTECS (2004) wartość LOAEL dla ftalanu dietylu podanego ludziom drogą pokarmową oceniono na 357 µl/kg masy ciała.

Po jednorazowym naniesieniu 10-procen-

towego ftalanu dietylu na skórę ludzi nie obserwowano działania drażniącego (*Greif* 1967). Kilkakrotne naniesienie ftalanu dietylu 7 mężczyznom i 38 kobietom na skórę (brak informacji o stężeniach) nie powodowało objawów podrażnienia (TSCATS OTS 0557307; TSCATS OTS 0557306). Obserwacje ludzi nie wykazały, aby ftalan dietylu działał uczulająco na skórę (IUCLID 2000; SCCNFP 2002; brak źródeł oryginalnych).

Zatrucia przewlekłe ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono dokładnych informacji na temat przewlekłych zatruć ludzi czystym ftalanem dietylu.

U 30 pracowników zakładu produkującego buty z granulatu PCV obserwowano objawy zapalenia skóry, ale tylko u jednej osoby stwierdzono alergię kontaktową (*Vidović, Kanský* 1985). Według danych cytowanych w IPCS (2003), obserwacje poczynione u 143 osób narażonych na 5-procentowy ftalan dietylu (brak informacji o medium, w którym rozpuszczono ftalan dietylu) nie wskazywały na reakcje alergiczne, u 2 stwierdzono działanie drażniące (*Kanerva* i in. 1997). W piśmiennictwie są podane także dwa przypadki kobiet, u których wystąpiło kontaktowe zapalenie skóry po używaniu plastikowej myszki komputerowej, zawierającej ftalany (*Capon* i in. 1996).

W badaniach wykonanych na 241 ochotnikach (44 mężczyznach i 197 kobietach), którym przez 3 tygodnie aplikowano na skórę 2-procentowy roztwór ftalanu dietylu nie stwierdzono działania drażniącego związku – tylko u 3 osób zanotowano niewielki rumień. Po 2-tygodniowej przerwie i ponownym podaniu ftalanu dietylu nie obserwowano także działania uczulającego (David i in. 2003). U ludzi po narażeniu na 25-procentowy roztwór ftalanu dietylu w etanolu nie obserwowano działania fototoksycznego i fotouczulającego (SCCNFP 2002).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych populacji zawodowo narażonych na ftalan dietylu.

Jedyne dostępne dane zebrane w pracy przedstawionej przez Jurewicza i Hanke dotyczyły informacji związanych z metabolitami

ftalanów wykrywanymi w moczu ludzi nienarażonych zawodowo (Jurewicz, Hanke 2011). Dane te odnosiły się do mieszanin różnych ftalanów (pochodzących z nieokreślonych bliżej źródeł), których wiele metabolitów (nawet 12) znajdowano w moczu. Nie są jednak dostępne dokładne informacje na temat źródeł narażenia populacji generalnej na te związki.

U 45 mężczyzn obecność w moczu ftalanu monoetylu (MEP) – głównego metabolitu ftalanu dietylu – łączono ze zmniejszoną ilością plemników (Wirth i in. 2008). U 234 młodych Szwedów stwierdzono zmniejszoną ruchliwość plemników i niższy poziom hormonu luteinizującego, co powiązano z obecnością w moczu ftalanu monoetylu (Jönsson i in. 2005). Stwierdzony w moczu ftalan monoetylu (w badaniach wykonanych u 463 mężczyzn) mógł mieć także związek ze zwiększoną liczbą uszkodzeń DNA (Hauser i in. 2007).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Ftalan dietylu w doświadczeniach na zwierzętach wykazywał małą toksyczność ostrą. Wartość LD₅₀ dla szczurów i myszy po podaniu do-

żołądkowym mieściła się w granicach 5600 ÷ 31 000 mg/kg mc. Mediana stężenia śmiertelnego po narażeniu inhalacyjnym szczurów i myszy wynosi ponad 4640 mg/m³ (tab. 1). Na podstawie tych danych ftalan dietylu nie jest klasyfikowany jako substancja toksyczna.

Tabela 1.

Mediana dawek i stężeń śmiertelnych ftalanu dietylu u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Droga podania	Mediana dawek śmiertelnych LD ₅₀ , mg/kg mc.	Mediana stężeń śmiertelnych LC ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	9200 ÷ 9500 8200 ÷ 9500 9500 ÷ 31000 > 5600 8600		HSDB 2012 IUCLID 2000 IUCLID 2000 IUCLID 2000 IUCLID 2000; RTECS 2012; Chemical... 2006; NTP 1991
	dootrzewnowa	1000 5058 5675		IUCLID 2000 Chemical... 2006; NTP 1991 IUCLID 2000; HSDB 2012

cd. tab. 1.

Gatunek zwierząt	Droga podania	Mediana dawek śmiertelnych LD ₅₀ , mg/kg mc.	Mediana stężeń śmiertelnych LC ₅₀ , mg/m ³	Piśmiennictwo
Mysz	inhalacyjna (6 h)		> 4640	HSDB 2012; RTECS 2012
	dożołądkowa	6172 ÷ 8600	7510	IUCLID 2000
	dootrzewnowa	8600 ÷ 9500		IUCLID 2000; HSDB 2012; Chemical... 2006; RTECS 2012; NTP 1991
Świnka morska	dootrzewnowa	1244 ÷ 3000		IUCLID 2000
	dożylna	67		IUCLID 2000; HSDB 2012; Chemical... 2006; RTECS 2012; NTP 1991
	inhalacyjna		4890	IUCLID 2000
	dożołądkowa	3000 ÷ 8600		IUCLID 2000; HSDB 2012; Chemical... 2006; RTECS 2012; NTP 1991
Królik	dootrzewnowa	1000		IUCLID 2000
	podskórna	3000		IUCLID 2000; Chemical... 2006; RTECS 2012
	skórna	> 22400 (> 20 ml/kg)		HSDB 2012; RTECS 2012
	dożołądkowa	1000		IUCLID 2000; HSDB 2012; Chemical... 2006; RTECS 2012; NTP 1991
	dootrzewnowa	4000		IUCLID 2000
	dożylna	100 ÷ >650		IUCLID 2000
	skórna	> 22400 (> 20 ml/kg)		HSDB 2012

Ze względu na stosowanie ftalanu dietylu w kosmetykach, istotne znaczenie może mieć wartość LD₅₀ po naniesieniu na skórę. U świnek morskich i królików wartość LD₅₀ jest duża i wynosi ponad 22 400 mg/kg mc. (20 ml/kg mc.). Po jednorazowym naniesieniu na skórę szczurów ftalanu dietylu w ilościach: 2; 5 lub 10 ml, co odpowiadało dawkom do 11 000 mg/kg mc., nie zanotowano przypadków padnięć zwierząt ani zmian martwiczych w narządach. Po 24 h stwierdzono tylko nieznaczne zaczerwienienie skóry w miejscu aplikacji związku (Diethyl... 2011).

Po ostrym zatruciu ftalanem dietylu (brak informacji o wielkości dawek): szczurów, kró-

lików i psów, drogą dożołądkową i dożylną, u zwierząt obserwowano początkowo: senność, zaburzenia równowagi, zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, a tuż przed padnięciem – zatrzymanie oddechu (Blickensdorfer, Templeton 1930; Diethyl... 2011).

Na podstawie wyników badań, w których oceniano działanie drażniące ftalanu dietylu na skórę i błony śluzowe oka królika, najczęściej wskazywano na brak takich skutków (tab. 2.). Kilku badaczy opisało słabe lub umiarkowane i przemijające objawy działania drażniącego ftalanu dietylu (Calley i in. 1966; Dreize i in. 1944; TSCATS OTS 0557302). W badaniach

przeprowadzonych u szczurów nie stwierdzono działania drażniącego ftalanu dietylu na skórę i błony śluzowe, nawet po 4 tygodniach narażenia, a u świnek morskich podrażnienia skóry były nieznaczne (Klecak i in. 1977; Patty's... 1981; Bisesi 1994).

Tabela 2.
Wyniki badań działania drażniącego ftalanu dietylu na zwierzęta laboratoryjne

Gatunek zwierząt	Dawka	Liczba dawek	Obserwacje	Piśmiennictwo
Działanie drażniące na skórę				
Królik, <i>n</i> = 3	0,5 ml (500 µl)	1 raz	test Dreize'a – brak działania drażniącego (wynik: 0 i 0,17 pkt. przy maks. 8 pkt.) po: 4, 24, 48 i 72 h	<i>Bagley</i> i in. 1996
Królik	0,2 ml (200 µl)	1 raz śródkórna iniekcja	umiarkowane działanie drażniące (objawy zapalenia) na skórę od 10 ÷ 26 min do 24 h	<i>Calley</i> i in. 1966
Królik, <i>n</i> = 5	0,5 ml (500 µl)	1 raz	brak działania drażniącego	TSCATS OTS 0557303
Królik, <i>n</i> = 6			słabe do umiarkowanego działanie drażniące po 48 h i słabe po 72 h	TSCATS OTS 0557302
Świnka morska		1 raz	umiarkowane działanie drażniące po 24 h	<i>Klecak</i> i in. 1977
Świnka morska		1 raz	brak działania drażniącego	<i>Blickensdorfer, Templeton</i> 1930
Świnka morska		1 raz	nieznaczne działanie drażniące	Patty's... 1981
Świnka morska		1 raz	nieznaczne działanie drażniące	<i>Bisesi</i> 1994
Szczur, <i>n</i> = 20	37,5 µl 75 µl 150 µl 300 µl	4 tygodnie 5 dni/tyg	brak działania drażniącego	SCCNFP 2002
Mysz, <i>n</i> = 20	37,5 µl 75 µl 150 µl 300 µl	4 tygodnie 5 dni/tyg.	brak działania drażniącego	SCCNFP 2002
Działanie drażniące na błony śluzowe				
Królik	0,1 ml (100 µl)		niewielkie działanie drażniące na oko po 1 h; brak podrażnienia po: 24, 48 i 96 h	<i>Dreize</i> i in. 1944
Królik	0,1 ml (100 µl)		brak działania drażniącego na oko po: 30 min oraz po 3, 24 i 48 h	<i>Lawrence</i> i in. 1975
Królik	0,05 ml (50 µl)		brak działania drażniącego na oko	<i>Flury, Wirth</i> 1933; Toxicology... 1943
Królik	0,1 ml (100 µl)		brak działania drażniącego na oko po: 1, 4 i 7 dniach	TSCATS OTS 0557304

Ftalan dietylu nie wykazywał działania uczulającego w badaniach wykonanych u świnek morskich (tab. 3.).

Tabela 3.
Wyniki badań działania uczulającego ftalanu dietylu na zwierzęta laboratoryjne

Gatunek zwierząt	Dawka	Liczba dawek	Obserwacje	Piśmiennictwo
Świnka morska, n = 12	0,5 ml (50-procentowy r-r)		brak działania uczulającego	TSCATS OTS 0557305
Świnka morska, n = 8			z kompletnym adiuwantem Freund'a; brak działania uczulającego	<i>Klecak</i> i in. 1977
Świnka morska, n = 12	0,5 ml (20-procentowy r-r)		z kompletnym adiuwantem Freund'a; brak działania uczulającego	<i>Brulos</i> i in. 1977; <i>Rochas</i> i in. 1977
Świnka morska, n = 8	0,1 ml (5-procentowy r-r)	podskórnie 2 razy	test maksymalizacji wg Magnussona i Kligmana z adiuwantem Freund'a; brak działania uczulającego	<i>Klecak</i> i in. 1977; <i>Magnusson, Kligman</i> 1969

Toksyczne działanie ftalanu dietylu po krótkoterminowym narażeniu zwierząt laboratoryjnych najczęściej było oceniane po podaniu dożołądkowym związku (zwykle w paszy), (tab. 4.). W doświadczeniu, w którym szczurom podawano przez 4 dni dawkę 1600 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu, nie stwierdzono żadnych zmian i przyjęto tę dawkę za wartość NOAEL (*Foster* i in. 1980). Po 14-dniowym podawaniu szczurom dawek 40 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu również nie zanotowano zmian (*Shiraishi* i in. 2006). Po dawce 2000 mg/kg mc./dzień (2% w paszy) podawanej przez tydzień, jedynymi zmianami było zwiększenie względnej masy wątroby oraz zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach (*Oishi, Hiraga* 1980).

W badaniach przeprowadzonych na myszach, którym podawano dawki 380 ÷ 3750 mg/kg

mc./dzień ftalanu dietylu przez 8 ÷ 14 dni, także nie stwierdzono zmian. Dawkę ftalanu dietylu 3750 mg/kg mc./dzień przyjęto za wartość NOAEL (*Lamb* i in. 1987).

Ftalan dietylu w większych dawkach 6120 ÷ 11200 mg/kg mc./dzień podawanych przez 8 dni powodował padnięcia myszy (TSCATS OTS 0536209). W innym doświadczeniu zbliżone dawki ftalanu dietylu (6500 ÷ 7500 mg/kg mc./dzień) podawane przez 14 dni nie spowodowały padnięcia myszy, a jedynie zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zmiany w spożyciu wody i paszy (*Lamb* i in. 1987; NTP 1984).

Po dootrzewnowym podawaniu ftalanu dietylu królikom i świnkom morskim w dawkach odpowiednio: 2340 lub 1760 mg/kg mc./dzień przez 8 dni, u zwierząt nie zanotowano żadnych zmian (*Blichendorfen, Templeton* 1930), (tab. 4.).

