



# Ftalan diizobutyli

## Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

### Diisobutyl phthalate

### Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

JOANNA JUREWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-9645-0134>

e-mail: joanna.jurewicz@imp.lodz.pl

EWELINA CZUBACKA

<https://orcid.org/0000-0002-6158-536X>

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

<b>NDS</b>	4 mg/m <sup>3</sup>
<b>NDSCh</b>	nie ustalono
<b>NDSP</b>	nie ustalono
<b>DSB</b>	nie ustalono
<b>Ft</b>	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 19-21.10.2021 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2022 r.

#### Streszczenie

Ftalan diizobutyli (DiBP) [84-69-5] to ciecz bezbarwna do bledożółtej. Stosowany jest przede wszystkim w przemyśle tekstylnym i skórzanym, elektrycznym, w budownictwie, w produktach użytku domowego, a także jako dodatek zmiękczający do polimerów. DiBP nie ulega kumulacji w organizmie, a wydalany jest głównie z moczem. Charakteryzuje się krótkim okresem biologicznego półtrwania, jest szybko metabolizowany do monoestru i eliminowany głównie jako wolny monoester kwasu ftalowego (ftalan monoizobutyli, MiBP) lub sprzężony z kwasem glukuronowym monoester kwasu ftalowego. Dotychczas w Polsce dla DiBP nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) w środowisku pracy. W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących działania drażniącego, uczulającego lub rakotwórczego u ludzi i na zwierzęta laboratoryjne. Ftalan diizobutyli jest substancją o małej toksyczności ostrej. Za skutek krytyczny działania DiBP na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych przyjęto działanie

<sup>1</sup> Wartość NDS ftalanu diizobutyli została w dniu 1.07.2022 r. przyjęta na 102. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 118) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

na rozrodczość oraz działanie hepatotoksyczne. Do wyliczenia wartości NDS przyjęto wyniki 4-miesięcznego badania na szczurach, którym DiBP podawano w paszy w dawkach: 0, 70, 700 lub 3500 mg/kg mc./dzień. W eksperymencie na zwierzętach obserwowano zmniejszenie masy wątroby, jąder, zmniejszenie liczby erytrocytów oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Dawkę 70 mg/kg mc./dzień przyjęto jako wartość NOAEL. Po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności wyliczona wartość NDS wynosi 4 mg/m<sup>3</sup>. Brak podstaw do wyznaczenia wartości chwilowej NDSCh. Zalecono oznakowanie substancji w wykazie literami „Ft” oznaczającymi substancję o działaniu szkodliwym na rozrodczość. Substancja nie spełnia kryteriów zastosowania notacji wskazującej na wchłanianie przez skórę. Brak podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia (DSB) w materiale biologicznym. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagrożenia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu i inżynierii środowiska.

**Słowa kluczowe:** ftalan diizobutyłu, narażenie zawodowe, toksyczność, reprotoksyczność, NDS, inżynieria środowiska, nauki o zdrowiu.

### Abstract

Diisobutyl phthalate (DiBP) [84-69-5] is a colorless to pale yellow liquid. It is used in the textile, leather, electrical industry, construction, in household products, as well as a softening additive for polymers. DiBP does not accumulate and is mainly excreted in the urine. It has a short biological half-life and is rapidly metabolized to a monoester and eliminated mainly as free phthalic acid monoester (monoisobutyl phthalate, MiBP) or glucuronide-conjugated phthalic acid monoester. The value of the Maximum Admissible Concentration (MAC) has not been established for DiBP so far in Poland. There are no data on irritation or sensitization and on carcinogenic effect of in humans and laboratory animals in the available literature. Diisobutyl phthalate is a substance of low acute toxicity. Reproductive and hepatotoxic effects were considered as critical effects of DiBP according to the study conducted on laboratory animals. The results of a 4-month study on rats administered DiBP in the feed at doses of 0, 70, 700, 3500 mg/kg bw/day were used to calculate the maximum concentration value (MAC-TWA). In the study, a decrease in the liver weight, decrease in the testes weight, number of erythrocytes and haemoglobin level were observed. The dose of 70 mg/kg bw/day was taken as the NOAEL value. After applying appropriate uncertainty factors, the calculated TLV value is 4 mg/m<sup>3</sup>. There are no basis to determine the short-term value (STEL) and biological limit values (BLV). This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

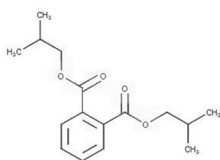
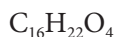
**Key words:** diisobutyl phthalate, occupational exposure, toxicity, reprotoxicity, MAC-TWA, health sciences, environmental engineering.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ftalanu diizobutyłu (DiBP):

- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna ftalan diizobutyłu
- numer CAS 84-69-5
- numer indeksowy 607-623-00-2
- numer WE 201-553-2
- numer RTECS TI1225000

- synonimy: ftalan dwuizobutyłu, ftalan diizobutyłu, ester dwuizobutyłowy kwasu ftalowego, ester diizobutyłowy kwasu ftalowego, kwas 1,2-benzenodikarboksyłowy, ester 1,2-bis(2-metylopropylowy), ftalan di(i-butyłu), DiBP
- nazwy handlowe: DIPLAST B<sup>®</sup>, OXOPLAST IB, Kodaflex DIBP, Palatinol IC.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającym i uchylającym dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tabela 3 załącznika VI), (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008, s. 1), (rozporządzenie

CLP) ftalan diizobutyłu jest zaklasyfikowany pod względem zagrożeń dla zdrowia jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 1B (Repr. 1B) z przypisanym zwrotem H360Df „Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność” (tab. 1).

**Tabela 1.** Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie ftalanu diizobutyłu (numer CAS: 84-69-5), (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 ze zm.)

**Table 1.** Harmonized classification and labelling of diisobutyl phthalate (CAS 84-69-5) (Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council as amended)

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki „M”	Uwagi
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody haseł ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
Ftalan diizobutyłu	Repr. 1B	H360Df	GHS08 Dgr	H360Df		

Objaśnienia:

Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria 1B.

H360Df – Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność.

GHS08 – zagrożenie dla zdrowia.

Dgr – Danger – niebezpieczeństwo.



Zagrożenie dla człowieka, kategoria 1B (GHS08)  
Hasło ostrzegawcze: „Niebezpieczeństwo”

**Rycina 1.** Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

**Figure 1.** Pictograms set out in the Annex to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP) have a black symbol on a white background with a red border, wide enough to be clearly visible

## Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne ftalanu diizobutyłu (ChemIDplus 2021; Chempur 2020; CRC Handbook... 2010-2011; ECHA 2021; EPA 2020; GESTIS 2020; Nitschke i in. 2017; PubChem 2021; SigmaAldrich 2020):

- postać, wygląd i zapach

ciecz bezbarwna do bladożółtej, o słabym zapachu charakterystycznym dla estrów

- masa cząsteczkowa

278,34

- temperatura topnienia:

–64 °C (GESTIS 2020; EPA 2020)

–52 °C

(Chempur 2017; ECHA 2021)

–37 °C w 1013 hPa (SigmaAldrich 2020)

- temperatura wrzenia:

320 °C w 1013,25 hPa (Chempur 2017; ECHA 2020)

327 °C (GESTIS 2020)

296 °C (PubChem 2021)

296,5 °C (EPA 2020)

159 °C w 4 mm Hg (CRC Handbook... 2010-2011)

- prężność par:

0,01 Pa w 20 °C

(PubChem 2021)

	0,112 hPa w 100 °C (GESTIS 2020) 11,2 ÷ 1470 Pa w 100 °C (ECHA 2021)	- temperatura samozapłonu:	423 °C (Chempur 2017; GESTIS 2020; PubChem 2021; SigmaAldrich 2020) 423 ÷ 425 °C w 1013,25 hPa (ECHA 2021)
- gęstość par (powietrze = 1):	9,59 ÷ 9,6 (PubChem 2021)		
- gęstość:	1,039 g/cm <sup>3</sup> w 25 °C (SigmaAldrich 2020) 1,04 ÷ 1,05 g/cm <sup>3</sup> (Chempur 2017) 1,049 g/cm <sup>3</sup> w 15°C (PubChem 2021) 1,039 ÷ 1,041 g/cm <sup>3</sup> w 20 °C (ECHA 2021) 1,036 ÷ 1,0412 g/cm <sup>3</sup> w 24 °C (EPA 2020)	- współczynnik podziału	oktanol-woda jako log Pow/Kow: 4,11 (Chempur 2017; PubChem 2021) 4,11 w 20 °C (SigmaAldrich 2021) 4,11 ÷ 4,45 w 20 ÷ 30°C i pH 5 ÷ 8 (ECHA 2021) 4,34 (EPA 2020)
- rozpuszczalność w wodzie:	20,3 mg/dm <sup>3</sup> w 20 °C (Chempur 2017) 13,8 ÷ 20,3 mg/l w 20 ÷ 25 °C (ECHA 2021) 6,2 mg/l w 24 °C (EPA 2020)	- lepkość:	40,95 mPa·s (Chempur 2017) 40,95 mm <sup>2</sup> /s w 20 °C (SigmaAldrich 2020) 36 ÷ 40,95 mm <sup>2</sup> /s (ECHA 2021)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych: eterze etylowym, alkoholu etylowym, acetonie, benzenie, tetrachlorku węgla	- granice palności/ wybuchowości:	dolna 0,8% v/v (Chempur 2017) górną 3,2% v/v (Chempur 2017)
- temperatura zapłonu:	109 °C (CC, <i>closed cup</i> - zamknięty tygiel), (SigmaAldrich 2020) 169 °C (GESTIS 2020; EPA 2020) 185 °C (OC, <i>open cup</i> - otwarty tygiel), (PubChem 2021) 199,8 °C (Chempur 2017) 178 ÷ 199,8 °C w 1013,25 hPa (ECHA 2021)	- współczynnik załamania światła	1,488 ÷ 1492 (Chempur 2017)
		- współczynniki przeliczeniowe	(20 °C; 101,3 kPa): 1 ppm = 11,58 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,086 ppm (Nitschke i in. 2017).

### Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

#### Otrzymywanie i zastosowanie

Ftalan diizobutyłu (DiBP) nie występuje w środowisku w stanie naturalnym. Otrzymywany jest w reakcji kwasu ftalowego z izobutanolem. Na skalę przemysłową DiBP jest produkowany w systemie

zamkniętym w wyniku katalitycznej estryfikacji bezwodnika ftalowego z izobutanołem. Podobnie jak w przypadku innych ftalanów, nieprzereagowane alkohole są odzyskiwane i ponownie wykorzystywane, a mieszanina DiBP jest oczyszczana (destylacja próżniowa, węgiel aktywowany). Przy zastosowaniu obecnych procesów produkcyjnych można osiągnąć czystość DiBP równą 99% lub większą. Pozostałą część może stanowić maksymalnie 0,1% wody (PubChem 2021).

Ftalan diizobutyłu jest stosowany przede wszystkim w przemyśle tekstylnym i skórzanym, w przemyśle elektrycznym, w budownictwie, w produktach użytku domowego (zasłony prysznicowe, opakowania produktów żywnościowych, odświeżacze powietrza), w produktach do czyszczenia i pielęgnacji samochodów (szampony, pasty do polerowania, woski, produkty do pielęgnacji podwozia, smary do hamulców), a także jako dodatek zmiękczający do polimerów, plastelin, kitów, środek wiążący do farb, powłok i klejów, w tonerach, tuszach drukarskich, tuszach do tatuaży itp. (ECHA 2021; EPA 2020; PubChem 2021).

#### **Narażenie zawodowe**

Najbardziej narażone na ftalan diizobutyłu grupy zawodowe to pracownicy pracujący w przemyśle przy jego produkcji, wykorzystaniu, formulacji, czyszczeniu, przepakowywaniu oraz czynnościach związanych z gospodarką odpadami zawierającymi DiBP (ścieki przemysłowe, odpady stałe), (EPA 2020). Na DiBP narażeni są również pracownicy magazynów dokonujący rozładunku i przenoszenia pojemników oraz zbiorników zawierających DiBP, a także pracownicy kontroli jakości w czasie poboru próbek chemikaliów, preparatów lub produktów, w których składzie znajduje się ftalan diizobutyłu (EPA 2020). Narażenie na DiBP następuje także w trakcie czyszczenia i konserwacji sprzętu elektrycznego i elektronicznego (WEEE – zużyty sprzęt elektryczny i elektroniczny).