Tabela 4.
Skutki działania ftalanu dietylu na zwierzęta doświadczalne w warunkach narażenia krótkoterminowego

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Podanie dożołądkowe					
Szczur ♂ Sprague-Dawley, n = 12		1600	4 dni	brak zmian (wykonano pomiary masy ciała i spożycia paszy) NOAEL = 1600 mg/kg mc./dzień	<i>Foster</i> i in. 1980
Szczur Wistar, n = 10	2-procentowe	ok. 1900 ÷ 2000	1 tydzień	brak zmian mas: ciała, jąder i nerek, zwiększenie względnej masy wątroby (o 12%), zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach; brak zmian hematologicznych i histopatologicznych	<i>Oishi, Hiraga</i> 1980

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur ♂,♀ SD Charles River, n = 10/grupę		40 200 1000	14 dni	brak zmian	<i>Shiraishi</i> i in. 2006
Mysz ♀ CD-1, n = 10/grupę		1000 1830 3345 6120 11200	8 dni	brak padnięć i istotnych zmian w masie ciała; 4500 mg/kg mc./dzień to minimalna dawka skuteczna (MED) w badaniach reprodukcyjnych 1/10, 3/10 i 1/10 myszy padło po odpowiednio: 1, 2 i 3 dniach podawania 3/10 i 7/10 myszy padło po 1. i 2. dniu podawania	TSCATS OTS 0536209
Mysz ♀♂ CD-1, n = 8/płeć/grupę	0,25-procentowe	380	14 dni	brak zmian; wartość NOAEL = 3750 mg/kg mc./dzień	<i>Lamb</i> i in. 1987
	0,5-procentowe	750			
	1-procentowe	1510			
	2,5-procentowe	3750			
	5-procentowe	7500		zmniejszenie przyrostu masy ciała; brak padnięć zwierząt, zmiany w spożyciu wody i paszy; wartość LOAEL = 7500 mg/kg mc./dzień	
Mysz CD-1		do 6500	2 tygodnie	brak padnięć zwierząt, zmniejszenie przyrostu masy ciała (u ponad 10% zwierząt): wartość NOAEL = 3250 mg/kg mc./dzień	
Podanie dootrzewnowe					
Królik		2340 (2 ml/kg mc./dzień)	8 dni	brak zmian	<i>Blickendorfen, Templeton</i> 1930
Świnka morska		1760 (1,5 ml/kg mc./dzień)	8 dni	brak objawów działania toksycznego	
Narażenie inhalacyjne					
Kot	356 ppm	ok. 3300 mg/m ³	7 dni 6 h/dzień	brak padnięć zwierząt	Toxicology... 1943

W 3-tygodniowych doświadczeniach, w których ftalan dietylu podawano szczurom dożołądkowo, zaobserwowano: zwiększoną względną masę wątroby, zaburzenia w przemianach triglicerydów w surowicy oraz wzrost aktywności katalazy i acetylotransferazy w

wątrobie. Stwierdzono, że ftalan dietylu może być słabym induktorem proliferacji peroksyzomów. Za wartość LOAEL ftalanu dietylu przyjęto dawkę 1300 mg/kg mc./dzień (odpowiada 2-procentowemu stężeniu związku w paszy), (*Moody, Reddy* 1978; 1982), (tab. 5.).

Tabela 5.
Skutki działania ftalanu dietylu po dożołądkowym podawaniu związku zwierzętom doświadczalnym w warunkach narażenia podostrego

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur ♂ F 344	2-procentowe		3 tygodnie	zwiększenie względnej masy wątroby, wzrost aktywności katalazy i acetylotransferazy karnityny w wątrobie, niewielka indukcja proliferacji peroksysomów	<i>Moody, Reddy</i> 1978
Szczur ♂ F 344, n = 4	2-procentowe	ok. 1300	3 tygodnie	brak zmian w poziomie cholesterolu w surowicy, zmniejszenie stężenia triglicerydów w surowicy (o 40%), zwiększenie względnej masy wątroby i liczby peroksysomów, wzrost aktywności katalazy (o ok. 20%) i acetylotransferazy karnityny (ok. 3 razy) w wątrobie; wartość LOAEL = 1300 mg/kg mc./dzień (2% w paszy)	<i>Moody, Reddy</i> 1978; 1982
Szczur ♂ Sprague-Dawley, 6/grupę		do 500	4 tygodnie	niewielki (o 8%) wzrost stężenia wapnia w surowicy; brak zmian w pozostałych mierzonych parametrach (hematologicznych i biochemicznych w tkankach oraz liczbie plemników)	<i>Kwack</i> i in. 2009
Szczur ♂♀ Charles River, 10/płeć/grupę		40 200 1000	28 dni	zwiększenie masy nerek u samic, wzrost APTT u samców, wzrost aktywności GOT (AspAT) i γ -GTP w surowicy brak zmian zwiększenie masy nerek i nadnerczy u samic, wzrost częstotliwości wydalania moczu, wzrost APTT u samców, wzrost aktywności GOT (AspAT) i γ -GTP w surowicy, zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy i poziomu estradiolu u samców; brak właściwości endokrynych	<i>Shiraishi</i> i in. 2006
Szczur ♂♀ CD, 5/płeć/grupę	0,2-procentowe 1-procentowe 5-procentowe 0,2-procentowe 1-procentowe 5-procentowe	150 (♂) 150 (♀) 750 (♂) 770 (♀) 3160 (♂) 3710 (♀) 150 (♂) 150 (♀) 750 (♂) 770 (♀) 3160 (♂) 3710 (♀)	2 tygodnie 6 tygodni	brak zmian zmniejszenie przyrostu masy ciała u ♂ i ♀ zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, zwiększenie względnej masy wątroby u ♂ i ♀, wzrost masy mózgu i jelita cienkiego u ♀ brak zmian u ♀: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy; u ♂: wzrost względnej masy wątroby zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy u ♀, gonad i ilości erytrocytów u ♂, zwiększenie względnej masy wątroby, mózgu i żołądka, wzrost wydalania moczu u ♂ i ♀	<i>Brown</i> i in. 1978

Po podawaniu ftalanu dietylu szczurom w dawkach do 500 mg/kg mc./dzień przez 4 tygodnie u zwierząt nie zanotowano zmian hematologicznych i biochemicznych we krwi, a wystąpił tylko niewielki wzrost stężenia wapnia w surowicy (Kwack i in. 2009).

W 28-dniowym eksperymencie, w którym szczurom podawano dożołądkowo dawki 40 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu, prowadzono następujące badania: a) obserwacja zachowania i wyglądu zwierząt, b) spożycie wody i paszy, c) hematologiczne (erytrocyty, leukocyty, hemoglobina, hematokryt, płytki krwi, retikulocyty, czas protrombinowy), d) badania biochemiczne (AlAT, AspAT, γ -GTP, całkowity cholesterol, triglicerydy, glukoza, białko całkowite, albumina, azot mocznikowy, kreatynina, całkowita bilirubina, wapń, nieorganiczny fosfor, sód, potas, chlor), e) hormonalne (TSH, T₃, T₄, hormon luteinizujący LH, estradiol, testosteron, hormon folikulotropowy FSH), f) morfologiczne spermy, cykl estralny, g) histopatologiczne narządów (Shiraishi i in. 2006). Po największej z podawanych dawek ftalanu dietylu (1000 mg/kg mc./dzień) u zwierząt obserwowano: zwiększenie masy nerek i nadnerczy u samic, wzrost częstości wydalania moczu, wzrost APTT (czas kaolinowo-kefalinowy) u samców, wzrost aktywności GOT (AspAT) i γ -GTP w surowicy, zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy i poziomu estradiolu u samców. Nie stwier-

dzono endokrynnego działania ftalanu dietylu (Shiraishi i in. 2006), (tab. 5.).

W doświadczeniu opisanym przez Brown i in. ftalan dietylu podawano szczurom w dawkach 150 ÷ 3710 mg/kg mc./dzień (stężenia w paszy wynosiły od 0,2 do 5%) przez 2, 6 i 16 tygodni (tab. 5.), (Brown i in. 1978). Po największej dawce ftalanu dietylu 3710 mg/kg mc./dzień (stężenie 5-procentowe w paszy) obserwowano zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała samców i samic. Podobne skutki działania ftalanu dietylu obserwowano u samic, które otrzymywały dawki 150 mg/kg mc./dzień związku (stężenie 1-procentowe w paszy). Po 2 i 6 tygodniach podawania ftalanu dietylu zwierzętom nie zanotowano zmian w: spożyciu wody, wynikach badań hematologicznych, aktywnościach enzymów w surowicy oraz badaniach czynnościowych nerek, wątroby i innych narządów.

W 4-tygodniowych badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, którym ftalan dietylu наносzono na skórę w dawkach do 2500 mg/kg mc./dzień (szczury) lub 5000 mg/kg mc./dzień (myszy) nie zanotowano żadnych objawów klinicznych, świadczących o toksycznym działaniu związku (tab. 6.). Nie stwierdzono także działania toksycznego ftalanu dietylu na skórę. Jedynym skutkiem działania związku było zwiększenie względnej masy wątroby, lecz bez wpływu na jej funkcjonowanie (NTP 1995).

Tabela 6.
Skutki działania ftalanu dietylu po naniesieniu związku na skórę zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Dawka		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	μ l	mg/kg mc./dzień			
Szczur ♂♀ 10/płeć/grupę	37,5	200 (♂) 300 (♀)	4 tygodnie 5 dni/tyg.	brak zmian	NTP 1995
	75	400 (♂) 600 (♀)		brak zmian	
	150	800 (♂) 1200 (♀)		zwiększenie względnej masy wątroby u samic (o 10%)	

cd. tab. 6.

Gatunek zwierząt	Dawka		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	µl	mg/kg mc./dzień			
Mysz ♂♀ 10/płeć/grupę	300	1600 (♂) 2500 (♀)	4 tygodnie 5 dni/tyg.	zwiększenie względnej masy wątroby u samic (o 7%) i samców (o 9%), brak zmian w pozostałych parametrach (masie ciała, spożyciu paszy, działaniu na skórę i jej funkcje) oraz brak zmian histopatologicznych narządów	NTP 1995
	12,5	560 (♂) 630 (♀)		brak zmian	
	25	1090 (♂) 1250 (♀)		zwiększenie względnej masy wątroby u samic	
	50	2100 (♂) 2500 (♀)		brak zmian	
	100	4300 (♂) 5000 (♀)		zwiększenie względnej masy wątroby u samic (o 10%), brak zmian w jej funkcji; brak zmian histopatologicznych narządów	

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Ocenę toksyczności podprzewlekłej ftalanu dietylu wykonano w badaniach na szczurach i myszach, którym związek podawano drogą dożołądkową (tab. 7.). W 16-tygodniowym eksperymencie opisanym przez *Brown* i in. po najmniejszej z zastosowanych dawek ftalanu dietylu, wynoszącej 150 mg/kg mc./dzień

(0,2% w paszy), u samic obserwowano: zwiększenie względnej masy wątroby, żołądka i jelita cienkiego (*Brown* i in. 1978). Po większych dawkach (750 ÷ 3710 mg/kg mc./dzień, czyli 1% lub 5% w paszy) obserwowano ponadto: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, a także wzrost masy innych narządów (mózgu, nerek, serca).

Tabela 7

Skutki działania ftalanu dietylu po dożołądkowym podawaniu zwierzętom doświadczalnym w warunkach narażenia podprzewlekłego

Gatunek	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur ♀♂ 12/płeć/dawkę		125 250	3 miesiące	zmniejszenie przyrostu masy ciała	TSCATS 1931
		500 1000	5 ÷ 6 dni/tyg.		
Szczur ♂♀ CD, 5/płeć/grupę	0,2-procentowe	150 (♂) 150 (♀)	16 tygodni	wzrost względnej masy wątroby, żołądka i jelita cienkiego u ♀	<i>Brown</i> i in. 1978
	1-procentowe	750 (♂) 770 (♀)		u ♀: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, wzrost masy śledziony; u ♂: wzrost masy serca; u ♂ i ♀: wzrost względnej masy: wątroby, jelita cienkiego, żołądka, mózgu i nerek	

cd. tab. 7.

Gatunek	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur ♂ Wistar	5-procentowe	3160 (♂) 3710 (♀)	5 miesięcy	u ♀: obniżenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, wzrost gęstości moczu; u ♂ i ♀: wzrost względnej masy: wątroby (o 30%), jelita cienkiego, żołądka, mózgu i nerek (o 18% u ♂ i o 11% u ♀); wartość LOAEL = 150 mg/kg mc./dzień (0,2% w paszy)	<i>Pereira i in. 2006</i>
	10 ppm	0,57		wzrost względnej masy wątroby, zwiększenie aktywności: kwaśnej fosfatazy, LDH, AlAT, AspAT w surowicy i w wątrobie; zwiększenie poziomu glikogenu, całkowitych triglicerydów, peroksydacji lipidów w wątrobie; zwiększenie poziomu całkowitych glicerydów w surowicy; spadek GSH w wątrobie	
	25 ppm	1,425		wzrost aktywności: kwaśnej fosfatazy (2,3 razy), LDH (o 30%), AlAT (19 razy), AspAT (10 razy) w surowicy; wzrost aktywności: LDH (o 60%), AlAT (2,6 razy), AspAT (7 razy) w wątrobie; wzrost poziomu glikogenu (2,1 razy), całkowitych triglicerydów (3 razy), całkowitego cholesterolu (o 35%), peroksydacji lipidów (3 razy) w wątrobie; wzrost całkowitych glicerydów (2,5 razy) w surowicy; spadek GSH (o 13%) w wątrobie; zmiany histopatologiczne w wątrobie	
Mysz ♀ Swiss	50 ppm	2,85	90 dni	wzrost aktywności: kwaśnej fosfatazy (2 razy), LDH (o 33%), AlAT (21 razy), AspAT (12 razy) w surowicy; wzrost aktywności: LDH (1,8 razy), AlAT (3,8 razy), AspAT (9 razy) w wątrobie; wzrost poziomu glikogenu (3 razy), całkowitych triglicerydów (3,1 razy), całkowitego cholesterolu (2,7 razy), peroksydacji lipidów (6 razy) w wątrobie; wzrost całkowitych glicerydów (2,9 razy) w surowicy; spadek GSH (o 35%) w wątrobie, spadek całkowitego cholesterolu (o 95%) w surowicy	<i>Mapuskar i in. 2007</i>
	10 ppm	1,25		wzrost aktywności: kwaśnej fosfatazy (o ok. 50%), AspAT (3x), AlAT (4 razy), triglicerydów (o ok. 60%) w surowicy; wzrost poziomu triglicerydów (12 razy), cholesterolu (2 razy), glikogenu (o ok. 20%) w wątrobie; spadek stężenia całkowitego cholesterolu (o ok. 15%) w surowicy	

cd. tab. 7.

Gatunek	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
	25 ppm	3,125		wzrost aktywności: kwaśnej fosfatazy (o ok. 70%), LDH (5 razy), AspAT (6 razy), AlAT (13 razy), triglicerydów (o ok. 80%) w surowicy; wzrost poziomu triglicerydów (14 razy), cholesterolu (o ok. 70%), glikogenu (o ok. 50%) w wątrobie; spadek stężenia całkowitego cholesterolu (o ok. 60%) w surowicy	
	50 ppm	6,25		wzrost aktywności: kwaśnej fosfatazy (2 razy), LDH (7 razy), AspAT (8 razy), AlAT (10 razy), triglicerydów (3 razy) w surowicy; wzrost poziomu triglicerydów (17 razy), cholesterolu (o ok. 80%), glikogenu (o ok. 75%) w wątrobie; spadek stężenia całkowitego cholesterolu (o ok. 60%) w surowicy	

Po 5 miesiącach podawania szczurom w paszy dawek $0,57 \div 2,85$ mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu zaobserwowano: podwyższenie aktywności enzymów (m.in.: AP, LDH, AspAT i AlAT) w surowicy i wątrobie, wzrost poziomów triglicerydów (w surowicy i wątrobie) oraz nasilenie peroksydacji lipidów (zależne od wielkości dawki) i wzrost stężenia glikogenu w wątrobie. Stwierdzono także zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie. Po dawkach 1,425 lub 2,85 mg/kg mc./dzień obserwowano także podwyższone poziomy całkowitego cholesterolu w wątrobie oraz zmiany histopatologiczne w wątrobie (wakuolizacja i stłuszczenie). Obserwowane w doświadczeniu zmiany świadczyły o uszkodzeniu wątroby przez ftalan dietylu i zaburzonych przemianach: glikogenu, cholesterolu i triglicerydów (Pereira i in. 2006), (tab. 7.)

Po 90-dniowym podawaniu myszom w paszy dawek wynoszących od 1,25 do 6,25 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu, obserwowano, zależne od wielkości dawki, zwiększenie: aktywności kwaśnej fosfatazy i AspAT w surowicy, stężenia całkowitego glikogenu w wątrobie oraz całkowitych triglicerydów w wątrobie i surowicy. Po dwóch największych dawkach, tj. 3,125 i 6,25 mg/kg mc./dzień zanotowano ponadto (w zależności od wielkości dawek) zwiększenie: ak-

tywności LDH i AlAT w surowicy oraz poziomu całkowitego cholesterolu w wątrobie, przy jego spadku w surowicy (Mapuskar i in. 2007), (tab. 7.).

Po 6-tygodniowym, dootrzewnowym podawaniu myszom dawki 125 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu nie stwierdzono zmian w: masie ciała, masie narządów wewnętrznych oraz w badaniach hematologicznych. Dawkę 125 mg/kg mc./dzień przyjęto za wartość NOAEL (Calley i in. 1966).

W przewlekłych eksperymentach, oceniających toksyczność ftalanu dietylu, badania prowadzono m.in. na szczurach, którym drogą pokarmową podawano dawki $500 \div 5000$ mg/kg mc./dzień związku przez 2 lata (tab. 8.). Nie obserwowano wówczas: skutków działania toksycznego ftalanu dietylu, zmian hematologicznych i histopatologicznych narządów. Za wartość NOAEL przyjęto dawkę 2500 mg/kg mc./dzień (stężenie 2,5-procentowe w paszy), a za wartość LOAEL – 5000 mg/kg mc./dzień (stężenie 5-procentowe w paszy), gdy u zwierząt obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała, ale bez zmniejszenia spożycia paszy. W rocznym eksperymencie, w którym ftalan dietylu podawano w paszy psom, nie zanotowano zmian, nawet po największej z zastosowanych dawek 630 mg/kg mc./dzień (stężenie 2,5-procentowe w paszy), którą przyjęto za wartość NOAEL (tab. 8.).

Tabela 8.
Skutki działania ftalanu dietylu po dożołądkowym podawaniu zwierzętom doświadczalnym w warunkach narażenia przewlekłego

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur 15/płeć/dawkę	0,5-procentowe	500	2 lata	brak zmian (klinicznych, hematologicznych poziomu cukru, azotu, diurezy; brak zmian histopatologicznych); wartość NOAEL = 2500 mg/kg mc./dzień (2,5-procentowe stężenie w paszy)	Food... 1955; US EPA 1993
	2,5-procentowe	2500			
	5-procentowe	5000			
Szczur			104 tygodnie	zmniejszenie przyrostu masy ciała bez obniżenia spożycia paszy; wartość LOAEL = 5000 mg/kg mc./dzień (stężenie 5-procentowe w paszy) wartość NOAEL = 1250 mg/kg mc./dzień	FDA 1966
Pies, n = 3	0,5-procentowe	110	1 rok	brak zmian makro- i mikroskopowych; wartość NOAEL = 630 mg/kg mc./dzień	Food... 1955
Pies, n = 1	1,5-procentowe	340			
Pies, n = 1	2-procentowe	500			
Pies, n = 3	2,5-procentowe	630			

Znacznie więcej informacji o przewlekłej toksyczności ftalanu dietylu dotyczy badań wykonanych na szczurach i myszach, którym przez 2 lata nanoszono związek na skórę (NTP 1995), (tab. 9.). Po 15 miesiącach narażenia szczurów na dawki $320 \div 1560$ mg/kg mc./dzień ftalan dietylu nie zanotowano różnic w liczbie zwierząt, które padły, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Po 2 latach stwierdzono wzrost przypadków padnięć wśród samców. U zwierząt obserwowano także podrażnienie skóry i zrogowacenie naskórka.

Na skórę myszy nanoszono ftalan dietylu w ilościach 35 lub 100 µl/dzień. Doświadczenie przerwano po 32 tygodniach z powodu zmniejszenia przyrostu masy ciała zwierząt, dochodzącego do 19% (NTP 1995). Po 2-letnim nanoszeniu ftalanu dietylu na skórę myszy w mniejszych ilościach ($7,5 \div 30$ µl/dzień), u zwierząt nie zaobserwowano zmian: klinicznych, morfologicznych i objawów uszkodzenia skóry (tab. 9.).

Tabela 9.
Skutki działania ftalanu dietylu po nanoszeniu na skórę zwierząt doświadczalnych w warunkach narażenia przewlekłego

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	ilość naniesienia na skórę	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur, ♀♂ F 344 10/płeć/grupę (60♀ i 60♂)	0,123 mg (100 µl)	320 (♂) 510 (♀)	103 tygodnie 5 dni/tyg.	po 15 miesiącach brak różnic w liczbie zwierząt, które padły, w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Po 2 latach – padnięcia samców po obu dawkach; brak zmian klinicznych i morfologicznych; niewielkie podrażnienie skóry; zrogowacenie naskórka u 5/50 samców i 18/49 samic (w grupie kontrolnej odpowiednio: 2/50 i 8/50)	Toxicological... 1995; BIBRA 1994; NTP 1995

cd. tab. 9.

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	ilość naniesienia na skórę	dawka, mg/kg mc./dzień			
Mysz ♀♂ B6C3F ₁ 10/płeć/grupę (60♀ i 60♂)	0,369 mg (300 µl)	1010 (♂) 1560 (♀)	103 tygodnie 5 dni/tyg.	brak zmian morfologicznych; niewielkie podrażnienie skóry; zrogowacenie naskórka u 21/51 samców i 23/50 samic (w grupie kontrolnej odpowiednio: 2/50 i 8/50)	Toxicological... 1995; BIBRA 1994; NTP 1995
	0,009 mg 0,018 mg	193 500		brak różnic w liczbie zwierząt, które padły, w porównaniu z grupą kontrolną, brak objawów klinicznych (brak działania toksycznego na skórę), brak działania drażniącego	
	0,039 mg	1000		brak różnic w liczbie zwierząt, które padły, w porównaniu z grupą kontrolną, brak objawów klinicznych, skóra pokryta łuskami	
Mysz ♀♂ B6C3F ₁	35 µl		32 tygodnie 5 dni/tyg.	zmniejszenie przyrostu masy ciała u samców (o 12%) i samic (o 10%)	NTP 1995
	100 µl			zmniejszenie przyrostu masy ciała u samców i samic (o 19%)	
Mysz ♀♂ B6C3F ₁ 10/płeć/grupę (60♀ i 60♂)	7,5 µl (9 µg)	280 (♂) 280 (♀)	103 tygodnie 5 dni/tyg.	brak: zmian klinicznych i morfologicznych oraz objawów uszkodzenia skóry; przypadki gruczolakoraków i raków wątroby	NTP 1995
	15 µl (18 µg)	520 (♂) 550 (♀)		przypadki gruczolakoraków i raków wątroby	
	30 µl (37 µg)	1020 (♂) 1140 (♀)		przypadki gruczolakoraków i raków wątroby, u samic przypadki raków płaskobłonkowych i podstawnkomórkowych w miejscu aplikacji	

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Aktywność mutagenną ftalanu dietylu badano na szczepach *Salmonella* Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538, z dodatkiem i bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura lub świnki morskiej (tab. 10.). W testach oceniających mutacje powrotne uzyskane wyniki nie były jednoznaczne. W badaniach wykonanych przez Zeigera i in. oraz Blevinsa i Taylora, a także BASF, nie stwierdzono mutagennego działania

ftalanu dietylu o stężeniach nawet do 10000 µg/płytkę (Zeiger i in. 1985; Blevins, Taylor 1982; BASF 1993). Inni badacze stwierdzali aktywność mutagenną ftalanu dietylu (o stężeniach do 2000 µg/płytkę), najczęściej bez stosowania aktywacji (Agarwal i in. 1985; Kozumbo i in. 1982; Rubin i in. 1979). Mutagennego działania ftalanu dietylu nie obserwowano w doświadczeniach na *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis* (Kurata 1976; Sato in. 1975).

Tabela 10.
Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności ftalanu dietylu

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/typ	Stężenie	Wynik	Piśmiennictwo		
Mutacje powrotne	bakterie	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	10 ÷ 10 000 µg/ płytkę	- (-S9) - (+S9)	<i>Zeiger</i> i in. 1985; NTP 1995		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 100, TA 1535,	100 ÷ 2000 µg/ płytkę	+ (-S9) - (+S9)	<i>Agarwal</i> i in. 1985		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100,	500 ÷ 1000 µg/ płytkę	+ (-S9) - (+S9)	<i>Kozumbo</i> i in. 1982		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 100	1,1 ÷ 3,3 µM	+ (-S9)	<i>Seed</i> i in. 1982		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 100	3,3 µM	+ (+S9)			
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 100	1,1 ÷ 2,2 µM	- (+S9)			
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	50 µg/płytkę	- (-S9) - (+S9)	<i>Blevins</i> , <i>Taylor</i> 1982		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100	10 mg/płytkę	- (+S9)	<i>Kurata</i> 1976		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	312,5 ÷ 5000 µg/ płytkę	- (-S9) - (+S9)	TSCATS OTS 0556757		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium TA 98, TA 100	do 1000 µg/ płytkę	+ (-S9) - (+S9)	<i>Rubin</i> i in. 1979		
		<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537	20 ÷ 5000 µg/ płytkę	- (-S9) - (+S9)	BASF 1993		
		Aberracje chromosomowe	chomik chiński	<i>Escherichia coli</i> , uvrA	10 mg/ płytkę	- (-S9)	<i>Kurata</i> 1976
				<i>Bacillus subtilis</i> , recA-	10 mg/ płytkę	- (-S9)	<i>Kurata</i> 1976
<i>Bacillus subtilis</i> , H17+, M45- komórki jajnika	667 mg/l 70; 151; 324 µg/ml			- (-S9) - (+S9)	<i>Sato</i> i in. 1975 <i>Ishidate</i> , <i>Odashima</i> 1977; NTP 1995		
fibroblasty	70; 151; 324 µg/ml			-	<i>Ishidate</i> , <i>Odashima</i> 1977;		
komórki jajnika	5; 17; 50 µg/ml 50 µg/ml 167 ÷ 750 µg/ml			- (-S9) - (+S9) + (+S9)	NTP 1995; <i>Ishidate</i> , <i>Odashima</i> 1977		
Wymiana chromatyd siostrzanych	chomik chiński	komórki jajnika	5; 17; 50 µg/ml 50 µg/ml 167 ÷ 750 µg/ml	- (-S9) - (+S9) + (+S9)	NTP 1995; <i>Ishidate</i> , <i>Odashima</i> 1977		
		Test naprawy DNA	bakterie	<i>Escherichia coli</i> , uvrA	10 mg/ płytkę	- (-S9)	<i>Kurata</i> 1976
bakterie	<i>Bacillus subtilis</i> , recA- fibroblasty		10 mg/ płytkę 0,125 ÷ 0,5 mg/ml	- (-S9) - (-S9)	<i>Kurata</i> 1976 <i>Ishidate</i> , <i>Odashima</i> 1977; <i>Omori</i> 1976		
człowiek	leukocyty		0,25 mg/ml	-	<i>Tsuchiya</i> , <i>Hattori</i> 1976		

Objaśnienia:

- „+” – dodatni wynik testu.
- „-” – ujemny wynik testu.
- +S9 – dodanie frakcji S-9 z wątroby szczura (lub świnki morskiej).
- S9 – brak frakcji S-9 z wątroby szczura (lub świnki morskiej).

Ftalan dietylu nie powodował aberracji chromosomowych w badaniach wykonanych na komórkach jajnika i fibroblastach chomika chińskiego (*Ishidate, Odashima* 1977; NTP 1995). Dodatni wynik w teście wymiany chromatyd siostrzanych zanotowano w doświadczeniach przeprowadzonych na komórkach jajnika chomika chińskiego, w których stężenia ftalanu dietylu wynosiły $167 \div 750 \mu\text{g/ml}$ (NTP 1995; *Ishidate, Odashima* 1977).