Ftalan diizobutyłu w temperaturze pokojowej jest cieczą, która charakteryzuje się prężnością pary 0,01 Pa w temperaturze 20 °C (co odpowiada stężeniu pary nasyconej 1,14 mg/m<sup>3</sup>), a w temperaturze 25 °C wykazuje prężność pary 4,76 mmHg (co odpowiada stężeniu pary nasyconej 0,07 mg/m<sup>3</sup>), co oznacza, że wyższych stężeń par DiBP można się spodziewać przy procesach przebiegających w podwyższonej temperaturze. W temperaturze pokojowej pracownicy narażeni są na DiBP

drogą inhalacyjną (również na aerozole i dymy, np. w trakcie procesów przebiegających z użyciem produktów do nakładania farb w postaci sprayu oraz kiedy DiBP będzie w formie stałej np. w postaci żywic) i drogą dermalną (EPA 2020).

#### **Legislacja**

Na mocy rozporządzenia Komisji (UE) nr 2018/2005 z 17 grudnia 2018 r. ftalany nie mogą być:

- stosowane jako substancje lub w mieszaninach w stężeniu – pojedynczo lub w dowolnej kombinacji ftalanów (ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP), numer CAS: 117-81-7; ftalan dibutyłu (DBP), numer CAS: 84-74-2; ftalan benzylu butyłu (BBP), numer CAS: 85-68-7; ftalan diizobutyłu (DiBP), numer CAS: 84-69-5) – równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów w zabawkach i artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci;
- wprowadzane do obrotu w zabawkach lub artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci w stężeniu – pojedynczo lub w dowolnej kombinacji trzech pierwszych ww. ftalanów – równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów;
- wprowadzane do obrotu po 7 lipca 2020 r. w wyrobach w stężeniu – pojedynczo lub w dowolnej kombinacji ww. ftalanów – równym lub większym niż 0,1% w stosunku do masy materiału z dodatkiem plastyfikatorów w danym wyrobie.

Ftalan diizobutyłu wraz z 3 innymi ftalanami (DEHP, BBP, DBP) podlega ograniczeniom na mocy dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/65/UE z dnia 8 czerwca 2011 r. w sprawie ograniczenia stosowania niektórych niebezpiecznych substancji w sprzęcie elektrycznym i elektronicznym. Zmiana ta wymaga, aby wszystkie produkty z kategorii EEE (sprzęt elektryczny i elektroniczny) miały w swoim składzie powyższe ftalany w maksymalnym stężeniu 0,1%. Wymagania dyrektywy weszły w życie 22 lipca 2021 r.

W 2012 r. na mocy sprostowania do rozporządzenia Komisji (UE) nr 125/2012 z dnia 14 lutego 2012 r. zmieniającego załącznik XIV do rozporządzenia REACH (Dz. Urz. L 41 z 15.02.2012) DiBP został umieszczony w załączniku XIV do

rozporządzenia REACH, czyli w wykazie substancji podlegających procedurze udzielania zezwoleń. Oznacza to, że od 21 lutego 2015 r. DiBP nie może być stosowany, chyba że osoba wprowadzająca go do obrotu uzyska zezwolenie na określone zastosowanie w UE.

Ftalan diizobutyłu został umieszczony na liście kandydackiej substancji wzbudzających szczególnie duże obawy (SVHC) ze względu na właściwości zaburzające gospodarkę hormonalną (ED), (ECHA 2017).

Ftalan diizobutyłu jako substancja zaklasyfikowana pod względem zagrożeń dla zdrowia podlega również pod dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2018/851 z dnia 30 maja 2018 r. w sprawie odpadów. Zgodnie z tą dyrektywą ECHA utworzyła nową bazę danych zawierającą informacje o substancjach SVHC w wyrobach lub produktach – tak zwaną bazę SCIP (*Substances of Concern In articles as such or in complex objects (Products)*). Informacje do nowej bazy są przekazywane przez dostawców wyrobów od 5 stycznia 2021 r.

Ftalan diizobutyłu znajduje się również w wykazie substancji zakazanych w produktach kosmetycznych na mocy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczącego produktów kosmetycznych (Dz. Urz. L 342 z 22.12.2009).

Według danych Europejskiej Agencji Chemicznych w latach 2013-2020 ftalan diizobutyłu został

zarejestrowany przez 8 producentów/importerów z obszaru Wspólnoty Europejskiej: z Włoch (0 ÷ 10 t/rok), Niemiec (0 ÷ 10 t/rok; do zastosowań pośrednich), Czech (do zastosowań pośrednich), Szwecji (do zastosowań pośrednich) i Hiszpanii (do zastosowań pośrednich) oraz jeszcze jednego aktywnego podmiotu o niejawnym danych (0 ÷ 10 t/rok), (ECHA 2020).

W Polsce głównym producentem plastyfikatorów od lat 50. XX wieku były Zakłady Azotowe w Kędzierzynie (obecnie Grupa Azoty ZAK SA). Po tym, jak wprowadzono narzucone rozporządzeniem REACH ograniczenia na 4 do tej pory najważniejsze ftalany, Grupa Azoty ZAK SA wprowadziła na rynek nowy, nieftalanowy plastyfikator i uruchomiła dla niego nową linię o zdolności produkcyjnej 50 000 t/rok (Grupa Azoty 2015). Obecnie brak danych o produkcji DiBP w Polsce.

Ze względu na brak danych dotyczących narażenia nie jest możliwe zestawienie danych dotyczących zatrudnienia pracowników pracujących w narażeniu na ftalan diizobutyłu w zależności od stężenia w latach 2019-2020.

W wykazie Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi nie odnotowano żadnego przypadku choroby zawodowej u pracowników pracujących w narażeniu na ftalan diizobutyłu w latach 2012-2020.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o toksycznym działaniu samego ftalanu diizobutyłu (DiBP) na ludzi.

W dostępnej literaturze brak jest również informacji o działaniu drażniącym i uczulającym DiBP na ludzi. Testy skórne na ochotnikach z użyciem plastrów nasączonych pochodnymi ftalanów dialkylowych, których celem było podrażnienie skóry, dały wynik ujemny.

### Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie oraz toksykologicznych bazach komputerowych nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych dotyczących skutków zdrowotnych narażenia na sam ftalan diizobutyłu.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Mediany dawek śmiertelnych ftalanu diizobutyłu (DiBP) wyznaczone w badaniach doświad-

czalnych na szczurach, myszach, królikach i kawiach domowych (świnkach morskich) po podaniu związku dożołądkowo, na skórę, inhalacyjnie oraz dootrzewnowo wskazują, że DiBP jest

substancją o stosunkowo małej toksyczności ostrej (tab. 2). Wartości  $LD_{50}$  po podaniu dożołądkowym wynosiły 10 392 ÷ 60 320 mg/kg mc. (szczur), 10 000 ÷ 39 520 mg/kg mc. (mysz) oraz 3200 ÷ 6400 mg/kg mc. (królik). Po aplikacji DiBP na skórę kawii domowej wartość  $LD_{50}$  wynosiła 10 000 mg/kg mc. W wyniku narażenia drogą dootrzewnową wartości  $LD_{50}$  wynosiły dla szczurów 1600 ÷ 3749 mg/kg mc. oraz dla myszy 3990 ÷ 12 800 mg/kg mc.

W badaniu przeprowadzonym w 1959 r. na samicach i samcach szczurów szczepu Sprague-Dawley (3 samce, 13 samic) ftalan diizobutyłu podawano dożołądkowo w dawkach: 207,8; 1662,7; 3325,4; 6650,9; 8313,6 i 10 392 mg/kg mc. Mediana dawki śmiertelnej ( $LD_{50}$ ) wynosiła 10 392 mg/kg mc. Zaobserwowane skutki ostrego zatrucia u zwierząt to: duszność, apatia, biegunka. Badanie histopatologiczne wykazało tłuszczowe zwyrodnienie wątroby. U kilku zwierząt (brak szczegółowych danych) po 4 ÷ 6 dniach od narażenia stwierdzono zły stan futra (ECHA 2021).

Królikom (4 samce, 2 samice) podawano dożołądkowo DiBP w oleju z oliwek w dawkach: 831,4; 1662,7; 3325,4 i 6650,9 mg/kg mc. Wartości  $LD_{50}$  wyznaczono w zakresie dawek 3200 ÷ 6400 mg/kg mc. Po zastosowaniu niskich dawek DiBP (800 ÷ 1600 mg/kg mc.) u zwierząt obserwowano zmniejszenie spożywanej paszy (czas obserwacji: 7 dni od narażenia). Przy wyższej dawce ftalanu diizobutyłu (3200 mg/kg mc.) u zwierząt, które przeżyły, stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała (czas obserwacji: 16 dni od narażenia). W najwyższej dawce DiBP (6400 mg/kg mc.) u zwierząt obserwowano zmniejszenie spożywanej paszy oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała (czas obserwacji: 28 dni od narażenia). W obrazie histopatologicznym stwierdzono uszkodzenia w komórkach wątroby (ECHA 2021). W raporcie z 1959 r. opisano eksperyment, w którym szczurom (szczep i płeć nieznane; 11 grup po 2 ÷ 6 zwierząt) podawano DiBP przez zgłębnik w zakresie dawek 8000 ÷ 32 000 mg/kg mc., a śmiertelność wśród zwierząt obserwowano przez 14 dni od narażenia.

**Tabela 2.** Wartości median dawek ( $LD_{50}$ ) i stężeń ( $LC_{50}$ ) śmiertelnych ftalanu diizobutyłu (DiBP) dla zwierząt laboratoryjnych  
**Table 2.** Medians of lethal dose ( $LD_{50}$ ) and concentration ( $LC_{50}$ ) values of diisobutyl phthalate (DiBP) for laboratory animals

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Wartość $LD_{50}$ / $LC_{50}$	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	$LD_{50}$ 60 320 mg/kg mc.	Hodge 1954
Szczur	dożołądkowa	$LD_{50}$ 16 000 ÷ 28 000 mg/kg mc.	Eastman Kodak Company 1978; ECHA 2021 (raport z 1959)
Szczur	dożołądkowa	$LD_{50}$ 15 000 mg/kg mc.	Chempur 2017; Sax's dangerous properties... 2004
Szczur Sprague-Dawley, ♀, ♂	dożołądkowa	$LD_{50}$ 10 392 mg/kg mc.	ECHA 2021 (raport z 1959); SigmaAldrich 2020
Szczur Sprague-Dawley, ♀, ♂	inhalacyjna	$LC_{50}$ (8 h) >0,03 mg/l (>30 mg/m <sup>3</sup> )	ECHA 2021 (raport z 1959)
Szczur	dootrzewnowa	$LD_{50}$ 3749 mg/kg mc.	Sax's dangerous properties... 2004
Szczur	dootrzewnowa	$LD_{50}$ >1600 mg/kg mc.	Eastman Kodak Company 1978
Mysz	dożołądkowa	$LD_{50}$ 39 520 mg/kg mc.	Hodge 1954
Mysz	dożołądkowa	$LD_{50}$ 12 800 mg/kg mc.	Eastman Kodak Company 1978
Mysz	dożołądkowa	$LD_{50}$ 10 000 mg/kg mc.	Chempur 2017; Sax's dangerous properties... 2004
Mysz	dootrzewnowa	$LD_{50}$ 6400 ÷ 12 800 mg/kg mc.	Eastman Kodak Company 1978
Mysz Swiss Webster	dootrzewnowa	$LD_{50}$ 4000 mg/kg mc.	ECHA 2021 (raport z 1966)
Mysz ICR, ♂	dootrzewnowa	$LD_{50}$ 3990 mg/kg mc.	Chempur 2017; ECHA 2021 (raport z 1975); Lawrence 1975; Sax's dangerous properties... 2004
Kawia domowa (świnka morska)	dermalna	$LD_{50}$ 10 000 mg/kg mc.	Sax's dangerous properties... 2004
Królik, ♀, ♂	dożołądkowa	$LD_{50}$ 3200 ÷ 6400 mg/kg mc.	ECHA 2021 (raport z 1959)

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

Wyznaczono mediany dawek letalnych LD<sub>50</sub> w zakresie 16 000 ÷ 28 000 mg/kg mc.

Szczury Sprague-Dawley były narażane drogą inhalacyjną (całe ciało) na ftalan diizobutyli o stężeniu >0,03 mg/l (>30 mg/m<sup>3</sup>) przez 8 h. Żadne ze zwierząt nie padło w trakcie badania ani po nim. U 2/6 szczurów obserwowano zapalenie płuc (ECHA 2021, raport z 1959).

### Toksyczność krótkoterminowa

W dostępnym piśmiennictwie w 6 pracach opisano wyniki badań dotyczących toksyczności krótkoterminowej ftalanu diizobutyli (DiBP) i jego metabolitu ftalanu monoizobutyli (MiBP) u zwierząt laboratoryjnych w wyniku narażenia dożołądkowego (tab. 3). Brak jest danych dotyczących narażenia drogą inhalacyjną lub dermalną.