Ftalan dietylu nie powodował zmian w teście naprawy DNA w doświadczeniach wykonanych na: bakteriach, fibroblastach chomika chińskiego oraz leukocytach ludzkich (tab. 10.).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o genotoksycznym działaniu ftalanu dietylu w testach przeprowadzanych w warunkach *in vivo*.

Wykazano, że ftalan dietylu wykazywał niejednoznaczne wyniki w teście Ames (aktywność mutagenna), nie powodował działania genotoksycznego (aberracje chromosomowe i test naprawy DNA).

Działanie rakotwórcze

W 2-letnich doświadczeniach, w których samicom i samcom szczurów podawano dawki $500 \div 5000 \text{ mg/kg mc./dzień}$ ftalanu dietylu (od 0,5 do 5% w paszy) nie stwierdzono występowania nowotworów (US EPA 1993; Food... 1955).

W dwuletnich badaniach przeprowadzonych po podawaniu na skórę samców i samic szczurów dawek do $1600 \text{ mg/kg mc./dzień}$ ftalanu dietylu nie wykazano działania rakotwórczego związku (tab. 9.), (NTP 1995; Health... 2004).

Przewlekłe narażenie myszy na dawki $280 \div 1140 \text{ mg/kg mc./dzień}$ ($7,5 \div 30 \mu\text{l}$ dziennie) ftalanu dietylu spowodowało wzrost przypadków gruczolakoraków i raków wątroby oraz u samic – raków płaskonabłonkowych i podstawnocomórkowych w miejscu aplikacji (NTP 1995), (tab. 9.).

W doświadczeniu rocznym przeprowadzonym na 50 samcach myszy (CD-1 Swiss) ba-

dano ftalan dietylu pod kątem inicjacji i promocji guzów skóry. W eksperymencie tym ftalan dietylu наносono na skórę z dodatkiem lub bez znanego inicjatora nowotworów skóry (7,12-dimetylobenzantracenu; DMBA) lub promotora (octan 12-*o*-tetradekanoiloforbolu; TPA). Po zastosowaniu inicjatora nowotworu (DMBA) zanotowano zwiększoną częstotliwość występowania: rogowacenia skóry, owrzodzeń i wysięków. Po inicjacji nowotworów przez DMBA i promocji przez TPA wzrosła liczba przypadków brodawczaków i raków płaskonabłonkowych (NTP 1995). W podsumowaniu badań NTP (1995) podano, że 2-letnie doświadczenia na szczurach nie wykazały rakotwórczego działania ftalanu dietylu. Obserwacje poczynione u samic i samców myszy wskazują na zwiększenie przypadków nowotworów wątroby (głównie gruczolaków). Po inicjacji/promocji stwierdzono nowotwory skóry.

Rakotwórczego działania ftalanu dietylu u ludzi nie zanotowano. W US zaliczono związek do klasy D, a w ACGIH do grupy A4, czyli związków nieklasyfikowanych jako kancerogenne dla ludzi (Health... 2004; IPCS 2003). W IARC nie zaliczono ftalanu dietylu do żadnej grupy ze względu na działanie rakotwórcze.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W doświadczeniach wykonanych na szczurach (*Fujii* i in. 2005) i myszach (*Lamb* i in. 1987) badano toksyczność ftalanu dietylu na 3 pokoleniach zwierząt (tab. 11.). Po 15- \div 17-tygodniowym podawaniu szczurom ftalanu dietylu w dawce $40 \text{ mg/kg mc./dzień}$ (o stężeniu 600 ppm w paszy) nie zanotowano zmian w rozrodczości samców w pokoleniach F_0 i F_1 . Dawkę tę przyjęto za wartość NOAEL. U samic za wartość NOAEL uznano większą dawkę – $267 \text{ mg/kg mc./dzień}$ (stężenie ftalanu dietylu 3000 ppm w paszy). Niekorzystny wpływ na zdolności reprodukcyjne samców

zanotowano po narażeniu ich na dawkę 197 mg/kg mc./dzień (3000 ppm w paszy) ftalanu dietylu, kiedy to zaobserwowano zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy w pokoleniu F_0 oraz zmiany w budowie plemników w pokoleniu F_0 i F_1 (tab. 11.), (Fujii i in. 2005). Dawkę 197 mg/kg mc./dzień u samców (3000 ppm w paszy) uznano za wartość LOAEL dla toksyczności rozrodczej. Po podaniu szczurom największej dawki ftalanu dietylu, czyli 1016 mg/kg mc./dzień dla samców oraz 1375 mg/kg mc./dzień dla samic (15000 ppm w paszy), dawkę tę uznano za wartość LOAEL dla samców i samic, o czym świadczyło zwiększenie masy wątroby (w pokoleniu F_0 i F_1) oraz masy nerek u samic (w pokoleniu F_1). Dawki 1016 mg/kg mc./dzień dla samców oraz 1375 mg/kg mc./dzień dla samic (15000 ppm ftalanu dietylu w paszy) przyjęto również za wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej – obserwowano zmniejszenie masy urodzeniowej płodów w pokoleniach F_0 i F_1 (tab. 11.).

Doświadczenia oceniające toksyczność ftalanu dietylu dla myszy w badaniach wielopokoleniowych przeprowadzono po podawaniu z paszą: 0,2-; 1,25- lub 2,5-procentowego

związku, co odpowiada dawkom: 340; 1770 lub 3640 mg/kg mc./dzień (Lamb i in. 1987), (tab. 11.). Po dwóch mniejszych dawkach nie zanotowano zmian w reprodukcji i w rozwoju płodów. Po największej dawce 3640 mg/kg mc./dzień nie obserwowano żadnych zmian u samic i samców w pokoleniu F_0 . Dawka ta nie spowodowała także niekorzystnych zmian w zdolności do reprodukcji u samic w pokoleniach F_0 i F_1 (NOAEL) oraz nie wpłynęła na rozwój płodów w pokoleniu F_1 . Dawkę 3640 mg/kg mc./dzień uznano za wartość LOAEL dla toksyczności narządowej dla pokolenia F_1 – obserwowano wtedy zmniejszenie masy ciała u samców i samic oraz zwiększenie masy wątroby i przysadki mózgowej u samic. Dawka ta spowodowała także zaburzenia w rozrodczości samców w pokoleniu F_1 (zmniejszenie liczby plemników, ale bez zmian ich morfologii i ruchliwości oraz wzrost masy prostaty). W pokoleniu F_2 za wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej przyjęto dawkę 3640 mg/kg mc./dzień. Obserwowano wtedy zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie (Lamb i in. 1987), (tab. 11.).

Tabela 11.
Skutki działania ftalanu dietylu w badaniach wielopokoleniowych toksyczności reprodukcyjnej u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur ♂♀ Crj:CD(SD)IGS, 8/płeć/grupę	600 ppm	40 (♂) 56 (♀)	15 tyg. ♂ 17 tyg. ♀	brak zmian: masy ciała, spożycia paszy, parametrów reprodukcyjnych, brak zmian histopatologicznych; wartość NOAEL dla rozrodczości ♂ w F_0 i F_1 F_0 : brak zmian (NOAEL dla matek), zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy (LOAEL dla ♂); F_1 : wzrost liczby nieprawidłowych plemników (tailness), wzrost masy tarczycy (LOAEL dla ♂), brak zmian w reprodukcji u ♀ F_2 ; wzrost masy wątroby, zmniejszenie masy ciała, śledziony, grasicy i nadnerczy u ♂ NOAEL dla toksyczności rozwojowej dla ♂ i ♀ w F_1 i F_2	Fujii i in. 2005
	3000 ppm	197 (♂) 267 (♀)			

cd. tab. 11.

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Mysz ♂♀ CD-1 20/pleć/grupę	15000 ppm	1016 (♂) 1375 (♀)	18 tygodni (7 dni przed i 98 dni po rozpoczęciu wspólnego przebywania)	<p>F₀: wzrost względnej masy wątroby, aktywności enzymów metabolicznych w wątrobie (CYP3A2 i CYP4A1), spadek stężenia testosteronu w surowicy (zaburzenia przemian hormonów płciowych, ale bez zmian w zdolnościach reprodukcyjnych) u ♂;</p> <p>F₁: wzrost liczby nieprawidłowych plemników (taillness), spadek masy ciała, mózgu, śledziony, grasicy, nadnerczy, prostaty, wzrost masy wątroby u ♂;</p> <p>spadek masy ciała, mózgu, nerek, tarczycy, grasicy, nadnerczy, macicy, wzrost masy wątroby u ♀;</p> <p>F₂: wzrost masy wątroby, zmniejszenie masy ciała, śledziony, grasicy i nadnerczy u ♂; spadek masy ciała, nerek, śledziony, grasicy, nadnerczy, macicy, wzrost masy wątroby u ♀;</p> <p>LOAEL dla rozrodczości pokolenia rodziców w F₀ i F₁; LOAEL dla toksyczności rozwojowej w pokoleniu F₁ i F₂ (spadek masy urodzeniowej płodów)</p>	<i>Lamb</i> i in. 1987
	0,25-procentowe w F ₀	(ok. 340, 380, 500)		brakzmianwreprodukcji,braktoksyczności rozwojowej	
	1,25-procentowe w F ₀	(ok. 1770, 1890, 2500)		NOAEL dla matek w pokoleniu F ₀ ; NOAEL dla reprodukcji samic w pokoleniu F ₀ i F ₁ ; NOAEL dla toksyczności rozwojowej płodów dla pokolenia F ₁ ; LOAEL dla efektów narządowych dla pokolenia F ₁ ; zmniejszenie masy ciała samców i samic, wzrost masy wątroby i przysadki mózgowej u samic; LOAEL dla rozrodczości samców w pokoleniu F ₁ ; zmniejszenie liczby plemników, ale bez zmian morfologicznych i ruchliwości, wzrost masy prostaty (o 32%); LOAEL dla toksyczności rozwojowej płodów: zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie	
	2,5-procentowe F ₀ i F ₁ w F ₀ , F ₁ i F ₂	(ok. 3640, 3790, 5000)			

Wyniki badań toksycznego działania ftalanu dietylu dla rozrodczości samców przedstawiono w tabeli 12. Po 2-krotnym, dożołądkowym podaniu szczurom dawki 2000 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu zanotowano zmiany w komórkach Leydiga (Jones i in. 1993). Podobna dawka (1600 mg/kg mc./dzień) podawana przez 4 dni nie spowodowała zmian w jądrach szczurów (Foster i in. 1980). Przyjmowanie ftalanu dietylu w dawce 2000 mg/kg mc./dzień (2% w paszy) przez 7 dni wywołało zmiany

w rozrodczości samców szczurów, o czym świadczyło zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach. Wartość tę przyjęto za LOAEL dla rozrodczości szczurów w tym doświadczeniu (Oishi, Hiraga 1980).

Zmniejszenie liczby plemników i ich ruchliwości zaobserwowano także po 28 dniach podawania samcom szczurów dawki 500 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu, co przyjęto za wartość LOEAL związku (Kwack i in. 2009), (tab. 12.).

Tabela 12.
Skutki działania ftalanu dietylu w badaniach funkcji rozrodczych samców

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur ♂ Wistar, p.o. (sonda) 12/grupę		2000	2 dni	zmiany w komórkach Leydiga; LOAEL dla rozrodczości samców	Jones i in. 1993
Szczur ♂ Sprague-Dawley p.o. (sonda) 12/grupę		7,2 mmol/ kg mc./dzień (1600 mg/kg mc./dzień)	4 dni	brak zmian: masy ciała i spożycia paszy, zmian histopatologicznych w jądrach i wydalaniu Zn z moczem oraz zawartości Zn w jądrach; wartość NOAEL dla rozrodczości	Foster i in. 1980
Szczur ♂ Wistar, p.o. (dieta) 10/grupę	2-procentowe	ok. 2000	7 dni	brak zmian w masie ciała i jąder; wzrost masy wątroby, zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach (o ok. 40%), (LOAEL dla rozrodczości); brak zmian stężenia Zn w: jądrach, wątrobie, nerkach i surowicy	Oishi, Hiraga 1980
Szczur ♂ SD, p.o. (sonda) 6/grupę		500	28 dni	wartość LOAEL dla rozrodczości; zmniejszenie liczby plemników i ich ruchliwości	Kwack i in. 2009

Doświadczenia dotyczące wpływu ftalanu dietylu na samice szczurów i myszy oraz rozwój płodów przeprowadzono po: dożołądkowym, dootrzewnowym oraz dermalnym narażeniu zwierząt na związek (tab. 13.). W badaniach wykonanych przez Field i in. (1993) stwierdzono, że narażenie samic na ftalan dietylu między 6. a 15. dniem ciąży w dawkach 200 lub 1910 mg/kg mc./dzień (o stężeniach: 0,25- lub 2,5-procentowym w paszy) nie spo-

wodowało działania toksycznego u płodów.

U matek po dawce ftalanu dietylu wynoszącej 1910 mg/kg mc./dzień (LOAEL) zanotowano tylko zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz spożycia paszy. Po największej z podawanych dawek – 3210 mg/kg mc./dzień – zaobserwowano objawy toksyczności rozwojowej u płodów w postaci zwiększonej liczby przypadków występowania szczątkowych żeber na odcinku lędźwiowym (Field i in. 1993), (tab. 13.).

Po podawaniu szczurom między 8. a 18. dniem ciąży dawek 100 lub 300 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu nie zanotowano zmian u matek i płodów (*Howdeshell* i in. 2008). Większe dawki (600 lub 900 mg/kg mc./dzień) ftalanu dietylu spowodowały zmniejszenie przyrostu masy ciała matek oraz wzrost resorpcji i śmiertelności płodów. W innych doświadczeniach, w których ftalan dietylu podawano w dawkach 500 lub 750 mg/kg mc./dzień, nie zaobserwowano u szczurów toksyczności rozwojowej płodów (*Gray* i in. 2000; *Liu* i in. 2005), (tab. 13.). Gdy szczurom podawano dootrzewnowo dawki 500 ÷ 1500 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu w 5., 10. i 15. dniu ciąży, zanotowano zmniejszenie masy płodów oraz zwiększenie liczby

zaburzeń szkieletowych (*Singh* i in. 1972). W doświadczeniu wykonanym na myszach, którym ftalan dietylu podawano dożołądkowo między 6. a 13. dniem ciąży w dawce 4500 mg/kg mc./dzień, nie stwierdzono objawów działania toksycznego związku dla płodów (*Hardin* i in. 1987). Po naniesieniu na skórę myszy dawek 500 lub 1600 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu nie obserwowano zmian u matek i płodów. Po dawce 5600 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu u matek zanotowano wzrost masy nerek i nadnerczy, a u płodów – zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych (szczątkowe żebra na odcinku lędźwiowym), (*Tanaka* i in. 1987).

Tabela 13.

Badania toksyczności rozwojowej u płodów narażonych w czasie ciąży na ftalany dietylu

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur ♀ CD, Sprague-Dawley p.o. (dieta) 27 ÷ 32/grupę	0,25-procentowe	200	między 6. a 15. dniem ciąży	brak: padnięć matek, zmian masy wątroby i nerek; wartość NOAEL dla matek	<i>Field</i> i in. 1993
	2,5-procentowe	1910		zmniejszenie przyrostu masy ciała matek i spadek spożycia paszy (wartość LOAEL dla matek); wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej płodów (brak zmian resorpcji i liczby płodów w miocie, zmian liczby samców w miocie, zmian masy płodów, brak zmian zwyrodnieniowych płodów)	
	5-procentowe	3210		wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej płodów: wzrost liczby przypadków szczątkowych żeber na odcinku lędźwiowym (21%, w grupie kontrolnej 8,8%)	
Szczur ♀ SD, Sprague-Dawley p.o. (sonda) 5/grupę		100	między 8. a 18. dniem ciąży	brak zmian	<i>Howdeshell</i> i in. 2008
		300		po dawce 600 mg/kg mc./dzień: zmniejszenie masy ciała matek, wzrost resorpcji i śmiertelności płodów (4-krotny w stosunku do grupy kontrolnej); brak zmian w poziomie testosteronu u płodów męskich	
		600			
		900			

cd. tab. 13.

Gatunek zwierząt	Narażenie		Czas narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
	stężenie w paszy	dawka, mg/kg mc./dzień			
Szczur ♀ CD, p.o. (sonda) 5/grupę		500	między 12. a 19. dniem ciąży	brak zmian u płodów; wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej płodów	<i>Liu</i> i in. 2005
Szczur ♀ Sprague-Dawley p.o. (sonda) 5/grupę		750	między 14. dniem ciąży a 3. dniem życia	zmniejszenie masy ciała matek; brak zmian w liczbie żywych płodów, ich masie urodzeniowej, proporcji płci, w parametrach oceniających wpływ na płęć urodzonych samców – brak działania estrogennego; wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej dla płodów	<i>Gray</i> i in. 2000
Szczur ♀ SD, i.p. 5/grupę	0,51 ml/kg 1,01 ml/kg 1,69 ml/kg	500 1000 1500	w 5., 10. i 15. dniu ciąży	wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej płodów = 500 mg/kg mc./dzień; zmniejszenie masy płodów, wzrost zaburzeń szkieletowych	<i>Singh</i> i in. 1972
Mysz ♀ CD-1, p.o. (sonda) 50/grupę		4500	między 6. a 13. dniem ciąży	padły 2/50 samic; brak zmian w masie ciała i różnic w miotach; wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej płodów	<i>Hardin</i> i in. 1987
Mysz ♀ SD, Jcl:ICR dermalnie 17 ÷ 20/grupę		500 1600 5600	między 0. a 17. dniem ciąży	brak zmian; wartość NOAEL = 1600 mg/kg mc./dzień dla rozrodczości samic i toksyczności rozwojowej płodów wartość LOAEL dla matek: wzrost masy nerek i nadnerczy; wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej płodów: zmniejszenie masy płodów, wzrost zaburzeń kostnych (szczątkowe żebra na odcinku lędźwiowym)	<i>Tanaka</i> i in. 1987

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Narażenie zwierząt

Ftalan dietylu bardzo szybko i prawie całkowicie (biodostępność około 100%) wchłania się z przewodu pokarmowego zwierząt. Szacuje się, że podobnie duża biodostępność występuje po narażeniu inhalacyjnym (Diethyl... 2011).

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu myszom i szczurom ftalanu dietylu, największe poziomy związku notowano po 20 min ÷ 24 h w: wątrobie, nerkach, śledzionie, tkance tłuszczowej i we krwi (*Ioku* i in. 1976; IPCS 2003).

Po jednorazowym naniesieniu [¹⁴C]-fta-

lanu dietylu (w ilości 5 ÷ 8 mg/cm²) na skórę szczurów (samce, F344) znacznik izotopowy był szybko rozmieszczany i szybko zanikał, nie gromadząc się w tkankach. Po tygodniu tylko około 0,5% podanej dawki znaleziono w różnych tkankach (krwi, mózgu, płucach, wątrobie, śledzionie, jelicie cienkim, nerkach i jądrach), natomiast w: tkance tłuszczowej, mięśniach i skórze, było odpowiednio: 0,03; 0,14 i 0,06% podanej dawki (*Elsisi* i in. 1989).

Po naniesieniu ftalanu dietylu na skórę królików, około 7% podanej dawki po 1 h znaleziono we krwi. Po 4 dniach we krwi było poniżej 1% podanej dawki. W tym czasie w wątrobie zano-

towano 0,004%, a w nerkach – 0,003% podanej dawki związku (Chemical ... 2006).

W doświadczeniu w warunkach *in vitro* szybkość wchłaniania ftalanu dietylu ze skóry szczura wynosiła 414 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Scott i in. 1987).

Po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu dawki 2850 mg/kg mc. [^{14}C]-ftalanu dietylu ciężarnym szczurom w 5. lub 10. dniu ciąży, maksymalny poziom znacznika we krwi matki stwierdzono w ciągu pierwszych 24 h. W późniejszym czasie radioaktywność szybko zaniżała. Poziomy znacznika we krwi płodów były podobne jak u matek, co wskazuje na przenikanie związku przez łożysko. Po 15 dniach od podania, ilości znacznika we krwi: matek, płodów i łożysku, były mniejsze niż 1% podanej dawki. Okres półtrwania ftalanu dietylu ($t_{1/2}$) w płodach wynosił 2,22 dnia (Singh i in. 1975).

Narażenie ludzi

Nie wykonywano badań toksykokinetycznych po podaniu ftalanu dietylu ludziom. W badaniach wykonanych w warunkach *in vitro* na ludzkiej skórze (usuniętej chirurgicznie) stwierdzono, że szybkość wchłaniania ftalanu dietylu wynosiła 12,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Scott i in. 1987; 1989). Różnice w parametrach oceniających wchłanianie ftalanu dietylu przez skórę człowieka i szczura mogą sugerować różnice w biodostępności i toksyczności związku po narażeniu na skórę (Scott i in. 1987). Według wyników doświadczeń wykonanych w warunkach *in vitro*, w ciągu 72 h przez skórę ludzką wchłania się około 3,9%, a przez skórę szczura – 35,9% podanej dawki (Mint i in. 1994; IPCS 2003; Diethyl ... 2011).

W ciągu 72 h po naniesieniu ftalanu dietylu na skórę (badania w warunkach *in vitro* na usuniętej chirurgicznie skórze piersi) w ilości 16 ÷ 21 mg/cm², wchłonęło się od 3,9% (po przykryciu skóry) do 4,8% podanej dawki (przez skórę nieprzykrytą), (Mint i in. 1994). Biodostępność ftalanu dietylu naniesionego na skórę ludzi szacowana jest średnio na 5%. W ten sposób do organizmu kobiet stosujących kosmetyki może

dostać się 78 μg ftalanu dietylu/kg mc./dzień. U noworodków i niemowląt w wieku 0 ÷ 6 miesięcy dawka ftalanu dietylu wchłonięta przez skórę może wynosić 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dzień, a u dzieci w wieku 6 miesięcy ÷ 4 lata – około 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dzień (Koniecki i in. 2011). Całkowita średnia dzienna dawka ftalanu dietylu, która różnymi drogami (głównie dermalną i inhalacyjną) może dostać się do organizmu człowieka z kosmetyków to około 285 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dzień (Diethyl... 2011).

Na podstawie wyników badań wykonanych w USA stwierdzono, że ftalan dietylu był znajdowany w tkance tłuszczowej ludzi (również dzieci), (IPCS 2003).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm i wydalanie u zwierząt

W pierwszym etapie metabolizm ftalanu dietylu prowadzi do powstania ftalanu monoetylu. Potwierdzają to wyniki badań wykonanych w warunkach *in vitro* przeprowadzone z wykorzystaniem odpowiednio przygotowanych homogenatów z wątroby i jelita cienkiego: szczurów, fretek i pawianów. W postmitochondrialnym supernatancie tych tkanek, po podaniu [^{14}C]-ftalanu dietylu (w roztworze 5 mM) następowała hydroliza ftalanu dietylu do monoestru. Obserwowano wtedy zmniejszenie aktywności hydrolazy (Lake i in. 1977). W następnym etapie monoester w warunkach *in vivo* może ulegać przemianom do kwasu ftalowego, który jest wydalany w postaci glukuronianu. Monoester może także podlegać utlenieniu do alkoholu, a ten do: aldehydu, ketonu lub kwasu karboksylowego (Albro i in. 1973; Albro, Moore 1974; Kluwe 1982; US EPA 1989).

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu myszom i szczurom ftalanu dietylu wydalanie z moczem wynosiło 47%, a z kałem 0,7% podanej dawki w ciągu 12 h. Po 24 h wydalanie z moczem stanowiło 82%, a z kałem 2,5%, zaś po 48 h – odpowiednio: 90 i 2,7% podanej dawki (Ioku i in. 1976; Api 2001).

Po jednorazowym, dożołądkowym podaniu szczurom (Wistar) ftalanu dietylu w ilości 10 lub 100 mg, 77 ÷ 78% podanej ilości wydalilo się z moczem w ciągu 24 h, w tym jako monoester – 67 ÷ 70%, jako kwas ftalowy – 8 ÷ 9% oraz w formie niezmienionej – 0,1 ÷ 0,4% podanej dawki. Po tygodniu wydalilo się 85 ÷ 93% podanej dawki ftalanu dietylu (Kawano 1980).

Po jednorazowym naniesieniu [¹⁴C]-ftalanu dietylu na skóre szczurów (samce, F344), w ciągu pierwszych 24 h około 24% podanej dawki wydalalo się z moczem, a 1% z kałem. Po tygodniu wydalilo się z organizmu zwierząt 50% dawki, a około 34% pozostawalo w miejscu naniesienia (Elsisi i in. 1989).

Po naniesieniu ftalanu dietylu na skóre kró-

lików, około 27% dawki wydalilo się w ciągu 24 h z moczem. Po 4 dniach wydalanie z moczem osiągnęło 49%, a z kałem – około 1% podanej dawki (Chemical ... 2006).

Metabolizm i wydalanie u ludzi

Metabolizm ftalanu dietylu w organizmie ludzi jest podobny do przemian obserwowanych u gryzoni (Chemical ... 2006; IPCS 2003; Blount i in. 2000; Frederiksen i in. 2007). W moczu ludzi znaleziono główny metabolit – ftalan monoetylu (MEP). W II fazie metabolizmu może on ulegać hydroksylacji lub oksydacji, a powstałe zawiązki mogą być wydalane w postaci glukuronianów (Frederiksen i in. 2007).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Na podstawie dostępnych w piśmiennictwie danych wykazano, że narażenie na ftalany o dużej masie cząsteczkowej (np. ftalany: dibutylo- (DBP), di-2-etyloheksylu (DEHP), butylo-benzylu (BBP)), może powodować zaburzenia rozwojowe, co jest związane z zaburzeniami endokrynologicznymi (Foster 2001; Foster i in. 2006; Frederiksen i in. 2007). W doświadczeniu, w którym ftalan dietylu podawano szczurom dożołądkowo przez 28 dni, nie zaobserwowano działania endokrynnego związku, nawet po narażeniu zwierząt na dawkę 1000 mg/kg mc./dzień (Shiraishi i in. 2006). Brak aktywności endokrynniej ftalanu dietylu stwierdzono także w badaniach w warunkach in vitro wykonanych na rekombinowanych szczepach *Saccharomyces cerevisiae*, zawierających hER (ludzki receptor estrogenowy). W doświadczeniu tym używano ftalanu dietylu o stężeniach 10⁻⁸-10⁻⁴ M. Ftalan dietylu stosowany w badaniach in vitro na komórkach cytozolu macicy szczura również nie wykazywał działania estrogenowego (brak wiązania z receptorem estrogenowym), (Harris i in. 1997; Research ... 1999).

U samców szczurów narażonych na dawki

do 1016 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu przez 15 tygodni stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników oraz zmniejszenie stężenia testosteronu, lecz nie powodowało to zmian w zdolnościach reprodukcyjnych zwierząt (Fujii i in. 2005). Zmniejszoną liczbę plemników zanotowano także u samców szczurów narażonych na dawkę 3640 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu przez 18 tygodni (Lamb i in. 1987). Za zmniejszoną liczbę plemników mogą odpowiadać zmiany w komórkach Leydiga. Opisałi je m.in. Jones i in. (1993), którzy w badaniach w warunkach in vitro na kulturach komórek Leydiga, zaobserwowali zmiany ultrastrukturalne i funkcjonalne zaburzenia. Skutki działania toksycznego ftalanu dietylu na komórki Leydiga pojawiły się w postaci: obrzmienia mitochondriów oraz ogniskowego rozszerzenia lub powstawania pęcherzyków w gładkim retikulum endoplazmatycznym. Skutki takie były także obserwowane po 2-krotnym podaniu szczurom dawki 2000 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu (Jones i in. 1993).