U szczurów szczepu F344, które otrzymywały DiBP drogą dożołądkową przez 14 dni, obserwowano zmniejszenie stężenia triglicerydów w surowicy oraz torbiele w wątrobie u 1/5 szczurów w grupie zwierząt otrzymujących DiBP w dawce 100 mg/kg mc./dzień (HSDB 2021). DiBP w dawce 1500 mg/kg mc./dzień podawany przez zgłębnik przez 7 dni spowodował istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cynku w wątrobie i jądrach oraz zahamowanie procesu spermatogenezy (Oishi, Hiraga 1980a). Zwiększenie dawki o kolejne 500 mg i narażenie przez 14 dni spowodowały zwiększenie masy wątroby przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia cholesterolu i triglicerydów oraz zwiększeniu stężenia albuminy w surowicy (HSDB 2021).

Oishi i Hiraga (1980b) narażali myszy drogą pokarmową na DiBP w dawce 2000 mg/kg mc./dzień przez 7 dni, co doprowadziło do zwiększenia

masy wątroby. Ze względu na skutki toksyczne działania DiBP na jądra (opisane szerzej w podrozdziale „Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość”) za wartość LOAEL przyjęto dawkę równą 2000 mg/kg mc.

Zbadano również wpływ MiBP na szczury i myszy (Foster i in. 1981; Oishi, Hiraga 1980c; 1980d). U myszy karmionych paszą zawierającą MiBP w dawce 2000 mg/kg mc./dzień obserwowano zwiększenie względnej masy jąder związane ze zmniejszeniem masy ciała (Oishi, Hiraga 1980d). Ponadto u szczurów karmionych paszą zawierającą MiBP w dawce 2000 mg/kg mc./dzień stwierdzono zmniejszenie masy ciała oraz jąder. Stężenia cynku i testosteronu w jądrach oraz stężenie testosteronu w surowicy również uległy zmniejszeniu. Foster i in. (1981) stwierdzili, że MiBP podawany w dawce 800 mg/kg mc./dzień przez 7 dni doprowadził do atrofii jąder i zmiany metabolizmu cynku.

### Działanie drażniące na skórę

Ftalan diizobutyli nie wykazywał działania drażniącego na skórę królika (wskaźnik podrażnienia: 0,25/8; zaczerwienienie  $x = 0,11$ , obrzęk  $x = 0$ ), (HSDB 2021). Brak danych dotyczących szczepu i liczebności badanych zwierząt, a także grupy kontrolnej.

### Działanie drażniące na oczy

Ftalan diizobutyli nie wykazywał działania drażniącego na oczy królików (brak danych dotyczących szczepu oraz liczebności zwierząt), (wskaźnik podrażnienia: 1/10, rogówka  $x = 0$ , tęczówka  $x = 0$ ), (HSDB 2021).

**Tabela 3.** Toksyczność krótkoterminowa ftalanu diizobutyli (DiBP) i jego metabolitu ftalanu monoizobutyli (MiBP) u zwierząt laboratoryjnych

**Table 3.** Subacute toxicity of diisobutyl phthalate (DiBP) and its metabolite monoisobutyl phthalate (MiBP) in laboratory animals

Warunki doświadczenia	Wartości LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
DiBP			
Szczury			
Szczury Wistar (10 ♂ w wieku 5 tygodni), droga pokarmowa (w paszy), przez 7 dni, dawka: 0, 1500 mg/kg mc./dzień	LOAEL 1500 mg/kg mc.	1500 mg/kg mc./dzień: - istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cynku w jądrach i wątrobie - zwiększenie stężenia testosteronu w jądrach – brak zmian w surowicy - zmniejszenie wielkości jąder - zahamowanie procesu spermatogenezy - złuszczenie spermatocytów	Oishi, Hiraga 1980a



cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Warunki doświadczenia	Wartości LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury F344 (5 szczurów na grupę – brak dokładniejszych danych), droga dożołądkowa via zgłębnik, przez 14 dni, dawki: 0, 50, 100, 200, 2000 mg/kg mc./dzień	LOAEL 100 mg/kg mc.	≥100 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie stężenia triglicerydów w surowicy - torbiele na wątrobie (1/5 zwierząt) - analiza histopatologiczna: brak zmian w przyroście masy ciała, organów wewnętrznych, parametrów hematologicznych 2000 mg/kg mc./dzień: - zwiększenie względnej i całkowitej masy wątroby - zwiększenie stężenia albuminy w surowicy - zmniejszenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy	HSDB 2021
Myszy			
Myszy ICR (10 ♂), droga pokarmowa (w paszy), przez 7 dni, dawka: 0, 2000 mg/kg mc./dzień	LOAEL 2000 mg/kg mc.	2000 mg/kg mc./dzień: - istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cynku w jądrach - istotne statystycznie zwiększenie względnych mas jąder i wątroby - brak zmiany w całkowitej masie jąder - brak zmian w stężeniu testosteronu w jądrach	<i>Oishi, Hiraga</i> 1980b
METABOLIT (MiBP)			
Szczury			
Szczury Wistar (10 ♂ w wieku 5 tygodni), droga pokarmowa (w paszy), przez 7 dni, dawka: 0, 2300 mg/kg mc./dzień		2300 mg/kg mc./dzień: - zmniejszone spożycie paszy - zmniejszenie przyrostu masy ciała (o 69% w porównaniu do grupy kontrolnej) - istotne statystycznie zmniejszenie względnej i całkowitej masy jąder (o 60% w porównaniu do grupy kontrolnej) - istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cynku w jądrach i wątrobie o odpowiednio 60 i 90% w porównaniu do grupy kontrolnej - istotne statystycznie zwiększenie stężenia testosteronu w jądrach i osoczu o odpowiednio 260 i 160%	<i>Oishi, Hiraga</i> 1980c
Szczury Sprague-Dawley (6 ♂), droga dożołądkowa via zgłębnik (MiBP rozpuszczony w wodnym roztworze soli amonowej o pH 6.0), przez 6 dni, dawka: 0, 800 mg/kg mc./dzień		800 mg/kg mc./dzień: - istotne statystycznie zmniejszenie względnej i całkowitej masy jąder (o 73%) - zmniejszenie masy pęcherzyków nasiennych (nieistotne statystycznie) - atrofia jąder w większości kanalików nasiennych; zmniejszenie liczby spermatocytów, spermatogonii - zmiana metabolizmu cynku – zwiększenie wydalania cynku z moczem przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia <sup>65</sup> Zn w jądrach i podwyższonym stężeniu <sup>65</sup> Zn w nerkach - brak zmian w prostatie i pęcherzykach nasiennych	<i>Foster</i> i in. 1981
Myszy			
Myszy ICR (10 ♂ w wieku 5 tygodni), droga pokarmowa (w paszy), przez 7 dni, dawka: 0, 2000 mg/kg mc./dzień		2000 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie przyrostu masy ciała (masa całkowita nie różniła się od masy całkowitej w grupie kontrolnej) - zwiększenie względnej masy wątroby i jąder - zmniejszenie średniego stężenia cynku w jądrach w porównaniu do grupy kontrolnej - zmniejszenie stężenia testosteronu w jądrach	<i>Oishi, Hiraga</i> 1980d

Objaśnienia:

♂ – samiec.

♀ – samica.

## Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie skutki podprzewlekłego i przewlekłego działania toksycznego ftalanu diizobutyli zostały ocenione w wyniku narażenia zwierząt drogą dożołądkową oraz z paszą (tab. 4). Najmniejszą dawką, przy której

obserwowano skutki szkodliwego działania DiBP (zmniejszenie liczby dojrzałych plemników), była dawka 2,6 mg/kg mc./dzień. Do najczęściej obserwowanych niekorzystnych skutków działania DiBP zaliczono opóźnienie procesu wzrostu i zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie masy wątroby oraz zmniejszenie masy jąder.

**Tabela 4.** Toksyczność podprzewlekła i przewlekła ftalanu diizobutyli (DiBP) u zwierząt laboratoryjnych

**Table 4.** Sub-chronic and chronic toxicity of diisobutyl phthalate (DiBP) in laboratory animals

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury			
Szczury (5 szczurów/płeć/grupę), droga pokarmowa (w paszy), 4 miesiące, dawki: 0, 70, 700, 3500 mg/kg mc./dzień	NOAEL 70 mg/kg mc./dzień  LOAEL 3500 mg/kg mc./dzień	≥700 mg/kg mc./dzień: - opóźnienie procesu wzrostu  3500 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie przyrostu masy ciała - zmniejszenie liczby erytrocytów u ♂ - zmniejszenie stężenia hemoglobiny u obu płci - zmniejszenie względnej i całkowitej masy jąder - zwiększenie względnej i całkowitej masy wątroby u obu płci	Hodge 1954
Szczury (5 szczurów/płeć/grupę), droga pokarmowa (w paszy), 133 dni, dawki: 0, 100, 1000, 5000 mg/kg mc./dzień		5000 mg/kg mc./dzień: - opóźnienie procesu wzrostu u obu płci - zmniejszenie liczby erytrocytów - zmniejszenie stężenia hemoglobiny - zmniejszenie względnej i całkowitej masy jąder - zwiększenie względnej i całkowitej masy wątroby u ♀	HSDB 2021
Koty			
Koty (brak danych dot. rasy i liczebności badanej grupy), droga dożołądkowa via zgłębnik, DiBP w oleju z oliwek, całkowita liczba narażeń: 60 przez 3 miesiące, dawka: 2080 mg/kg, brak danych dot. grupy kontrolnej		2080 mg/kg mc.: - zmniejszenie spożycia paszy - biegunka - wymioty - zmniejszenie przyrostu masy ciała	HSDB 2021
Psy			
Psy (1 ♀, 1 ♂), droga pokarmowa (w paszy), 2 miesiące, dawki: ♂ – 1 mg/kg mc./dzień; ♀ – 16 mg/kg mc./dzień		1 mg/kg mc./dzień: ♂: zwiększenie przyrostu masy ciała (1 funt = 0,45 kg)  16 mg/kg mc./dzień: ♀: zmniejszenie przyrostu masy ciała (0,5 funta ≈ 0,22 kg)	Hodge 1954
Psy (1 ♀, 1 ♂), droga pokarmowa, 2 miesiące, dawki: ♂ – 2,6 mg/kg mc./dzień, ♀ – 51,9 mg/kg mc./dzień, brak danych dot. grupy kontrolnej		2,6 mg/kg mc./dzień: ♂: zmniejszenie liczby dojrzałych plemników w jądrach  51,9 mg/kg mc./dzień: ♀: zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie względnej masy wątroby	Hodge 1954

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

Psy (rasa nieznana, 1 samiec i 1 samica) otrzymywały w paszy DiBP w dawkach: 1 mg/kg mc./dzień (samiec) i 16 mg/kg mc./dzień (samica) przez 2 miesiące (Hodge 1954). U zwierząt obserwowano nieistotne statystycznie zmiany w przyroście masy ciała. Poza tym psy nie wykazywały oznak choroby i nie obserwowano zmian w spożyciu pokarmu. W kolejnym badaniu (Hodge 1954) psy nieznaney rasy (1 samiec, 1 samica) otrzymywały większe dawki DiBP (odpowiednio: 2,6 oraz 51,9 mg/kg mc./dzień) w pokarmie przez 2 miesiące. U samca obserwowano zmniejszoną liczbę dojrzałych plemników w jądrach, a u samicy zmniejszenie przyrostu masy ciała w ostatnich 3 tygodniach badania oraz zwiększenie masy wątroby. Nie obserwowano zmian histopatologicznych. W wynikach badań moczu i krwi (parametry hematologiczne) nie obserwowano zmian.

W 3-miesięcznym badaniu przeprowadzonym na kotach (brak szczegółowych danych dotyczących liczebności zwierząt w grupach), którym DiBP podawano przez zgłębnik w oleju z oliwek w dawce 2080 mg/kg mc., u zwierząt obserwowano objawy ze strony układu pokarmowego. Ponadto zwierzęta były osłabione z powodu zmniejszonego spożycia paszy, a tym samym doszło do zmniejszenia przyrostu masy ciała. Wszystkie zwierzęta przeżyły badanie, a w wynikach badań krwi, moczu i parametrów wątrobowych nie stwierdzono zmian (HSDB 2021).

Szczury nieznanego szczepu (5 zwierząt na grupę, na płęć) otrzymywały z paszą DiBP

w dawkach: 0, 70, 700 i 3500 mg/kg mc./dzień przez 4 miesiące (Hodge 1954). DiBP w dawce 700 mg/kg mc./dzień spowodował opóźnienie procesu wzrostu. Jednakże istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała u zwierząt obu płci (43% u samców; 13% u samic) stwierdzono przy największej dawce – 3500 mg/kg mc./dzień. W badaniach krwi stwierdzono zmniejszenie liczby erytrocytów oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny u obu płci. Obserwowano również istotne statystycznie zwiększenie masy wątroby (względnej i całkowitej) u obu płci oraz zmniejszenie masy jąder (względnej i całkowitej) u samców. W analizie histopatologicznej nie stwierdzono zmian. Nie wyznaczono wartości NOAEL i LOAEL, jednak wyniki tego badania stanowiły podstawę szacowań wielkości dopuszczalnych w raportach zbiorczych oraz w opinii ekspertów RAC. Dlatego dawkę 70 mg/mg mc. przyjęto za wartość NOAEL (działanie hepatotoksyczne, reprotoksyczne), a dawkę 3500 mg/kg mc. za wartość LOAEL (działanie układowe, działanie reprotoksyczne).

U szczurów nieznanego szczepu, które otrzymywały DiBP w paszy w dawkach: 0, 100, 1000, 5000 mg/kg mc./dzień przez 133 dni, pierwsze szkodliwe skutki działania toksycznego DiBP obserwowano przy największej dawce (opóźnienie procesu wzrostu, istotne statystycznie zmniejszenie masy jąder oraz zwiększenie masy wątroby). Stwierdzono również zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi. Skutek ten zaobserwowano przy mniejszej dawce – 3500 mg/kg mc. (Hodge 1954).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

Ftalan diizobutyli (DiBP) indukował uszkodzenia DNA (pęknięcia pojedynczych nici) w teście kometyowym w warunkach *in vitro*. Nie wykazywał działania mutagennego w testach mutacji bakteryjnych. W dostępnej literaturze nie znaleziono wyników badań aberracji chromosomowych *in vitro*, komórek ssaków *in vitro*, a także genotoksyczności *in vivo*. Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego DiBP przedstawiono w tabeli 5.

Zgodnie z tabelą 3 załącznika VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006, DiBP nie jest zaklasyfikowany do substancji mutagennych.

Ftalan diizobutyli nie wykazywał działania mutagennego w badaniu oporności na azaguaninę z aktywacją metaboliczną S9 oraz bez aktywacji metabolicznej na szczepie *Salmonella* Typhimurium TA100 (Seed 1982). Wynik ujemny uzyskano również, badając mutacje powrotne z aktywacją metaboliczną S9 (NTP 1982). Zeiger i in. (1982; 1985) w badaniach na 4 szczepach *S. Typhimurium* otrzymali ujemne wyniki.

Kleinsasser i in. (2000a) w teście kometowym uzyskali pojedyncze pęknięcia nici DNA w komórkach błony śluzowej gardła ( $n = 40$ ) i dolnych małżowin nosowych ( $n = 30$ ), pobranych podczas

zabiegów operacyjnych od dorosłych pacjentów. Za kontrolę służył dimetylosulfotlenek (DMSO). W kolejnej pracy Kleinsasser i in. (2000b) wykazali, że DiBP indukował pęknięcia DNA zarówno w limfocytach, jak i komórkach śluzówki jamy ustnej i gardła lub krtani pobranych od 60 pacjentów z rakiem głowy i szyi. Kleinsasser i in. (2001) otrzymali dodatni wynik (pęknięcia nici DNA komórek nabłonkowych oraz limfocytów) w teście kometowym na komórkach pobranych z gardła w trakcie zabiegów operacyjnych od zdrowych pacjentów oraz pacjentów chorych na raka płaskonabłonkowego ( $n = 132$ ).

**Tabela 5.** Działanie genotoksyczne ftalanu diizobutyli (DiBP) w badaniach w warunkach in vitro

**Table 5.** Genotoxicity of diisobutyl phthalate (DiBP) in in vitro studies

Rodzaj testu	Rodzaj komórek	Dawka	Wynik		Piśmiennictwo
			z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Testy w warunkach in vitro (bakterie)					
Test oporności na 8-azaguaninę	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	bd.	–	–	Seed 1982
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium	bd.	–	–	NTP 1982
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	10 ÷ 10 000 µg/ płytkę	–	–	Zeiger i in. 1982
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537	10 000 µg/płytkę	–	–	Zeiger i in. 1985
		5000 µg/płytkę	–	–	
2500 µg/płytkę		–	–		
1250 µg/płytkę		–	–		
	625 µg/płytkę	–	–		
Testy w warunkach in vitro (komórki ssaków)					
Test kometowy	ludzkie komórki z błony śluzowej gardła i dolnych małżowin nosowych	354 µmol/ml	nb.	+	Kleinsasser i in. 2000a
	ludzkie limfocyty obwodowe	354 µmol/ml	nb.	+	Kleinsasser i in. 2000b
	ludzkie komórki z błony śluzowej gardła, krtani, dolnych małżowin nosowych	354 µmol/ml	nb.	+	Kleinsasser i in. 2000b
	komórki nabłonkowe górnego odcinka przewodu pokarmowego	354 µmol/ml	nb.	+	Kleinsasser i in. 2001

Objaśnienia:

– – wynik ujemny.

+ – wynik dodatni.

+/- – wynik słabo dodatni.

? – wynik niejednoznaczny.

bd. – brak danych.

nb. – nie badano.

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o rakotwórczym działaniu ftalanu diizobutyłu u ludzi.

### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o rakotwórczym działaniu ftalanu diizobutyłu na zwierzęta laboratoryjne.

## Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ftalan diizobutyłu (DiBP) jest zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii zagrożenia 1B, z przypisanym zwrotem określającym rodzaj zagrożenia H360Df („Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki. Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność”).

### Wpływ na rozrodczość – zwierzęta laboratoryjne

Myszom i szczurom w wieku 3 tygodni podawano DiBP drogą dożołądkową, a najmniejsza dawka jednorazowa wynosiła 100 mg/kg mc. U zwierząt nie stwierdzono istotnych zmian reprotoksycznych (Zhu i in. 2010). DiBP w dawce 450 mg/kg mc. u myszy w wieku 6 ÷ 8 tygodni spowodował zwiększenie przyrostu masy ciała, liczne zmiany wskazujące na działanie reprotoksyczne związku oraz metylację DNA (zwiększenie stężenia 5mC), (Pan i in. 2017). Zastosowanie jednorazowej dawki DiBP 500 mg/kg mc. u 3-tygodniowych szczurów skutkowało apoptozą komórek spermatogennych (Zhu i in. 2010). Dawka 500 mg/kg mc. została przyjęta za wartość LOAEL. Za wartość NOAEL uznano dawkę równą 300 mg/kg mc. (Zhu i in. 2010). U myszy wyznaczono wartość NOAEL 800 mg/kg mc. (Zhu i in. 2010).

DiBP w dawce 1000 mg/kg mc., po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym, spowodował istotne statystycznie zmniejszenie masy jąder (Zhu i in. 2010).

Dawka 1500 mg/kg mc. podawana szczurom wywołała liczne skutki działania reprotoksycznego, w tym zatrzymanie procesu spermatogenezy oraz złuszczenie martwiczo zmienionych spermatocytów do światła kanalików nasiennych (Oishi, Hiraga 1980a).

U samic szczurów otrzymujących DiBP w dawce 250 mg/kg mc. obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała w 2. dniu badania. Według autorów mechanizm działania DiBP wskazuje na potencjał anti-estrogenny, ponieważ nie doszło do przedwczesnego otwarcia pochwy u samic (Sedha i in. 2015)

### Działanie embriotoksyczne i teratogenne – narażenie prenatalne zwierząt laboratoryjnych

Najwięcej badań oceniających toksyczność ftalanu diizobutyłu przeprowadzono na ciężarnych zwierzętach laboratoryjnych (13 badań). Po podaniu DiBP dożołądkowo i z paszą doświadczenia przeprowadzono na szczurach (11 badań drogą dożołądkową) i myszach (1 badanie paszowe), a po podaniu dootrzewnowym – na szczurach (1 badanie). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o embriotoksycznym, teratogennym ani toksycznym na rozrodczość działaniu DiBP w wyniku narażenia drogą inhalacyjną oraz dermalną.

Najmniejsze dawki DiBP, jakie zastosowano w ocenie toksyczności prenatalnej, wynosiły 100 ÷ 125 mg/kg mc./dzień i były podawane między 14. ÷ 18. oraz 12. ÷ 21. dniem ciąży. U zwierząt obserwowano zmniejszenie ekspresji białek, enzymów i kwasu rybonukleinowego oraz skutki reprotoksyczne i na tej podstawie wyznaczono odpowiednio: NOAEL 125 mg/kg mc./dzień (toksyczność rozwojowa), (Saillenfait i in. 2008) oraz ED<sub>50</sub>: 171 i 191 mg/kg mc./dzień (Hannas i in. 2011). Przy dawce 200 mg/kg mc./dzień u matek szczurów (14. ÷ 18. dzień ciąży) zanotowano zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz mniejszą żywotność płodów (ED<sub>50</sub> 288,2 mg/kg mc./dzień), (Furr i in. 2014). U szczurów narażanych na DiBP w dawce 250 mg/kg mc./dzień między 12. ÷ 21. oraz 13. ÷ 19. dniem ciąży obserwowano zmiany wskazujące na działanie embriotoksyczne i teratogenne związku (Saillenfait i in. 2008; 2017). Przy narażeniu zwierząt na wszystkie dawki (125, 250, 500 i 625 mg/kg mc./dzień) stwierdzono zależne od dawki uszkodzenie kanalików nasiennych skutkujące azoospermią i oligospermią (Saillenfait i in. 2008). Dawkę 250 mg/kg mc./dzień uznano za wartość LOAEL dla toksyczności rozwojowej (tab. 7).

Narażenie ciężarnych samic szczurów między 8. a 18. oraz 14. a 18. dniem ciąży na DiBP w dawce 300 mg/kg mc./dzień skutkowało istotnym zmniejszeniem produkcji testosteronu

w jądrach płodów u samców (Hannas i in. 2011; 2012; Howdeshell i in. 2008) oraz zmianami w ekspresji genów i białek, które pojawiły się przy niższej dawce, ale w mniejszym zakresie (100 mg/kg mc./dzień), (Hannas i in. 2011). Za wartość NOAEL uznano dawkę 100 mg/kg mc./dzień, za LOAEL 300 mg/kg mc./dzień, a ED<sub>50</sub> 373,8 mg/kg mc./dzień (tab. 7).

Ciężarnym samicom szczurów podawano ftalan diizobutyłu w iniekcji dootrzewnowej w 3. dniu ciąży (Singh i in. 1972). Stosowane dawki w zakresie 390 ÷ 1300 mg/kg mc. spowodowały wyraźne skutki embriotoksyczne i teratogenne: resorpcja płodów i częstotliwość wad wrodzonych zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawki. Za wartość LOAEL przyjęto dawkę równą 390 mg/kg mc./dzień.

Narażenie ciężarnych samic myszy na DiBP w dawce 450 mg/kg mc./dzień w paszy od momentu zapłodnienia do 21. dnia życia pokolenia F1 wywołało skutki działania embriotoksycznego oraz teratogenne (Wang i in. 2017). U 3-tygodniowych samców pokolenia F1 obserwowano również skutki działania hepatotoksycznego związku.

W dawce 500 mg/kg mc./dzień podanej ciężarnym samicom szczura drogą dożołądkową między 6. a 20. oraz 8. a 18. dniem ciąży obserwowano nie tylko działanie toksyczne u płodów (Saillenfait i in. 2006; 2008), ale również u matek (Saillenfait i in. 2006). Po raz pierwszy pojawiły się skutki związane z wnetrostwem oraz spodziewaniem.

Zwiększenie dawki ftalanu diizobutyłu o 100 mg/kg mc. (600 mg/kg mc./dzień) i narażanie ciężarnych samic szczurów 7. ÷ 19./21. oraz 8. ÷ 18. dnia ciąży wywołało działanie toksyczne na płód (m.in. teratogenne u obu płci), (Boberg

i in. 2008; Borch i in. 2006). Zwiększyła się również śmiertelność pokolenia F1 (Howdeshell i in. 2008). Dawka ta nie wywołała zmian w przyroście masy ciała samic i została uznana za wartość LOAEL.