Niekorzystne działanie ftalanów na komórki Leydiga i aktywność estrogeną zanotowano po narażeniu szczurów również na inne ftalany:

DBP (dibutyli), BBP (benzylu butylu), DEHP (di-2-etyloheksylu), (Sharpe i in. 1995; Ge i in. 2007; Foster i in. 2001).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono informacje na temat działania ftalanu dietylu z etanolem lub polichlorowanymi bifenyłami (PCB, Clophen A60). Doświadczenia opisane poniżej wykonał jeden zespół badaczy, który ftalan dietylu podawał szczurom w paszy w ilości 50 mg/kg, co odpowiadało dawce 2,85 mg/kg mc./dzień (Pereira, Rao 2006; 2007; Pereira i in. 2007a; Sonde i in. 2000).

W eksperymencie, w którym badano toksyczność łączną ftalanu dietylu i etanolu (roztwór 5-procentowy) samce szczurów Sprague-Dawley narażano przez 120 dni. U zwierząt nie obserwowano istotnych zmian w masie ciała i wątroby oraz w spożyciu wody. Po łącznym podawaniu ftalanu dietylu i etanolu zanotowano wzrost aktywności AspAT i AlAT w surowicy (w porównaniu z grupą otrzymującą tylko etanol), ale poziomy te były mniejsze niż po podaniu samego ftalanu dietylu. Zmniejszenie, w porównaniu z grupą otrzymującą sam ftalan dietylu, aktywności dehydrogenazy sorbitolowej (SDH), alkalicznej i kwaśnej fosfatazy w wątrobie i surowicy oraz glikogenu w wątrobie stwierdzono po łącznym podaniu ftalanu dietylu i etanolu. Mieszane narażenie nie nasilało zmian w poziomach triglicerydów w wątrobie i surowicy oraz cholesterolu w surowicy, jakie notowano po samym ftalanie dietylu. Zbliżona była także peroksydacja lipidów i poziomy cholesterolu w wątrobie (Sonde i in. 2000).

W trzech innych doświadczeniach, ocenia-

jących toksyczność ftalanu dietylu po łącznym podaniu go z PCB – Clophen 60, badania przeprowadzono u samców i samic szczurów Wistar (Pereira, Rao 2006; 2007; Pereira i in. 2007a). W eksperymentach tych narażenie prowadzono przez 150 dni, a stosowana ilość PCB w paszy wynosiła 50 mg/kg, czyli dawka wynosiła 2,85 mg/kg mc./dzień. U samców i samic po łącznym podawaniu ftalanu dietylu i PCB stwierdzono działanie synergistyczne tych związków, co przejawiało się we wzroście względnej masy wątroby, zwiększeniu aktywności kwaśnej fosfatazy i dehydrogenazy mleczanowej w wątrobie i surowicy. Łączne podawanie PCB i ftalanu dietylu zmniejszyło aktywność alkalicznej fosfatazy w porównaniu z poziomami obserwowanymi po podaniu samego PCB lub ftalanu dietylu. Podawanie PCB nasilało toksyczność ftalanu dietylu, co przejawiało się wzrostem aktywności dehydrogenazy sorbitolowej w wątrobie i surowicy oraz dehydrogenazy mleczanowej w surowicy. Łączne podawanie PCB i ftalanu dietylu zmniejszało dużą aktywność AlAT i AspAT w wątrobie i surowicy oraz wysoki poziom cholesterolu w wątrobie i surowicy, jakie notowano po podawaniu zwierzętom tylko ftalanu dietylu (Pereira, Rao 2006).

W 2-pokoleniowych badaniach przeprowadzonych na samcach szczurów zanotowano synergistyczne działanie ftalanu dietylu i PCB na nadnercza w pokoleniu F₁ i tarczycę u samców w pokoleniu F₀ (Pereira i in. 2007a).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W badaniach krótkoterminowych stwierdzono, że dożołądkowe podawanie szczurom dawek 1000 ÷ 1600 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu

przez 4 ÷ 14 dni nie powodowało u zwierząt żadnych zmian (Foster i in. 1980; Shiraiishi i in. 2006), (tab. 14.). Po 2-tygodniowym,

dożołądkowym podawaniu szczurom ftalanu dietylu w dawce około 750 ÷ 770 mg/kg mc./dzień (o stężeniu 1-procentowym w paszy) stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała szczurów (*Brown i in. 1978*). Po podaniu dawki 2000 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu (od 1 tygodnia do 3 tygodni) zanotowano pierwsze objawy działania toksycznego związku, którymi były: zwiększenie względnej masy wątroby, zwiększenie aktywności katalazy i acetylotransferazy karnityny w wątrobie, zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach samców, niewielką indukcję proliferacji peroksysomów. Dawkę 1300 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu (czyli 2% w paszy podawanej szczurom przez 3 tygodnie) przyjęto za wartość LOAEL (*Moody, Reddy 1978; 1982*), (tab. 5.).

Po 2 tygodniach podawania szczurom ftalanu dietylu w dawce około 3160 ÷ 3710 mg/kg mc./dzień (o stężeniu 5-procentowym w paszy) u zwierząt obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, zwiększenie względnej masy wątroby, mózgu i jelita cienkiego u samic (*Brown i in. 1978*).

Narażenie szczurów na ftalan dietylu przez 16 tygodni spowodowało zwiększenie względnej masy: wątroby, żołądka i jelita cienkiego u samic po dawce 150 mg/kg mc./dzień (0,2% w paszy), zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy, zwiększenie masy żołąd-

ka, mózgu, nerek po dawce 750 ÷ 770 mg/kg mc./dzień (1% w paszy) oraz wzrost gęstości moczu po dawce 3160 ÷ 3710 mg/kg mc./dzień (5% w paszy). Za wartość LOEAL przyjęto dawkę 150 mg/kg mc./dzień (*Brown i in. 1978*).

Po 5 miesiącach podawania szczurom w paszy dawek 0,57 ÷ 2,85 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu obserwowano zwiększenie aktywności enzymów świadczących o uszkodzeniu wątroby (m.in. AP, LDH, AspAT, AlAT w surowicy i wątrobie) oraz zmiany histopatologiczne w wątrobie (wakuolizacje i stłuszczenie). Obserwowano również: zwiększenie poziomów triglicerydów, nasilenie peroksydacji lipidów (zależne od dawki) i wzrost stężenia glikogenu w wątrobie. Zmiany te świadczyły o zaburzonych przemianach: glikogenu, cholesterolu i triglicerydów (*Pereira i in. 2006*), (tab. 7.).

Po 90-dniowym podawaniu myszom w paszy dawek 1,25 ÷ 6,25 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu obserwowano zależne od dawki zwiększenie: aktywności kwaśnej fosfatazy i AspAT w surowicy, stężenia całkowitego glikogenu w wątrobie oraz całkowitych triglicerydów w wątrobie i surowicy. Po podaniu zwierzętom dwóch największych dawek ftalanu dietylu (3,125 lub 6,25 mg/kg mc./dzień) zanotowano ponadto (zależne od dawek) zwiększenie aktywności AlAT w surowicy (*Mapuskar i in. 2007*), (tab. 7.).

Tabela 14.

Wartości NOAEL i LOAEL dla ftalanu dietylu ustalone na podstawie wyników badań na zwierzętach doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	NOAEL, mg/kg mc./dzień	Wartości LOAEL		Piśmiennictwo
			LOAEL, mg/kg mc./dzień	skutki działania toksycznego brane pod uwagę przy ustaleniu wartości LOAEL	
Narażenie drogą pokarmową – doświadczenia krótkoterminowe					
Szczur, ♂	4 dni	1600			<i>Foster i in. 1980</i>
Szczur	7 dni		2000	wzrost względnej masy wątroby, spadek stężenia testosteronu w surowicy i jądrach	<i>Oishi, Hiraga 1980</i>
Szczur, ♀ ♂	14 dni	1000			<i>Shiraishi i in. 2006</i>
Mysz, ♀ ♂	14 dni	3750	7500	zmniejszenie przyrostu masy ciała, spadek spożycia wody i paszy	<i>Lamb i in. 1987</i>
Mysz	14 dni	3250	6500	zmniejszenie przyrostu masy ciała	NTP 1984

cd. tab. 14.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	NOAEL, mg/kg mc./dzień	Wartości LOAEL		Piśmiennictwo
			LOAEL, mg/kg mc./dzień	skutki działania toksycznego brane pod uwagę przy ustaleniu wartości LOAEL	
Narażenie drogą pokarmową – podawanie wielokrotne					
Szczur, ♂	3 tygodnie		1300	wzrost względnej masy wątroby, aktywności katalazy i acetylotransferazy karbonylowej w wątrobie, indukcja proliferacji peroksyosomów	<i>Moody, Reddy</i> 1978; 1982
Szczur, ♀ ♂	28 dni		40	wzrost masy nerek u samic, wzrost aktywności AspAT i γ -GTP w surowicy, wzrost APTT (czas kaolinowo-kefalinowy) u samców	<i>Shiroishi</i> i in. 2006
Szczur, ♀ ♂	6 tygodni	150	750	spadek przyrostu masy ciała i spożycia paszy u samic, wzrost względnej masy wątroby u samców	<i>Brown</i> i in. 1978
Szczur, ♀ ♂	16 tygodni		150	wzrost względnej masy wątroby, żołądka i jelita cienkiego u samic	<i>Brown</i> i in. 1978
Szczur	2 lata	2500	5000	zmniejszenie przyrostu masy ciała	Food... 1955;
Szczur	2 lata	1250			FDA 1966
Szczur ♂	5 miesięcy		1,425	zmiany histopatologiczne w wątrobie: stłuszczenie wątroby, wakuolizacja świadcząca o uszkodzeniu wątroby; działanie hepatotoksyczne (wzrost aktywności AP, ALAT, AspAT w surowicy), zaburzenia przemian glikogenu, cholesterolu i triglicerydów	<i>Pereira</i> i in. 2006
Mysz ♀	90 dni		1,25 ÷ 6,25	zaburzenia przemian glikogenu, cholesterolu i triglicerydów.	<i>Mapuskar</i> i in. 2007
Pies	1 rok	630			Food ... 1955
Toksyčność prenatalna					
Szczur, ♀ <i>p.o.</i> (dieta)	między 6. a 15. dniem ciąży	200	1910	matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy	<i>Field</i> i in. 1993
		1910	3210	płody: szczytkowe żebra na odcinku lędźwiowym	
szczur, ♀ (sonda)	między 8. a 18. dniem ciąży	300	600	matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała płody: wzrost resorpcji i śmiertelności	<i>Howdeshell</i> i in. 2008
Szczur, ♀ <i>p.o.</i> (sonda)	między 12. a 19. dniem ciąży	500		brak zmian u matek i płodów	<i>Liu</i> i in. 2005
Szczur, ♀ <i>p.o.</i> (sonda)	między 14. dniem ciąży i 3. dniem życia	750	750	matki: zmniejszenie przyrostu masy ciała brak toksyczności dla płodów	<i>Gray</i> i in. 2000
Szczur, ♀ <i>i.p.</i>	w 5., 10. i 15. dniu ciąży		500	płody: zmniejszenie masy ciała płodów, wzrost zaburzeń szkieletowych	<i>Singh</i> i in. 1972
Mysz, ♀ dermalnie	między 0. a 17. dniem ciąży	1600	5600	matki: zmniejszenie masy nerek i nadnerczy; płody: zmniejszenie masy ciała płodów, szczytkowe żebra na odcinku lędźwiowym	<i>Tanaka</i> i in. 1987

cd. tab. 14.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	NOAEL, mg/kg mc./dzień	Wartości LOAEL		Piśmiennictwo
			LOAEL, mg/kg mc./dzień	skutki działania toksycznego brane pod uwagę przy ustaleniu wartości LOAEL	
Toksyczność rozrodcza dla samców					
Szczur, ♂ <i>p.o. (sonda)</i>	2 dni		2000	zmiany w komórkach Leydiga	<i>Jones i in. 1993</i>
Szczur, ♂ <i>p.o. (sonda)</i>	4 dni	1600		brak zmian w rozrodczości samców	<i>Foster i in. 1980</i>
Szczur, ♂ <i>p.o. (sonda)</i>	7 dni		2000	wzrost względnej masy wątroby, spadek stężenia testosteronu w surowicy i jądrach	<i>Oishi, Hiraga 1980</i>
Szczur, ♂ <i>p.o. (sonda)</i>	25 dni		500	spadek liczby plemników i ich ruchliwości	<i>Kwack i in. 2009</i>

W przewlekłych doświadczeniach wykonywanych przez 2 lata u szczurów za wartość NOAEL przyjęto dawkę 2500 mg/kg mc./dzień (co odpowiadało 2,5-procentowemu stężeniu ftalanu dietylu w paszy). Po podaniu większej dawki ftalanu dietylu około 5000 mg/kg mc./dzień (5% w paszy) u zwierząt obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy (Food... 1955; US 1993). Podawanie psom ftalanu dietylu w dawkach 110 ÷ 630 mg/kg mc./dzień przez rok nie spowodowało u zwierząt żadnych zmian. Dawkę 630 mg/kg mc./dzień przyjęto zatem za wartość NOAEL (Food ... 1955).

Po dozołdkowym podawaniu ftalanu dietylu badano wpływ związku na funkcje rozrodcze szczurów. Po 4-krotnym podawaniu samcom dawki 1600 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu nie stwierdzono zaburzeń w rozrodczości. Dawkę tę przyjęto za wartość NOAEL (*Foster i in. 1980*).

Po podaniu szczurom samcom dawki 2000 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu (przez 2 lub 7 dni) zanotowano zmiany w komórkach Leydiga oraz zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach (*Jones i in. 1993; Oishi, Hiraga 1980*). Wydłużenie narażenia do 25 dni spowodowało zmniejszenie liczby plemników i ich ruchliwości po dawce ftalanu dietylu wynoszącej 500 mg/kg mc./dzień (*Kwack i in. 2009*). Po 15-tygodniowym po-

dawaniu samcom szczurów dawki 197 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu zanotowano zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy, co przyjęto za wartość LOAEL (*Fujii i in. 2005*).