Narażenie ciężarnych samic na ftalan diizobutyłu w dawce 750 mg/kg mc. drogą dożołądkową 6. ÷ 20. dnia ciąży wiązało się z resorpcją płodów i zwiększeniem częstotliwości występowania wad wrodzonych, która zwiększała się wraz ze zwiększaniem dawki (Saillenfait i in. 2005; 2006). W przypadku narażenia dożołądkowego i dłuższego narażenia ten skutek wystąpił wcześniej niż w przypadku narażenia drogą dootrzewnową (Singh i in. 1972). Należy jednak zwrócić uwagę, że przy narażeniu na DiBP w dawce 1000 mg/kg mc./dzień nie obserwowano malformacji trzewnych i szkieletowych (Saillenfait i in. 2005), (tab. 7). Za wartość NOAEL przyjęto dawkę 250 mg/kg mc./dzień, a za wartość LOAEL 500 mg/kg mc./dzień.

Śmierć płodów występowała u 20% ciężarnych samic narażanych na DiBP w dawce 900 mg/kg mc./dzień podanej drogą dożołądkową między 8. a 18. dniem ciąży (Howdeshell i in. 2008).

Ftalan diizobutyłu w dawce 4000 mg/kg mc./dzień podany dożołądkowo między 6. a 13. dniem ciąży skutkował śmiercią większości badanych samic i brakiem żywych urodzeń (Hardin i in. 1987). Dawka ta została uznana za wartość LOAEL.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na szczurach i myszach stwierdzono, że ftalan diizobutyłu wykazuje działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływa na rozrodczość. Jak twierdzą eksperci RAC, za działanie antyandrogenne DiBP odpowiada zaburzenie syntezy hormonów steroidowych w jądrach płodu.

**Tabela 6.** Wpływ ftalanu diizobutyłu (DiBP) na rozrodczość u zwierząt laboratoryjnych  
**Table 6.** Effect of diisobutyl phthalate (DiBP) on reproduction in laboratory animals

Gatunek, liczebność i wiek zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEL/ LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
SAMCE ♂				
Szczyry				
Szczyry Wistar (10 ♂ w wieku 5 tygodni)	droga pokarmowa (w paszy), 7 dni, dawka: 0, 1500 mg/kg mc./ dzień	LOAEL 1500 mg/kg	1500 mg/kg mc./ dzień: - zmniejszenie stężenia cynku w jądrach i wątrobie - zwiększenie stężenia testosteronu w jądrach - zmniejszenie wielkości jąder - zatrzymanie procesu spermatogenezy - złuszczenie komórek plemnikotwórczych do światła kanalików	<i>Oishi, Hiraga 1980a</i>
Szczyry Sprague-Dawley (21. dzień życia), brak danych dot. liczebności grup	jednokrotna dawka DiBP w oleju kukurydzianym przez doustny zgłębnik, dawki: 0, 100, 300 500, 800, 1000 mg/kg, następnego dnia po narażeniu zwierzęta zabijano		≥100 mg/kg mc.: - brak zmian w masie jąder  ≥500 mg/kg mc.: - apoptoza komórek spermatogennych	<i>Zhu i in. 2010</i>
Szczyry Sprague-Dawley (21. dzień życia), brak danych dot. liczebności grup	podanie w oleju kukurydzianym przez doustny zgłębnik, 7 kolejnych dni, dawki: 0, 100, 300 500, 800, 1000 mg/kg, następnego dnia po narażeniu zwierzęta zabijano (8. dzień)	NOAEL 300 mg/kg  LOAEL 500 mg/kg	≥500 mg/kg mc.: - zmniejszenie masy jąder - apoptoza komórek plemnikotwórczych - zmiany w obrębie komórek Sertolego	<i>Zhu i in. 2010</i>
Szczyry Sprague-Dawley (21. dzień życia), brak danych dot. liczebności grup	badanie regeneracyjne, jednokrotna dawka w oleju kukurydzianym przez doustny zgłębnik, dawka: 1000 mg/kg mc., zwierzęta zabijano 1. ÷ 8. dnia po narażeniu		1000 mg/kg mc.: - zmniejszenie masy jąder	<i>Zhu i in. 2010</i>
Myszy				
Myszy C57B1/6N (21. dzień życia), brak danych dot. liczebności grup	jednorazowo w oleju kukurydzianym przez doustny zgłębnik, dawki: 0, 100, 300 500, 800, 1000 mg/kg mc., następnego dnia po narażeniu zwierzęta zabijano		≥100mg/kg mc.: - brak zmian w masie jąder	<i>Zhu i in. 2010</i>
Myszy C57B1/6N (21. dzień życia), brak danych dot. liczebności grup	podanie w oleju kukurydzianym przez doustny zgłębnik, 7 kolejnych dni, dawki: 0, 100, 300 500, 800, 1000 mg/kg mc., następnego dnia po narażeniu zwierzęta zabijano	NOAEL 800 mg/kg  LOAEL 1000 mg/kg	≥800mg/kg mc.: - brak apoptozy komórek plemnikotwórczych  1000 mg/kg mc.: - zmniejszenie masy jąder	<i>Zhu i in. 2010</i>

cd. tab. 6 / Table 6 cont.

Gatunek, liczebność i wiek zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEL/ LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy ICR (6. ÷ 8. tydzień życia), 40 ♂ (2 grupy po 20 zwierząt)	podanie w paszy, 28 dni, dawka: 0, 450 mg/kg mc./ dzień	LOAEL 450 mg/kg	450 mg/kg mc./ dzień: - zwiększenie stężenia 5-hydroksymetylo-2'- deokscytydyny w moczu - zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników - zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy i jądrach - zmniejszenie stężenia FSH - zmniejszenie ekspresji P450scc - zwiększenie przyrostu masy ciała	Pan i in. 2017
SAMICE ♀				
Szczury				
Szczury Wistar, grupy po min. 6 ♀ w wieku 20 dni	droga dożołądkowa, 3 kolejne dni, dawki: 0, 250, 1250 mg/kg mc., samice zabito następnego dnia po narażeniu		≥250 mg/kg mc.: - zmniejszenie przyrostu masy ciała w 22. dniu życia - zmniejszenie masy macicy i jajników	Sedha i in. 2015
Szczury Wistar, grupy po min. 6 ♀ w wieku 20 dni	droga dożołądkowa, 20 kolejnych dni, dawki: 0, 250, 1250 mg/kg mc., samice zabito następnego dnia po narażeniu		≥250 mg/kg mc.: - zmniejszenie przyrostu masy ciała - brak zmian we względnej masie macicy w porównaniu do grupy kontrolnej - nie zaobserwowano przedwczesnego otwarcia pochwy	Sedha i in. 2015

Objaśnienia:

FSH – hormon folikulotropowy.

P450scc – enzym rozszczepiający łańcuchy boczne cholesterolu.

**Tabela 7.** Działanie embriotoksyczne i teratogenne ftalanu diizobutylu (DiBP) na zwierzęta laboratoryjne (okres ciąży, laktacji)**Table 7.** Embryotoxic and teratogenic effect of diisobutyl phthalate (DiBP) in laboratory animals (gestation, lactation)

Gatunek, liczebność i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEL/ LOAEL/ ED <sub>50</sub>	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury				
Szczury Sprague- -Dawley, 5 ciężarnych ♀/grupę	3 iniekcje dootrzewnowe w 5., 10. i 15. dniu ciąży, dawki: 0, 390, 780, 1300 mg/ kg mc., samice były zabijane w 20. dniu ciąży	LOAEL 390 mg/kg mc./ dzień (fetotoksyczność)	≥390 mg/kg mc.: - zmniejszenie masy ciała płodów  780 mg/kg mc.: - martwe płody (2/52)  1300 mg/kg mc.: - 25,8% resorpcji płodów - zwiększenie liczby wad rozwojowych (malformacje szkieletowe) - brak różnic w liczbie ciałek żółtych przy każdej z dawek	Singh i in. 1972



cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, liczebność i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEL/ LOAEL/ ED <sub>50</sub>	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar, 8 ciężarnych ♀/grupę	droga dożołądkowa via zgłębnik, 7. ÷ 19./21. dzień ciąży, dawka: 600 mg/kg mc./dzień, samice były zabijane w 19. lub 21. dniu ciąży	LOAEL 600 mg/kg mc. (toksyczność rozwojowa)	600 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie masy ciała płodów (istotne statystycznie w 19. dniu ciąży) - zmniejszenie stężenia leptyny w osoczu u ♂ i ♀ pokolenia F1 - zmniejszenie stężenia insuliny w osoczu płodów - u ♂ pokolenia F1: zmniejszenie odległości anogenitalnej, produkcji testosteronu, ekspresji Insl3 w jądrach oraz genów związanych ze steroidogenezą - zmniejszenie stężenia PPAR i mRNA w wątrobie i jądrach w 19. dniu ciąży - u ♀ pokolenia F1: zwiększenie odległości anogenitalnej oraz zwiększenie ekspresji mRNA aromatazy jajnikowej - brak zmian w przyroście masy ciała samic	Boberg i in. 2008
Szczury Wistar, 8 ciężarnych ♀/grupę	droga dożołądkowa via zgłębnik, 7. ÷ 19./21. dzień ciąży, dawka: 0, 600 mg/kg mc./dzień, samice były zabijane w 19. lub 21. dniu ciąży, potomstwo było badane tego samego dnia	LOAEL 600 mg/kg mc. (toksyczność rozwojowa)	600 mg/kg mc./dzień: - u ♀ pokolenia F1: zwiększenie odległości anogenitalnej - u ♂ pokolenia F1: zmniejszenie odległości anogenitalnej w 21. dniu ciąży, zmniejszenie produkcji testosteronu w jądrach - u ♂ pokolenia F1: zmiany histopatologiczne w jądrach: hiperplazja komórek Leydiga, wakuolizacja komórek Sertolego, zwiększenie liczby gonocytów, obecność wielojądrowych gonocytów - immunohistochemiczna ekspresja białek P450scc i StAR	Borch i in. 2006
Szczury Sprague-Dawley, 10 ÷ 14 ciężarnych ♀/grupę	droga dożołądkowa via zgłębnik, 6. ÷ 20. dzień ciąży, dawki: 0, 250, 500, 750, 1000 mg/kg mc., samice były zabijane w 21. dniu ciąży	NOAEL 250 mg/kg mc. (toksyczność rozwojowa)  LOAEL 500 mg/kg mc. (zwiększona resorpcja płodów)	≥750 mg/kg mc./dzień: - 38% resorpcji płodów - niezstąpione jądra u 56% płodów ♂ pokolenia F1  1000 mg/kg mc./dzień: - zależne od dawki zmniejszenie masy ciała płodów (do 21%) - 61% resorpcji płodów - niezstąpione jądra u 70% płodów ♂ pokolenia F1 - brak zmian trzewnych i szkieletowych u płodów obu płci	Saillefait i in. 2005

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, liczebność i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEL/ LOAEL/ ED <sub>50</sub>	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, 10 ÷ 14 ciężarnych ♀/ grupę	droga dożołądkowa, 6. ÷ 20. dzień ciąży, dawki: 0, 250, 500, 750, 1000 mg/kg mc., samice były zabijane 21. dnia ciąży	NOAEL 250 mg/kg mc. (toksyczność dla matek) LOAEL 500 mg/kg mc. (toksyczność rozwojowa)	500 mg/kg mc.: - zmniejszenie przyrostu masy ciała u matek (6. ÷ 9. dzień ciąży) - zwiększenie odsetka niezstąpionych jąder ♂ pokolenia F1 - zależne od dawki zmniejszenie masy płodów  ≥750 mg/kg mc.: - resorpcja płodów (60% przy dawce 1000 mg/kg mc.) - zwiększenie liczby płodów z malformacjami trzewnymi i szkieletowymi (łączenie segmentów mostka, dodatkowe żebra, opóźnione kostnienie kręgow) - zwiększenie liczby płodów z niezstąpionymi jądrami	Saillenfait i in. 2006
Szczury Sprague-Dawley, 11 ÷ 14 ciężarnych ♀/ grupę	droga dożołądkowa via zgłębnik, DiBP w oliwie z oliwek, 12. ÷ 21. dzień ciąży, dawki: 0, 125, 250, 500, 625 mg/kg mc./dzień	NOAEL 125 mg/kg mc./dzień (toksyczność rozwojowa) LOAEL 250 mg/kg mc./dzień (toksyczność rozwojowa)	- brak skutków toksycznych dla matek - brak zmian w liczebności miotu  ≥125 mg/kg mc./dzień: - zmiany histopatologiczne: degeneracja kanalików nasiennych w jądrach dojrzałych ♂ pokolenia F1  ≥250 mg/kg mc./dzień: - u ♂ pokolenia F1: zmniejszenie odległości anogenitalnej w 1. dniu życia - zależne od dawki zatrzymanie płynu w brodawkach sutkowych  ≥500 mg/kg mc./dzień: u ♂ pokolenia F1: - opóźniona separacja napletka - spodziectwo, rozszczep napletka i niezstąpione jądro (11. ÷ 12. lub 16. ÷ 17. tydzień życia po narażeniu <i>in utero</i> ) - zmniejszenie masy prostaty, najądrzy, pęcherzyków nasiennych	Saillenfait i in. 2008

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, liczebność i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEL/ LOAEL/ ED <sub>50</sub>	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, 5 ÷ 8 ciężarnych ♀/ grupę	droga dożołądkowa via zgłębnik, DiBP w oleju kukurydzianym, 8. ÷ 18. dzień ciąży, dawki: 0, 100, 300, 600, 900 mg/kg mc./dzień, samice były zabijane 18. dnia ciąży	NOAEL 100 mg/kg mc./ dzień LOAEL 300 mg/kg mc./ dzień	≥300 mg/kg mc./dzień: - istotne statystycznie zmniejszenie produkcji testosteronu w jądrach płodów ( $p < 0,001$ )  ≥600 mg/kg mc./dzień: - zwiększenie śmiertelności pokolenia F1 o 17% w porównaniu do grupy kontrolnej – 1,3% - zmniejszenie masy jąder u płodów w 18. dniu ciąży  900 mg/kg mc./dzień: - zwiększenie śmiertelności pokolenia F1 o 59% w porównaniu do grupy kontrolnej – 1,3% - >50% resorpcji płodów u 2/5 samic - 100% resorpcji płodów u 1/5 samic	Howdeshell i in. 2008
Szczury Sprague-Dawley, 3 ciężarne ♀/ grupę	droga dożołądkowa via zgłębnik, DiBP w oleju kukurydzianym, 14. ÷ 18. dzień ciąży, dawki: 0, 100, 300, 600, 900 mg/kg mc./dzień, zwierzęta były zabijane 18. dnia ciąży	ED <sub>50</sub> (StAR) 191 mg/kg/ dzień ED <sub>50</sub> (Cyp11a) 171 mg/kg/ dzień  ED <sub>50</sub> 373,8 mg/kg	100 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie ekspresji RNA, Cyp11a i Insl3 w jądrach płodów  ≥300 mg/kg mc./dzień: - istotne statystycznie zmniejszenie produkcji testosteronu w jądrach płodów - zmniejszenie ekspresji RNA w jądrach płodu dla StAR	Hannas i in. 2011
Szczury Sprague-Dawley, 3 ÷ 4 ciężarne ♀/ grupę	drogą dożołądkową via zgłębnik, DiBP w oleju kukurydzianym, 14. ÷ 18. dzień ciąży, dawki: 0, 100, 300, 600, 900 mg/kg mc./dzień, zwierzęta były zabijane 18. dnia ciąży		≥300 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie produkcji testosteronu w jądrach płodów - zmniejszenie ekspresji StAR, Cyp11a1, HSD3b, Cyp17a1, Scarb1, Insl3, Cyp11b1, Rxrg, - zwiększenie ekspresji Amhr2, Sox9	Hannas i in. 2012
Szczury Sprague-Dawley, 6 ÷ 8 ciężarnych ♀/ grupę	droga dożołądkowa via zgłębnik, 13. ÷ 19. dzień ciąży, dawka: 0, 250 mg/kg mc./ dzień, samice były zabijane 19. dnia ciąży w godzinach popołudniowych	LOAEL 250 mg/kg mc.	250 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie ekspresji SRB1, StAR i P450c17 w jądrach płodów - istotne statystycznie zmniejszenie produkcji androstendionu i testosteronu w jądrach płodu (odpowiednio do 27 i 45% średniej wartości w porównaniu do grupy kontrolnej)	Saillenfait i in. 2017
Szczury Harlan Sprague-Dawley, 3 ÷ 4 ciężarne ♀/ grupę	droga dożołądkowa via zgłębnik, DiBP w oleju kukurydzianym 14. ÷ 18. dzień ciąży, dawki: 0, 100, 200, 300, 500, 600, 750, 900 mg/kg/dzień	ED <sub>50</sub> 288,2 mg/kg mc.	≥200 mg/kg mc./dzień: - zmniejszenie przyrostu masy ciała matek - mniejsza żywotność płodów - zmniejszenie produkcji testosteronu w jądrach płodów	Furri i in. 2014

cd. tab. 7 / Table 7 cont.

Gatunek, liczebność i płeć zwierząt	Warunki narażenia	Wartość NOAEL/ LOAEL/ ED <sub>50</sub>	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Myszy				
Myszy CD-1, 50 ciężarnych ♀/grupę	droga dożołądkowa przez zgębnik, DiBP w oleju kukurydzianym, 6. ÷ 13. dzień ciąży, dawki: 0, 4000 mg/kg mc./dzień	LOAEL 4000 mg/kg mc.	4000 mg/kg mc./dzień: - śmierć ciężarnych ♀ (27/50) - całkowita śmiertelność płodów u pozostałych przy życiu matek (23/50)	Hardin i in. 1987
Myszy ICR, 15 ciężarnych ♀/grupę	podanie w paszy, 0 ÷ 21. dzień ciąży  do 21. dnia życia (PND21) połowa narażonych młodych była narażona na DiBP również przez laktację (TT), podczas gdy reszta nie (TC); połowę każdej grupy uśmiercono w 21. dniu życia, a pozostałe myszy karmiono normalną dietą do 80. dnia życia  dawka: 0, 450 mg/kg mc./dzień		450 mg/kg mc./dzień: u ♂ pokolenia F1: - zmniejszenie stężenia testosteronu w jądrach i surowicy - zmniejszenie ekspresji dehydrogenazy 3β-hydroksysteroidowej (3β-HSD) i cytochromu P450 (CYP11A1) w 21. i 80. dniu życia - zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników w 21. dniu - zwiększenie masy wątroby i jąder oraz względnej masy wątroby i jąder w porównaniu z grupą kontrolną (w 21. dniu życia)	Wang i in. 2017

Objaśnienia:

InsI3 – insulinopodobny peptyd 3.

PPAR – receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów; 3 izoformy PPAR: α, β, γ.

Cyp11a (P450scc) – enzym rozszczepiający łańcuchy boczne cholesterolu.

STAR – białko regulujące steroidogenezę o natychmiastowym działaniu.

ED<sub>50</sub> – dawka skuteczna – dawka substancji, która powoduje określone zmiany biologiczne lub kliniczne u 50% badanych organizmów.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

W piśmiennictwie opisano wyniki badań dotyczące nie tylko głównego metabolitu ftalanu diizobutyli (DiBP) w moczu u ludzi, czyli ftalanu monoizobutyli (MiBP), ale również hydroksylowych pochodnych powstałych w wyniku narażenia drogą dożołądkową. Badania dotyczące metabolitów ftalanów w próbkach moczu (opisane szerzej w podrozdziale „Metabolizm”) u ludzi i zwierząt zostały wykorzystane do określenia szlaku metabolicznego DiBP. Aktualnie brak jest danych dotyczących szybkości lub stopnia wchłaniania DiBP. Brak jest również danych dotyczących wchłaniania ftalanu diizobutyli u zwierząt laboratoryjnych po narażeniu inhalacyjnym.

#### Ludzie

Badanie przeprowadzone przez *Strucińskiego* i in. (2006) polegało na określeniu stężenia wybranych substancji chemicznych, m.in. ftalanów (ftalanu

dimetylu – DMP, ftalanu dietylu – DEP, ftalanu diizobutyli – DiBP, ftalanu dibutyli – DBP, ftalanu benzylu butylu – BBP, ftalanu bis(2-etylo)heksylu – DEHP, ftalanu diizononyli – DiNP, ftalanu diizodecylu – DiDP), we krwi. Celem badania było określenie wpływu czynników środowiskowych, jak i zawodowych na narażenie na dane związki wyrażone ich stężeniami we krwi. W badaniach wzięło udział 15 uczestników w wieku 21 ÷ 60 lat, u których oznaczano stężenie DiBP we krwi. Spośród badanych ftalanów we wszystkich próbkach wykryto ftalan bis(2-etylo)heksylu oraz ftalan diizobutyli. Stężenia DiBP mieściły się w zakresie 10 ÷ 63 ng/g krwi (mediana 15 ng/g krwi).

#### Zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie opisano wyniki badań, w których *Elsisi* i in. (1989) porównali wchłanianie przez skórę kilku diestrów kwasu ftalowego (DMP, DEP, DBP, DiBP, DHP, DEHP, DiDP, BBP)

u szczurów szczepu F344 ( $n = 3$ ). Metodyka badania polegała na nakładaniu pojedynczych dawek ( $30 \div 40$  mg/kg mc.) znakowanych [ $^{14}\text{C}$ ] diestrów kwasu ftalowego, rozpuszczonych w etanolu, na wygoloną skórę (średnica 1,3 cm) grzbietu samców. Po odparowaniu etanolu skórę szczurów przykryto perforowaną, kolistą plastikową nasadką. Co 24 h przez 7 dni zbierano mocz i kał celem pomiaru znacznika izotopowego. Ostatniego, 7. dnia zwierzęta poddano eutanazji i zbadano skórę, mózg, rdzeń kręgowy, płuco, wątrobę, śledzionę, jelito, nerkę, jądra, tłuszcz, mięśnie i krew. Największą aktywność znacznika, wyrażoną jako procent ( $\pm$ odchylenie standardowe, SD) zastosowanej dawki:  $0,11 \pm 0,03\%$ , stwierdzono w tkance tłuszczowej,  $0,22 \pm 0,08\%$  w mięśniach i  $<0,5\%$  dla wszystkich innych tkanek łącznie.

Jeong i in. (2020) podawali szczurom szczepu Sprague-Dawley sondą dożołądkową oraz przez żyłę ogonową jednokrotną dawkę DiBP rozpuszczoną w PEG-400 (glikol polietylenowy) w dawce 100 mg/kg mc. W trakcie badania od zwierząt pobierano mocz, kał, krew, a po 24 h pobrano 11 narządów celem pomiaru stężenia metabolitów DiBP (tab. 8). Po podaniu dożylnym DiBP był szybko metabolizowany (0,25 h). Podobny czas osiągnięto po podaniu dożołądkowym. DiBP nie został oznaczony w osoczu szczurów w grupie narażanej drogą dożołądkową, a w wyniku narażenia drogą dożylną maksymalne stężenie nastąpiło do 4 h od iniekcji ( $C_{\max}$   $3,14 \pm 0,75$  ng/ml). DiBP nie został również oznaczony w moczu i kale u zwierząt narażanych dożylnie, a w grupie narażanej dożołądkowo Jeong i in. (2020) potwierdzili tylko niskie stężenie ftalanu w postaci niezmięnionej po 24 h ( $3,26 \pm 0,92$  ng/g). W moczu nie oznaczono DiBP, ale oznaczono MiBP w obu narażanych grupach ( $240\ 915 \pm 66\ 352$  ng – grupa narażana dożołądkowo;  $252\ 876 \pm 93\ 430$  ng – grupa narażana dożylnie), co świadczy o metabolizowaniu diestru do monoestru w przewodzie pokarmowym i w krwi. Zgodnie z podaną dawką DiBP skumulowane wydalanie (jako procent dawki) MiBP z moczem do 24 h po podaniu wyniosło  $0,96 \pm 0,26\%$  i  $1,01 \pm 0,37\%$  odpowiednio po podaniu dożołądkowym i dożylnym. Powyższe wyniki: około 1% w skumulowanych wartościach dawek w procentach w moczu, według Jeong i in. (2020) sugerują, że MiBP uległo innym przemianom metabolicznym, tj. sprzężeniu z kwasem glukuronowym oraz oksydacji.

Elsisi i in. (1989) wykazali, że odpowiednio 0,22 i 0,11% pojedynczej dawki [ $^{14}\text{C}$ ]-DiBP ( $157$   $\mu\text{mol/kg}$  mc.) zostało oznaczone w mięśniach i tkance tłuszczowej u szczurów w wyniku narażenia dermalnego (szczegóły badania opisano w podrozdziale „Wydalanie”). Ponadto w badanych tkankach oznaczono mniej niż 0,5% dawki, co sugeruje ograniczoną kumulację DiBP po podaniu drogą dermalną.

## Metabolizm

### Ludzie

W światowym piśmiennictwie opublikowano wyniki badań, w których oceniono stężenia metabolitów estru kwasu ftalowego w moczu w populacjach ludzi (Adibi i in. 2008; CDC 2009; Fromme i in. 2007a; 2007b; Hines i in. 2009; Marsee i in. 2006; Seckin i in. 2009; Swan i in. 2005; 2006; Witassek, Angerer 2008; Witassek i in. 2007b; 2009; Ye i in. 2008; 2009). Do zidentyfikowanych metabolitów DiBP w moczu w różnych populacjach ludzi (generalna, ciężarnych kobiet, pracowników) należy m.in. MiBP.