Po podawaniu samicom szczurów dawek 200 ÷ 500 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu przez 8 ÷ 11 dni w różnych okresach ciąży, nie zanotowano działania toksycznego związku u matek (*Field i in. 1993; Howdeshell i in. 2008; Liu i in. 2005*). Dawkę 500 mg/kg mc./dzień przyjęto za wartość NOAEL dla matek. Zmniejszenie przyrostu masy ciała ciężarnych szczurów stwierdzono po podaniu ftalanu dietylu w dawkach 600 ÷ 750 mg/kg mc./dzień (*Howdeshell i in. 2008; Gray i in. 2000*). Bezpieczne dla płodów dawki ftalanu dietylu podawane dozołdkowo ciężarnym szczurom mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/kg mc./dzień (*Field i in. 1993; Howdeshell i in. 2008; Liu i in. 2005*). Za wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej przyjęto dawkę 600 mg/kg mc./dzień, po której obserwowano wzrost resorpcji i śmiertelności płodów (*Howdeshell i in. 2008*).

Po 3-krotnym, dootrzewnowym podaniu ciężarnym samicom szczura dawek 500 ÷ 1500 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu u płodów obserwowano zmniejszenie masy ciała oraz zaburzenia szkieletowe (*Singh i in. 1972*). Po podaniu samicom ftalanu dietylu w dawce 3210 mg/kg mc./dzień u płodów stwierdzono

występowanie szczątkowych żeber na odcinku lędźwiowym (*Field* i in. 1993). Zaburzenia kostne (szczątkowe żebra) zanotowano także u

myszy, którym nanoszono na skórę od 1. do 17. dnia ciąży dawkę 5600 mg/kg mc./dzień ftalanu dietylu (*Tanaka* i in. 1987).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS i ich podstaw

Dopuszczalne stężenia ftalanu dietylu w powietrzu środowiska pracy przedstawiono w tabeli 15. W większości państw przyjęto za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ftalanu dietylu stężenie 5 mg/m³, co pozostaje w zgodzie z danymi z ACGIH, OSHA i NIOSH.

W ACGIH (2001) za podstawę do ustalenia wartości TLV(TWA) dla ftalanu dietylu przyjęto działanie drażniące związku na błony śluzowe nosa i gardła występujące u pracowników narażonych na gorące pary ftalanów,

przy czym zmiany te miały charakter odwracalny. W ACGIH rozważano także ewentualne niekorzystne działanie mieszanin ftalanów na układ nerwowy. Okazało się jednak, że mieszaniny ftalanów zawierały także jako zanieczyszczenie neurotoksyczny fosforan *tri-o-krezolu* (TOCP), (*Milkov* i in. 1973). Sam ftalan dietylu nie wykazywał działania neurotoksycznego w badaniach na zwierzętach. Biorąc pod uwagę brak jednoznacznych dowodów na rakotwórcze działanie ftalanu dietylu, związek ten zaliczono do grupy A4, czyli substancji nieklasyfikowanych jako czynnik rakotwórczy dla ludzi.

Tabela 15.

Wartości normatywów higienicznych ftalanu dietylu przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2001; DzU 2002; HSDB 2012; RTECS 2012; IUCLID 2000; GESTIS 2012)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Austria (2007)	3	5	
Australia 2008)	5	–	
Belgia (2002)	5	–	
Dania (2002)	5	–	
Dania	3	6	
Finlandia (2009)	5	10	
Francja (2006)	5	–	
Hiszpania (2011)	5	–	
Japonia (2009)	5	–	
Kanada	5	–	
Korea (2006)	5	–	
Łotwa	0,5	–	
Meksyk (2004)	5	10	
Norwegia (1999)	3	–	
Nowa Zelandia (2002)	5	–	
Polska (2002)	5	15	
Szwajcaria (2006)	5	–	frakcja wdychalna
Szwecja (2005)	3	5	15-minutowa średnia ważona

cd. tab. 15.

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Uwagi
Wielka Brytania (2007)	5	10	
USA:		–	
– OSHA (PEL)	5	–	
– NIOSH (REL) (2005)	5	–	
– ACGIH (TLV) (2007)	5	–	A4 – związek nieklasyfikowany jako kancerogeny dla ludzi

Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie obserwacji ludzi narażonych zawodowo na ftalan dietylu brak jest podstaw do wyznaczenia wartości NDS dla związku.

Za postawę do wyznaczenia wartości NDS dla ftalanu dietylu przyjęto wyniki badań wykonanych na szczurach i myszach, u których obserwowano działanie hepatotoksyczne związku oraz zaburzenia w przemianach: glikogenu, cholesterolu i triglicerydów (*Pereira* i in. 2006; *Mapuskar* i in. 2007). Po 5 miesiącach podawania szczurom ftalanu dietylu w paszy zaobserwowano: podwyższone aktywności enzymów (m.in.: AP, LDH, AspAT, AlAT) w surowicy i wątrobie, zwiększenie stężenia triglicerydów (w surowicy i wątrobie), nasilenie procesów peroksydacji lipidów (zależne od dawki) oraz wzrost stężenia glikogenu w wątrobie. Stwierdzono także zmniejszenie stężenia GSH w wątrobie. Po dwóch największych dawkach, tj. 1,425 lub 2,85 mg/kg mc./dzień u zwierząt obserwowano także podwyższone stężenia całkowitego cholesterolu w wątrobie oraz zmiany histopatologiczne w wątrobie (wakuolizacje i stłuszczenie). Obserwowane u zwierząt zmiany świadczyły o uszkodzeniu przez ftalan dietylu wątroby i zaburzeniu przemian: glikogenu, cholesterolu i triglicerydów (*Pereira* i in. 2006). Dawkę 1,425 mg/kg mc./dzień (zmiany biochemiczne i histopatologiczne) przyjęto za wartość LOAEL (tab. 14.).

Wychodząc z tej wartości i po uwzględnieniu masy ciała człowieka (70kg) oraz

poziomu 10 m³ powietrza, którym oddycha człowiek w czasie 8-godzinnej zmiany roboczej, przyjęto, że dawce ftalanu dietylu 1,425 mg/kg mc. będzie dla człowieka odpowiadało stężenie 10 mg/m³:

$$1,425 \text{ mg/kg mc.} \cdot 70 \text{ kg} = 99,75 \text{ mg} \approx 100 \text{ mg},$$

$$100 \text{ mg} / 10 \text{ m}^3 = 10 \text{ mg/m}^3.$$

Po przyjęciu stężenia 10 mg/m³ i uwzględnieniu odpowiednich współczynników niepewności, wartość NDS ftalanu dietylu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \text{LOAEL} / A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E =$$

$$= 10 \text{ mg/m}^3 / 1 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1 = 2,5 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- $A = 1$ – współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi (w piśmiennictwie nie znaleziono danych mówiących o zróżnicowaniu wrażliwości na tę substancję),
- $B = 2$ – różnice międzygatunkowe i droga podania (badania na myszach i szczurach, podanie z paszą),
- $C = 1$ – dla badań przewlekłych,
- $D = 2$ – zastosowanie wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL,
- $E = 1$ – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych na temat toksyczności oraz potencjalnych długoterminowych skutków narażenia ludzi).

Zaproponowano przyjęcie stężenia 3 mg/m³ za wartość NDS dla frakcji wdychalnej ftalanu dietylu, podobnie jak uczyniono to w państwach skandynawskich (Danii, Norwegii, Szwecji) oraz w Austrii. Brak jest podstaw do wyznaczenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla ftalanu dietylu oraz wartości dopuszczalne-

go stężenia w materiale biologicznym (DSB). Ze względu na słabe wchłanianie ftalanu dietylu przez skórę nie ma podstaw do oznakowania „skóra” (wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową). Normatyw proponuje się także oznakować literami „Ft” – substancja działająca szkodliwie na płód.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. 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 skórę. Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 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 skórę.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań lekarskich.

Narządy (układy) krytyczne

Skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia: 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.

Wskazane informowanie mężczyzn o niekorzystnym wpływie ftalanu dietylu na komórki Leydiga i możliwości zaburzenia w ilości i ruchliwości plemników.

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Diethyl phthalate.
- Agarwal D.K., Lawrence W.H., Nunez L.J., Autian J. (1985) Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella typhimurium* cultures. *J. Toxicol. Environ. Health* 16(1), 61–69.
- Albro P.W., Moore B. (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J. Chromat.* 94, 209–218 [cyt. za: IPCS 20].
- Albro P.W., Thomas R., Fishbein L. (1973) Metabolism of diethylhexyl phthalate by rats: isolation and characterization of the urinary metabolites. *J. Chromat.* 7, 321–330 [cyt. za: IPCS 2003].
- Api A.M. (2001) Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmetic ingredients. *Food Chem. Toxicol.* 36, 97–108.
- Bagley D.M., Gardner J.R., Holland G., Regnier J.F., Stringer D.A., Walker A.P. (1996) Skin irritation: reference chemicals data bank. *Toxic. In Vitro.* 10(1), 1–6.
- BASF (1993) Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchungen 92/197 [cyt. za: IUCLID 2000].
- BIBRA (1994) Toxicity profile – diethyl phthalate, 2nd ed. [cyt. za: IUCLID 2000].
- Bisesi M.S. (1994) [W:] Patty's industrial hygiene and toxicology. Vol. II, 4th ed., 3047-3118 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Blevins R.D., Taylor D.E. (1982) Mutagenicity screening of twenty-five cosmetic ingredients with the *Salmonella/microsome* test. *J. Environ. Sci. Health* A17(2), 217–239 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Blickensdorfer P., Templeton L. (1930) A study of the toxic properties of diethylphthalate. *J. Am. Pharmac. Assoc., Scientific Edition* 19, 1179–1181 [cyt. za: IPCS 2003; IUCLID 2000].
- Blount B.C., Silva M.J., Caudill S.P., Needham L.L., Pirkle J.L., Sampson E.J., Lucier G.W., Jackson R.J. (2000) Levels of seven urinary metabolites in a human reference population. *Environ. Health Persp.* 108(10), 979–982.
- Brown D., Butterworth K.R., Gaunt I.F., Grasso P., Gangolli S.D. (1978) Short-term oral toxicity study of diethyl phthalate in the rat. *Food. Cosmet. Toxicol.* 16, 415–422.
- Brulos M.L., Guillot J.P., Martini M.C., Cotte J. (1977) The influence of perfumes on the sensitising potential of cosmetic bases. I. A technique for evaluating sensitising potential. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 28, 357–365 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Calley D., Autian J., Guess W.L. (1966) Toxicology of a series of phthalate esters. *J. Pharmaceut. Sci.* 55(2), 158–162 [cyt. za: IPCS 2003; IUCLID 2000].
- Capon F., Cambie M.P., Clinard F., Bernardeau K., Kailis B. (1996) Occupational contact dermatitis caused by computer mice. *Cont. Dermat.* 35, 57–58 [cyt. za: IPCS 2003].
- Chemical information profile for diethyl phthalate [CAS nr 84-66-2], prepared by Integrated Laboratory Systems, Inc. for National Toxicology Program, 2006 [dostęp: <http://ntp.niehs.nih.gov>].
- David R.M., Lockhart L.K., Ruble K.M. (2003) Lack of sensitisation for trimellitate, phthalate, terephthalate and isobutyrate plasticizers in a human repeated insult patch test. *Food Chem. Toxicol.* 41, 589–593.
- Diethyl phthalate priority existing chemical draft assessment report. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. Australian Government, ftalanu dietylu Department of Health and Ageing NICNAS 2011 [dostęp: www.nicnas.gov.au].
- Dreize J.H., Woodard G., Calvery H.O. (1944) Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 82, 377–390

- [cyt. za: Diethyl phthalate 2011; IUCLID 2000].
- ECHA (2015) European Chemicals Agency [dostęp: 23.10.2015, http://echa.europa.eu/documents/10162/9801478/corap_justification_201-550-6_de_en.pdf].
- Elsisi A.E., Carter D.E., Sipes I.G.* (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12(1), 70–77.
- Field E.A., Price C.J., Sleet R.B., George J.D., Marr M.C., Myers C.B., Schwetz B.A., Morrissey R.E.* (1993) Developmental toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. *Teratology* 48, 33–44.
- Flury F., Wirth W.* (1933) *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 5, 1 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Food and Drug Administration. Guidelines for chemistry and technology, requirements of food, additive petitions (1966) Washington, DC [cyt. za: IUCLID 2000].
- Food Research Laboratories Inc. (1955) Report nr 67567 [cyt. za: IUCLID 2000; NTP 1995].
- Foster P.M.D.* (2006) Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int. J. Androl.* 29, 140–147.
- Foster P.M.D., Mylchreest E., Gaido K.W., Sar M.* (2001) Effects of phthalate esters on the developing reproductive tract of male rats. *Hum. Reprod. Update* 7(3), 231–235.
- Foster P.M.D., Thomas L.V., Cook M.W., Gangoli S.D.* (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54, 392–398.
- Frederiksen H., Skakkenbaek N.E., Andersson A.M.* (2007) Metabolism of phthalates in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 51, 899–911.
- Fujii S., Yabe K., Furukawa M., Hirata M., Kiguchi M., Ikka T.* (2005) A two-generation reproductive toxicity study of diethyl phthalate (DEP) in rats. *J. Toxicol. Sci.* 30, 97–110.
- Ge R.S., Chen G.R., Tanrikut C., Hardy M.P.* (2007) Phthalate ester toxicity in Leyding cells: developmental timing and dosage considerations. *Reprod. Toxicol.* 23, 366–373.
- GESTIS (2012) GESTIS International Limit Values [dostęp: http://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste.aspx].
- Gray L.E., Ostby J., Furr J., Price M., Rao Veeramachaneni D.N., Parks L.* (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sci.* 58, 350–365.
- Greif N.* (1967) *Am. Perfumer. Cosmet.* 82, 54 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Hardin B.D., Schuler R.L., Burg J.R., Booth G.M., Hazelden K.P., MacKenzie K.M., Piccirillo V.J., Smith K.N.* (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen. Carcinog. Mutagen.* 7, 29–48.
- Harris C.A., Hanttu P., Parker M.G., Sumpter J.P.* (1997) The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ. Health Persp.* 105, 802–811.
- Hauser R., Meeker J.D., Singh N.P., Silva M.J., Ryan L., Duty S., Calafat A.M.* (2007) DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum. Reprod.* 22(3), 688–695.
- Health effects of project shad chemical agent: diethylphthalate [CAS#84-66-2] (2004). Prepared for the National Academies by The Center for Research Information. Inc. [dostęp: <http://www.medresearchnow.com>].
- Howdeshell K.L., Wilson V.S., Furr J., Lambright C.R., Rider C.V., Blystone C.R., Hoichkiss A.K., Gray L.E.* (2008) A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the Sprague-Dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol. Sci.* 105(1), 153–165.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, MaRylander, 2012.
- Ioku T., Mukaide A., Kitanaka H., Sakagami Y., Kamevama T.* (1976) In vitro distribution of drugs. Labelled compounds. *Yakuri To Chiryō* 4, 510–514 [cyt. za: Diethyl phthalate 2011; Chem. Inf. Profile 2006].
- IPCS, International Programme on Chemical Safety Concise International Chemical Assessment Document 52. Diethyl phthalate. United Nations Environment Programme (UNEP). World Health Organization, Geneva 2003.
- Ishidate M., Odashima S.* (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro – a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48, 337–354 [cyt. za: IUCLID 2000].
- IUCLID Dataset, diethyl phthalate. European Commission, European Chemical Bureau, CD-ROM edition, 2000.