Kolena i in. (2017) przeprowadzili badania przekrojowe wśród uczniów fryzjerstwa narażonych na działanie kosmetyków oraz produktów do pielęgnacji ciała i włosów zawierających ftalany (lakiery do paznokci, spraye do włosów, szampony, perfumy), (68 osób; średnia wieku:  $17,7 \pm 1,2$  lat), aby oszacować wpływ tych związków na parametry antropometryczne oraz funkcjonowanie płuc. Grupę kontrolną stanowili pracownicy i studenci z Nitry (32 osoby; średnia wieku: 23,8 lat), (Kolena i in. 2017). Badacze pobierali mocz od uczestników badania przed pracą i na koniec tygodnia (w piątek). Zmierzono stężenia następujących metabolitów: ftalanu monoetylu (MEP), ftalanu monobutyli (MBP), ftalanu mono(2-etylo-5-hydroksyheksyli) (MEHHP), ftalanu mono(2-etylo-5-oksoheksyli) (MEOHP). Zaobserwowano zwiększenie stężenia metabolitów estrów kwasu ftalowego w porównaniu z grupą kontrolną, które wyglądało następująco:

- MEP: 201,11  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny (grupy kontrolnej nie badano),
- MBP: 103,27  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny; 83,52  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny,
- MiBP: 61,37  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny, 43,67  $\mu\text{g/g}$  kreatyniny,

- MEHP: 10,23 µg/g kreatyniny; 5,63 µg/g kreatyniny,
- MEHHP: 53,37 µg/g kreatyniny; 15,74 µg/g kreatyniny,
- MEOHP: 19,1 µg/g kreatyniny; 10,79 µg/g kreatyniny.

Kolena i in. (2017) zaobserwowali, że zawodowe narażenie na ftalany wpływało na parametry antropometryczne ciała (m.in. zwiększenie przyrostu masy ciała, zwiększenie stosunku obwodu talii do bioder) oraz zmiany w czynności płuc, które na podstawie wykonanego badania spirometrycznego powiązано z przewlekłym zapaleniem oskrzeli.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym na Słowacji badaną grupę stanowiło 45 pracowników społecznych i 35 pracowników produkcyjnych przemysłu tworzyw sztucznych, a grupę kontrolną stanowiło 49 osób z populacji generalnej (Petrovičová i in. 2016). Próbkę moczu były pobierane w trakcie pracy, a autorzy zmierzili stężenia MEHP, MEHHP, MEOHP, MBP oraz MiBP. Zaobserwowano większe stężenia wszystkich metabolitów u pracowników przemysłu tworzyw sztucznych w porównaniu do populacji generalnej i pracowników społecznych, różnice nie były jednak istotne statystycznie.

Stężenia metabolitów ftalanów w moczu w badanej populacji: pracownicy społeczni, przemysłu tworzyw sztucznych, grupa kontrolna (średnia wartość ± odchylenie standardowe) przedstawiają się następująco:

- MEHP: 7,13±9,80; 13,42±13,07; 3,99±3,58 µg/g kreatyniny,
- MEHHP: 16,09±16,60; 37,53±34,40; 17,08±13,57 µg/g kreatyniny,
- MEOHP: 12,53±16,32; 22,20±22,45; 8,81±7,82 µg/g kreatyniny,
- DEHP: 35,74±31,07; 73,15±67,05; 29,89±23,54 µg/g kreatyniny,
- MiBP: 24,10±52,76; 87,17±139,63; 30,59±49,01 µg/g kreatyniny,
- MBP: 49,67±56,40; 187,21±240,56; 87,79±116,71 µg/g kreatyniny.

Na podstawie przeprowadzonych badań antropometrycznych autorzy stwierdzili, że największe zagrożenie ftalany stwarzały dla pracowników przemysłu tworzyw sztucznych w wyniku zmian parametrów ciała (stosunek talii do wzrostu, wskaźnik masy ciała, stosunek talii do bioder, obwód bioder, obwód talii u kobiet).

Hines i in. (2009) zbadali w latach 2003-2005 stężenia metabolitów wybranych estrów kwasu ftalowego w moczu u 130 pracowników 7 przedsiębiorstw wybranych sektorów: produkcja i mieszanie ftalanów, produkcja folii PVC, filtrów samochodowych, węży gumowych, uszczelek i butów gumowych oraz u 26 manikierzystek z 13 salonów urody. Za grupę kontrolną uznano amerykańską populację generalną. Mocz pobierano w połowie czasu pracy oraz na koniec pracy. Stężenia wybranych metabolitów ftalanów w moczu w badanej populacji przedstawiono w tabeli 9.

Z przedstawionych w tabeli danych wynika, że stężenie ftalanu monoizobutyli było największe w 4 sektorach przemysłu gumowego: produkcji butów gumowych, węży oraz uszczelek oraz podczas mieszania PVC.

W kolejnym badaniu u 156 pracowników z 8 różnych przedsiębiorstw wykorzystano pomiar stężenia metabolitów estrów kwasu ftalowego w moczu oraz metodę Davida (David 2000), aby oszacować dzienne spożycie następujących ftalanów: dietylu, dibutyli, bis(2-etyloheksyli), benzylu butyli oraz diizobutyli (Hines i in. 2011). Oszacowane wartości dziennego spożycia DiBP zawierały się w zakresie kilku rzędów wielkości (0,02 ÷ 32 µg/kg/dzień). Oszacowana średnia arytmetyczna wartości dziennego spożycia ftalanu diizobutyli różniła się w zależności od sektora:

- sektor butów gumowych – 0,37 µg/kg/dzień (zakres: 0,1 ÷ 5,2)
- sektor węży gumowych – 0,31 µg/kg/dzień (zakres: 0,08 ÷ 32)
- sektor uszczelek gumowych – 0,31 µg/kg/dzień (zakres: 0,1 ÷ 0,8)
- sektor produkcji ftalanu – 0,15 µg/kg/dzień (zakres: 0,04 ÷ 0,4)
- sektor folii PVC – 0,11 µg/kg/dzień (zakres: 0,05 ÷ 0,03)
- sektor filtrów maszyn – 0,10 µg/kg/dzień (zakres: 0,02 ÷ 0,2)
- sektor mieszania PVC – 0,27 µg/kg/dzień (zakres: 0,09 ÷ 0,6)
- sektor salonów urody (manicure) – 0,22 µg/kg/dzień (zakres: 0,1 ÷ 0,9).

Koch i in. (2012) na podstawie badań przeprowadzonych na ochotniku (mężczyzna, 36 lat, 87 kg) stwierdzili, że MiBP był głównym metabolitem wydalany w moczu (71%). Ponadto

**Tabela 8.** Stężenia ftalanu diizobutyli (DiBP) i monoizobutyli (MiBP) w osoczu i tkankach oraz współczynniki podziału osocze-tkanki (Kp) DiBP i MiBP po dożylnym podaniu (100 mg/kg mc.) szczurom (średnia±SD), (Jeong i in. 2020)**Table 8.** Diisobutyl phthalate (DiBP) and monoisobutyl phthalate (MiBP) concentrations in serum and tissues and partition coefficients serum-tissues DiBP and MiBP after intravenous administration (100 mg/kg) of the compound to rats (mean±SD), (Jeong et al. 2020)

Miejsce występowania	Stężenie DiBP, ng/ml lub ng/g	Kp	Stężenie MiBP, ng/ml lub ng/g	Kp
Osocze	NW	NO	6,75±0,57	–
Wątroba	NW	NO	1072±1534	164,47±238,12
Nerka	NW	NO	327,85±260,85	49,47±41,20
Serce	NW	NO	85,76±3,64	12,73±0,54
Płuco	NW	NO	483,20±555,74	73,23±86,85
Śledziona	NW	NO	69,06±2,41	10,27±0,73
Mózg	NW	NO	65,15±1,63	9,70±0,88
Przewód pokarmowy	NW	NO	234,39±154,98	34,98±24,36
Tkanka tłuszczowa	NW	NO	80,39±10,64	11,93±1,53
Mięśnie	NW	NO	107,10±14,43	15,90±2,23
Jądra	NW	NO	89,93±22,32	12,54±3,81
Grasica	NW	NO	71,16±1,45	10,59±0,82

Objaśnienia:

Kp – współczynnik podziału osocze-tkanka.

NW – nie wykryto.

NO – nie obliczono.

**Tabela 9.** Stężenia wybranych metabolitów ftalanów w moczu w badanej populacji (średnia geometryczna±SD), (Hines i in. 2009)**Table 9.** Concentrations of selected phthalates metabolites in urine (geometric mean±SD), (Hines et al. 2009)

Rodzaj produkcji/ usługi	Stężenia metabolitów ftalanów, µg/l							
	MEHP	MEHHP	MEP	MBP	MBzP	MCPP	MEOHP	MiBP
Produkcja i mieszanie ftalanów	7,14	48,4	1361	766	37,7	12,1	31,9	6,83
Folia PVC	31,4	283	113	24,6	28	4,73	159	5,16
Filtry samochodowe	13	44	130	30,6	21,6	5,65	34,4	3,5
Mieszanie PVC	24	203	326	61,3	35,6	15,3	121	13,2
Węże gumowe	8,7	40,5	109	270	16,1	5,59	24,8	12,1
Uszczelki	9,21	102	313	62,3	69,2	6,7	63,2	15,8
Buty gumowe	18,1	78,6	226	660	115	10,7	47,9	11,6
Salony urody – manicure	14,5	25	140	26	3,45	0,98	13,5	4,33

około 20% zostało wydalone jako ftalan 2-hydroksymonoizobutyli (2OH-MiBP), co wskazuje, że zakres modyfikacji oksydacyjnej był około 2,5 raza wyższy dla DiBP w porównaniu do DBP. Wszystkie metabolity DiBP osiągnęły maksymalne stężenia 2 ÷ 4 h po narażeniu, po czym nastąpił monotoniczny spadek. Najkrótszy okres półtrwania charakteryzował główny metabolit – MiBP (3,9 h), a utlenione metabolity miały nieco dłuższy okres półtrwania (3OH-MiBP – 4,1 h; 2OH-MiBP – 4,2 h).

Witassek i in. (2009) zaobserwowali korelację pomiędzy obecnością MiBP w moczu matki

a próbkami płynu owodniowego ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,001$ ) pobranego od ciężarnych pacjentek w szpitalu w Niemczech. Ponadto w niektórych pracach wykazano wykrywalne stężenia MiBP w mleku matek karmiących piersią w Europie (Högberg i in. 2008; Latini i in. 2009), jednakże u Calafat i in. (2004) wśród pobranych próbek mleka od karmiących kobiet w Stanach Zjednoczonych MiBP był poniżej granicy wykrywalności metody.

#### Zwierzęta

Mentlein i Butte (1989) wykazali, że diestry kwasu ftalowego są hydrolizowane przez ludzkie

i szczurze esterazy wątrobowe do odpowiednich estrów monoftalowych. W przypadku ftalanu diizobutyli karboksyoesteraza szczurzej wątroby była bardziej niż ludzka esteraza aktywna w procesie hydrolizy DiBP do MiBP (aktywności enzymu 7,4  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  białka szczurzej esterazy w porównaniu z 1,2  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  białka w przypadku ludzkiej esterazy). Na podstawie wyników badań autorzy wyciągnęli wniosek, że stała Michaelisa-Menten ( $K_m$ ) zmniejszała się wraz ze zwiększaniem lipofilności badanych ftalanów (DBP, DAP, DMEP, DMP, DEHP, DiBP, DBzP, MMP, MBP). Stałe kinetyczne wyznaczone dla hydrolizy estrów kwasu ftalowego przez karboksyoesterazy wątrobowe dla DiBP wahały się 0,15  $\div$  0,19 mM dla  $K_m$  i 0,76  $\div$  7,68  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$  dla maksymalnej szybkości reakcji enzymatycznej ( $V_{\text{max}}$ ).