- Jones H.B., Garside D.A., Liu R., Roberts J.C. (1993) The influence of phthalate esters on Leydig cell structure and function in vitro and in vivo. *Exp. Mol. Pathol.* 58, 179–193 [cyt. za: Diethyl phthalate 2011; Health effects... 2004].
- Jönsson A.G., Richthoff J., Rylander L., Giwercman A., Hagmar L. (2005) Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology* 16(4), 487–493.
- Jurewicz J., Hanke W. (2011) Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 24(2), 115–141.
- Kanerva L., Jolanki R., Estlander T. (1997) Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Cont. Dermat.* 37, 301–302 [cyt. za: IPCS 2003].
- Kawano M. (1980) Toxicological studies on phthalate esters. 2. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats. *Jap. J. Hyg.* 35, 693–701 [cyt. za: IPCS 2003; Chemical... 2006].
- Klecak G., Geleick H., Frey J.R. (1977) Screening of fragrance materials for allergenicity in the guinea pigs: comparisons of four testing methods. *J. Soc. Cosm. Chem.* 28, 53–64 [cyt. za: Diethyl phthalate 2011; IUCLID 2000].
- Kluwe W.M. (1982) Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. *Environ. Health Persp.* 45, 3–9 [cyt. za: IPCS 2003].
- Koniecki D., Wang R., Moody R.P., Zhu J. (2011) Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. *Environ. Res.* 111, 329–336.
- Kozumbo W.J., Kroll R., Rubin R.J. (1982) Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ. Health Persp.* 45, 103–109.
- Kurata H. Report to the Ministry of Health and Welfare (Japan), Scientific Research on Ind. Hygiene Program [cyt. za: Omori 1976].
- Kwack S.J., Kim K.B., Kim H.S., Lee B.M. (2009) Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 72, 1446–1454.
- Lake B.G., Phillips J.C., Linnell J.C., Gangolli S.D. (1977) The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 239–248.
- Lamb J.C., Chapin R.E., Teague J., Lawton A.D., Reel J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the Mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 255–269.
- Lawrence W.H., Malik M., Turner J.E., Singh A.R., Autian J. (1975) A toxicological investigation of some acute, short-term, and chronic effects of administering di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and other phthalate esters. *Environ. Res.* 9, 1–11 [cyt. za: IPCS 2003].
- Liu K., Lehmann K.P., Sar M., Young S.S., Gaido K.W. (2005) Gene expression profiling following in utero exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Biol. Reprod.* 73, 180–192 [cyt. za: Diethyl phthalate 2011].
- Magnusson B., Kligman A.M. (1969) The identification of contact allergens by animals assay. The guinea-pig maximalization test. *J. Invest. Dermatol.* 52, 268–276 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Mapuskar K., Pereira C., Rao C.V. (2007) Dose-dependent sub-chronic toxicity of diethyl phthalate in female Swiss mice. *Pest. Biochem. Physiol.* 87, 156–163.
- Milkov L.E., Aldyreva M.V., Popova T.B., Lopukhova K.A., Makarenko Y.L., Malyar L.M., Shakhova T.K. (1973) Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. *Environ. Health Persp.* 1, 175–178.
- Mint A., Hotchkiss S.A.M., Caldwell J. (1994) Percutaneous absorption of diethyl phthalate through rat and human skin in vitro. *Toxicol. in Vitro* 8(2), 251–256 [cyt. za: IPCS 2003; Diethyl phthalate 2011].
- Moody D.E., Reddy J.K. (1978) Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 497–504.
- Moody D.E., Reddy J.K. (1982) Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicol. Lett.* 10, 379–383 [cyt. za: IUCLID 2000].
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health. International Chemical Safety Cards. Diphenyl phthalate, 2007.
- NTP, National Toxicology Program (1984) Diethyl phthalate: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. NTP-84-262. U.S. Department of Health and Human Servi-

- ces, National Institutes of Health, NTP, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, NTP Report No. RACB83092 [cyt. za: Chem. Inf. Profile 2006; Api 2001; IPCS 2003; IUCLID 2000; abstract: <http://ntp-server.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=071C4778-DDD-7EB0-D-932FD19ABCD6353>].
- NTP, National Toxicology Program. (1995) Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate (CAS No. 84-66-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (dermal studies) with dermal initiation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate (CAS No. 131-11-3) in male Swiss (CD-1*) mice. Technical Report Series No. 429. U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- NTP, National Toxicology Program (1991) Chemical Respository Diethyl phthalate.
- Oishi S., Hiraga K.* (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and Zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 35–41.
- Omori Y.* (1976) Recent Progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. *Environ. Health Persp.* 17, 203–209.
- Patty's industrial hygiene and toxicology (1981) Vol. 2A, 3rd [Eds.] G.D. Clayton & G.D. Clayton F.E. John Wiley & Sons, New York [cyt. za: IUCLID 2000].
- Pereira C., Mapuskar K., Rao C.V.* (2006) Chronic toxicity of diethyl phthalate in male Wistar rats – A dose-response study. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 45, 169–177.
- Pereira C., Mapuskar K., Rao C.V.* (2007a) A two-generation chronic mixture toxicity study of Clophen A60 and diethyl phthalate on histology of adrenal cortex and thyroid of rats. *Acta Histochem.* 109, 29–36.
- Pereira C., Mapuskar K., Rao C.V.* (2007b) Chronic toxicity of diethyl phthalate – A tyree generation lactational and gestational exposure study on male Wistar rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 23, 319–327.
- Pereira C., Rao C.V.* (2006) Combined and individual administration of diethyl phthalate and polychlorinated biphenyls and its toxicity in female Wistar rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 21, 93–102.
- Pereira C., Rao C.V.* (2007) Toxicity study of maternal transfer of polychlorinated biphenyls and diethyl phthalate to 21-day-old male and female weanling pups of Wistar rats. *Ecotoxicol. Environ. Safe.* 68, 118–125.
- Research Institute for Fragrance Materials (1999) Inc. Diethyl phthalate: assessment of oestrogenic potential. Unpublished report from Jones P. and Baker V. 19 August. Report No 34981 [cyt. za: SCCNFP 2002].
- Rochas A., Gulliot J.P., Martini M.C., Cotte J.* (1977) The influence of perfumes on the sensitising potential of cosmetic bases. II. The sensitising potential of perfumes and cosmetic bases. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 28, 367–375 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 6.06.2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2014, poz. 817.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2012). National Institutes for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio.
- Rubin R.J. i in.* (1979) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48, A133 [cyt. za: IUCLID 2000].
- Sato H. i in.* (1975) Hokkaido-ritsu Eisei Kenkyusho 146–147 [cyt. za: IUCLID 2000].
- SCCNFP Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers concerning diethyl phthalate. SCCNFP/0411/01, final, 2002.
- Scott R.C., Dugard P.H., Ramsey J.D., Rhodes C.* (1987) In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ. Health Persp.* 74, 223–227.
- Scott R.C., Dugard P.H., Ramsey J.D., Rhodes C.* (1989) Errata: In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ. Health Persp.* 79, 323.
- Seed J.L.* (1982) Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ. Health Persp.* 45, 111–114.
- Sharpe R.M., Fisher J.S., Millar M.M., Jobling S., Sumpter J.P.* (1995) Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ. Health Persp.* 103(12), 1136–1143.
- Shiraishi K., Miyata K., Houshuyama S., Imatanaka N., Umamo T., Minobe Y., Yamasaki K.* (2006) Subacute oral toxicity study of diethylphthalate based on the draft protocol for „enhanced OECD Test Guideline

nr 407. Arch. Toxicol. 80, 10–16.

Singh A.R., Lawrence W.H., Autian J. (1972) Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharmac. Sci.* 61, 51–55 [cyt. za: Diethyl phthalate 2011].

Singh A.R., Lawrence W.H., Autian J. (1975) Maternal-fetal transfer of 14C-di-2-ethylhexyl phthalate and 14C-diethyl phthalate in rats. *J. Pharm. Sci.* 64(8), 1347–1350 (str. z PubMed; cyt. za: IPCS 2003; Diethyl phthalate 2011; Chem. Inf. Profile 2006].

Sonde V., D'Souza A., Tarapore R., Pereira L., Khare M.P., Sinkar P., Krishnan S., Rao C.V. (2000) Simultaneous administration of diethylphthalate and ethyl alcohol and its toxicity in male Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 147, 23–31.

Tanaka C., Siraatori K., Ikegami K., Wakisaka Y. (1987) A teratological evaluation following dermal application of diethyl phthalate to pregnant mice. *Oyo Yakuri* 33, 387–392 [cyt. za: Diethyl phthalate 2011; IPCS 2003].

Toxicological profile for diethyl phthalate (1995) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry).

Toxicology and hygiene of industrial solvents (1943) [Eds.] K.B. Lehmann, F. Flury. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 234 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS (1931) TSCATS: OTS 205855, Doc. ID. 878211710, DuPont Denemours, 1931 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS: OTS 0536209, Doc. ID. 88-920002015, Hazelton Laboratories for Centers of Disease Control 12-06-83 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS: OTS 0556757, Doc. ID. 86940000162, Dow Corning Corp. 6-17-87 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS: OTS 0557302, Doc. ID. 86940000892S, Civo Institute, Inc. 12-27-74 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS: OTS 0557303, Doc. ID. 86940000893S, Leberco Laboratories 02-27-78 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS: OTS 0557304, Doc. ID. 86940000894S, Leberco Laboratories 02-27-78 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS: OTS 0557305, Doc. ID. 86940000895S, Consumer Prod., Testing Co., Inc. 04-25-78 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS: OTS 0557306, Doc. ID. 86940000896S, Hill Top Research Inc. 01-26-68 [cyt. za: IUCLID 2000].

TSCATS: OTS 0557307, Doc. ID. 86940000897S, Techni-Med Consultants Inc. 03-19-85 [cyt. za: IUCLID 2000].

Tsuchiya K., Hattori K. (1976) Chromosomal study on human leukocyte cultures treated with phthalate acid ester. *Hokkaido-Ritsu Eisei Kenkyusho* 26, 114 [cyt. za: IUCLID 2000].

US EPA (1989) Health and environmental effects profile for phthalic acid esters. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Office of Research and development, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA/600/22) [cyt. za: IPCS 2003].

US EPA (1993) Integrated Risk Information System: diethyl phthalate (CASRN 84-66-2). Washington, DC, US Environmental Protection Agency [cyt. za: IPCS 2003, dostęp: <http://www.epa.gov/iris/subst/0226.html>].

Versar Inc. (2011) Final toxicity review for diethyl phthalate (DEP) prepared by Versar Inc. and SRC Inc. for K.R. Carlson, U.S. Consumer Product Safety Commission.

Vidović R., Kansky A. (1985) Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. *Derm. Beruf. Umwelt.* 33(3), 104–105 [cyt. za: IPCS 2003].

Wirth J.J., Rossano M.G., Potter R., Puscheck E., Daly D.C., Paneth N., Krawetz S.A., Protas B.M., Diamond M.P. (2008) A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *Sys. Biol. Reprod. Med.* 54(3), 143–154.

Zeiger E., Hayworth S., Mortelmans K., Speck W. (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ. Mutagen.* 7, 213–232.

Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

AIAT	aminotransferaza alaninowa, alani- ne aminotransferase	LDH	dehydrogenaza mleczanowa, lacta- te dehydrogenase
AP	kwaśna fosfataza	LH	hormon luteinizujący, luteinising hormone
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial throm- boplastin time), czas kaolinowo-ke- falinowy	MEP	ftalan monoetylu
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa, aspartate aminotransferase	p.o.	podanie dożołądkowe
BBP	ftalany benzylu butylu	PCB	polichlorowane bifenylole
DBP	ftalan dibutylu	PCV	polichlorek winylu (PVC – polyvi- nyl chloride)
DEHP	ftalan di-2-etylobutylu	SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (EU)
DEP	ftalan dietylu, diethyl phthalate	SD	Sprague-Dawley
DMBA	7,12-dimetylobenzantracen	SDH	dehydrogenaza sorbitolowa
FSH	hormon folikulotropowy, follicle stimulating hormone	T3	trijodotyronina
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny	T4	tyroksyna, tetrajodotyronina
GOT	aminotransferaza asparaginianowa, AspAT	TPA	octan 12-o-tetrakanoiloforbolu
GSH	zredukowany glutation	TSH	tyreotropina
GUS	Główny Urząd Statystyczny	TWA	time-weighted average
i.p.	podanie dootrzewnowe	γ -GTP	γ -glutamylotranspeptydaza, γ -glutamylotransferaza