## Wydalanie

### Ludzie

Koch i in. (2012) na podstawie badania przeprowadzonego na wolontariuszu (mężczyzna, 36 lat, 87 kg), który w bezkofeinowej kawie przyjął D4-DiBP w dawce  $\sim 60 \mu\text{g}/\text{kg}$  mc. (ilość całkowita 5001 mg), wysnuli wniosek, że wydalanie metabolitów ftalanu diizobutyli z moczem zachodzi w kilku etapach. Proces ten przedstawiono na rycinie 2. Większość przyjętej dawki została wydalona w ciągu pierwszych 24 h, podczas gdy mniej niż 1% zostało wydalone z moczem w 2. dniu po narażeniu. Maksymalne stężenie każdego metabolitu DiBP wystąpiło 2,83 h po narażeniu. Najprostszym monoesterem, MiBP, został wydalony w największym stężeniu (8585  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny), kolejnym co do wielkości wydalania metabolitem był 2OH-MiBP (2053,2  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny), a 3OH-MiBP był wydalany w małym stężeniu (76,2  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatyniny). Przez pierwsze 36 h po narażeniu głównym metabolitem był MiBP. Następnie MiBP i 2OH-MiBP były wydalane w podobnych stężeniach. Półokresy eliminacji były podobne dla wszystkich metabolitów i mieściły się w zakresie obserwowanym dla metabolitów ftalanu di-n-butyli: MiBP (3,9 h), 2OH-MiBP (4,2 h) i 3OH-MiBP (4,1 h).

W wielu badaniach w próbkach moczu pobranych od ludzi oznaczono metabolit MiBP, co sugeruje eliminację DiBP z moczem. W dostępnym piśmiennictwie nie ma jednak żadnych

badaniach związanych z pomiarem ilościowym DiBP w moczu u ludzi lub DiBP/MiBP w wydychanym powietrzu bądź kale u ludzi.

### Zwierzęta

Wyniki badania przeprowadzonego na szczurach narażonych dermalnie wskazują, że po wchłonięciu przez skórę znakowanego [ $^{14}\text{C}$ ]-DiBP wchłonięta aktywność znacznika była eliminowana z moczem (główna droga wydalania) i kałem oraz że ani ftalan diizobutyli, ani jego metabolity nie kumulowały się w tłuszczu, mięśniach, mózgu, rdzeniu kręgowym, jądrach ani innych narządach i tkankach (Elsisi i in. 1989). Około 6,5 i 1% podanej dawki DiBP zostało wydalone odpowiednio z moczem i kałem w ciągu pierwszych 24 h.

MiBP został wydalony z kałem w stężeniach 17 723 $\pm$ 16 085 ng/g po podaniu dożołądkowym oraz 12 605 $\pm$ 7921 ng/g po podaniu dożylnym. Wydalanie MiBP z kałem w grupie zwierząt narażanych drogą dożołądkową było 5436 razy większe niż w przypadku DiBP. Dodatkowo zgodnie z podaną dawką DiBP skumulowane wydalanie (jako procent dawki) MiBP z kałem do 24 h po podaniu drogą dożołądkową wyniosło 0,17 $\pm$ 0,17%, a po podaniu drogą dożylną 0,13 $\pm$ 0,09% (Jeong i in. 2020).

## Podsumowanie

Ftalan diizobutyli w organizmie jest szybko metabolizowany do monoestru i eliminowany głównie jako wolny monoester kwasu ftalowego oraz sprzężony z kwasem glukuronowym. DiBP charakteryzuje się krótkim okresem biologicznego półtrwania i szybkim wydalaniem z organizmu. Rozmieszczenie DiBP w organizmie po podaniu dożylnym (badanie na szczurach) charakteryzuje wysoki klirens ogólnoustrojowy, krótki okres biologicznego półtrwania ( $t_{1/2}$  0,67 $\pm$ 0,20 h) oraz duża objętość dystrybucji względnej ( $V_d$  28 777 $\pm$ 6458 l/kg). MiBP jest wolniej niż DiBP wydalany z krwi z  $t_{1/2}$  równym 3,50  $\div$  4,85 h przy narażeniu drogą dożołądkową lub dożylną. Stężenie MiBP w osoczu osiąga plateau 4  $\div$  6 h po podaniu DiBP w grupie szczurów narażanych dożylnie (Jeong 2020).

Wyniki badania na szczurach narażonych dermalnie na ftalan diizobutyli wskazują na intensywne wchłanianie przez skórę i szybkie wydalanie z moczem i kałem – nie obserwowano istotnego statycznie nagromadzenia w narządach i tkankach



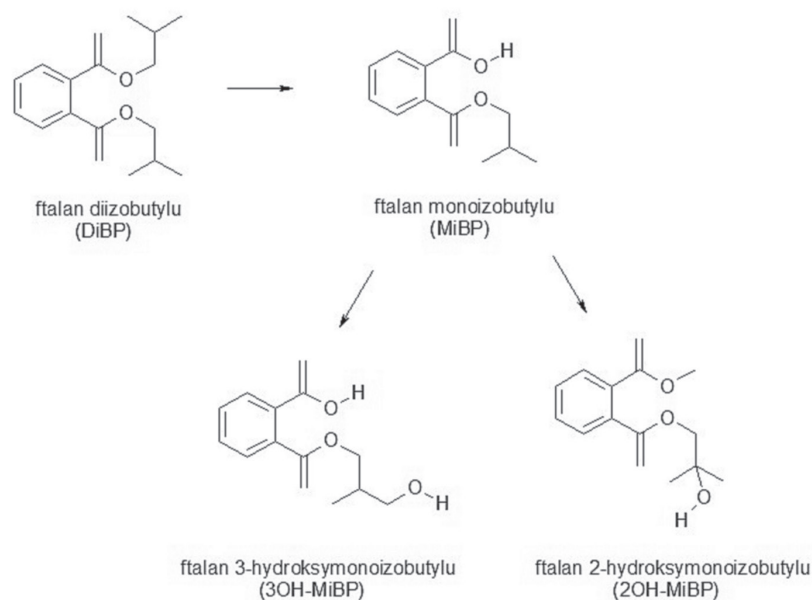
(Elsisi i in. 1989). MiBP został jednoznacznie zdefiniowany jako metabolit DiBP w badaniach w warunkach *in vitro* na szczurzych i ludzkich esterazach.

W piśmiennictwie są dostępne wyniki badań, w których opisano występowanie ftalanów i ich metabolitów w moczu, surowicy, mleku matki i nasieniu (mocz, płyn owodniowy, nasienie, mleko z piersi matki, ślina) w populacjach ludzi (Frederiksen i in. 2010; Högberg i in. 2008). Około 70 ÷ 80% ftalanu diizobutyłu znajdującego się w artykułach spożywczych jest wydalane z moczem w postaci wolnego monoestru diizobutyłu w ciągu 24 h (ftalan 2-hydroksymonoizobutyłu, 2OH-MiBP – 19,3%; ftalan 3-hydroksymonoizobutyłu, 3OH-MiBP – 0,7%), (Fréry i in. 2020).

Domínguez-Romero i Scheringer (2019) wykazali, że wyniki badań pochodzące z narażenia ludzi drogą pokarmową są spójne z tymi, które

pochodzą z prac dotyczących szczurów narażanych na DiBP drogą dożołądkową i dożylną, tzn. wskazują na większe wydalanie w moczu ftalanów o mniejszej hydrofobowości. Wydalanie z moczem było szczególnie duże (około 90%) w przypadku ftalanów takich jak DiBP i DnBP, gdzie log Kow < 5, a nieco mniejsze (68%) w przypadku bardziej hydrofobowego DEHP.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących kinetyki wchłaniania, rozmieszczenia i eliminacji DiBP u ludzi i zwierząt w następstwie narażenia inhalacyjnego. Jednakże Kademoglou i in. (2018) opublikowali pierwsze badanie biodostępności w warunkach *in vitro* estrów kwasu ftalowego i alternatywnych plastyfikatorów w wyniku wdychania kurzu domowego. Wyniki badań wskazują, że biodostępność inhalacyjna ftalanów maleje wraz ze zwiększaniem się masy molarnej i log Kow (>4).



**Rycina 2.** Metabolizm ftalanu diizobutyłu (DiBP) u ludzi (na podstawie: Koch i in. 2012)

**Figure 2.** Metabolism of diisobutyl phthalate (DiBP) in people (based on: Koch et al. 2012)

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Badania nad mechanizmem działania ftalanów wykazały zmiany w steroidogenezie, w tym zmniejszoną produkcję testosteronu i zmniejszenie ekspresji genów zaangażowanych w syntezę hormonów steroidowych (Hannas i in. 2011; 2012; Howdeshell i in. 2008; Wang i in. 2017). Zmniejszona produkcja testosteronu mogła z kolei osłabiać sygnał androgenowy we wrażliwych na androgeny narządach docelowych podczas okresu rozwoju w związku z tym, że działania niepożądane wiążą się z zaburzającym funkcjonowaniem układu hormonalnego działaniem DiBP i jego metabolitu MiBP.

Ścieżka A – zmieniona ekspresja genów transportu cholesterolu i steroidogenezy w komórkach Leydiga (Barlow i in. 2003; Lee i in. 2004; Lehmann i in. 2004; Liu i in. 2005; Shultz i in. 2001) może prowadzić do zmniejszonego transportu cholesterolu (Barlow i in. 2003; Gazouli i in. 2002; Shultz i in. 2001), a następnie zaburzonej syntezy testosteronu (Akingbemi i in. 2001; Bell i in. 1978; Foster i in. 1983; Parks i in. 2000; Zhu i in. 2005). To z kolei może prowadzić do spodziewania i słabo

rozwinętych wtórnych narządów płciowych (Gray i in. 1999; 2000; Mylchreest i in. 1998; 1999; 2000; Parks i in. 2000; Wine i in. 1997).

Ścieżka B – zmieniona ekspresja genu białka Insl3 w komórkach Leydiga (Lehmann i in. 2004; Liu i in. 2005) może prowadzić do obniżenia poziomów Insl3 (Liu i in. 2005; Wilson i in. 2004) oraz rozwoju wnętrza (Gray i in. 1999; 2000; Nef, Parada 1999; Parks i in. 2000).

Ścieżka C – wpływ na komórki Sertolego i obecność wielojądrowych gonocytów w kanalikach nasiennych. Wpływ na komórki Sertolego obejmuje zmniejszoną ekspresję cykliny D2 w neonatalnych komórkach Sertolego, zmniejszoną ekspresję genów, zmniejszenie proliferacji komórek Sertolego oraz zaburzenie komunikacji międzykomórkowej (Kang i in. 2002; Kleymenova i in. 2005; Li i in. 1998; 2000; Li, Kim 2003; Liu i in. 2005; Yu i in. 2005). Dodatkowo zmniejszona produkcja testosteronu w komórkach Leydiga może prowadzić do zmniejszenia liczby komórek Sertolego (Atanassova i in. 2005).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i toksykologicznych bazach komputerowych brak jest badań oceniających interakcje między DiBP a innymi substancjami. Większość dostępnych badań dotyczy niekorzystnego wpływu DiBP oraz innych estrów kwasu ftalowego na układ rozrodczy. Ze względu na podobieństwo w budowie i właściwościach fizykochemicznych i toksycznych różnych ftalanów zaleca się łączną ocenę ryzyka w celu określenia zagrożeń stwarzanych przez ftalany. Wyniki opisanych badań wskazują, że w przypadku łącznego działania estrów ftalowych na reprodukcję samców można się spodziewać działania addytywnego

ftalanu benzylbutylu (BBP), ftalanu di-n-butylu (DBP), ftalanu bis(2-etyloheksylu), ftalanu diizobutylu (DiBP) oraz ftalanu dipentylu (DPP). Hannas i in. (2011) i Howdeshell i in. (2008) oszacowali wpływ BBP, DBP, DEHP, DiBP oraz DPP (3: 3: 3: 3: 1) na produkcję testosteronu w jądrach płodów szczurów Sprague-Dawley (*ex vivo*) po narażeniu prenatalnym (8. ÷ 18. dzień ciąży) na poszczególne ftalany po zastosowaniu różnych dawek. Wyniki wykorzystano do zbudowania modelu, dzięki któremu można było oszacować ilość testosteronu po narażeniu matki na różne dawki mieszanin 5 ftalanów.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Wartość LOAEL dla podostrego działania ftalanu diizobutylu (DiBP) wynosi 2000 mg/kg mc.

(istotne statystycznie zwiększenie względnych mas jąder i wątroby) po podaniu dożołądkowym

(Oishi, Hiraga 1980b). W badaniach podprzewlekłych i przewlekłych wyznaczono wartość LOAEL równą 3500 mg/kg mc. dla działania układowego. U narażanych zwierząt wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała, zmiana parametrów morfologicznych i hematologicznych krwi oraz zwiększenie masy wątroby (Hodge 1954). Za wartości NOAEL przyjęto 70 mg/kg mc./dzień dla działania hepatotoksycznego (zmniejszenie względnej i całkowitej masy wątroby) oraz reprotoksycznego (zmniejszenie względnej i całkowitej masy jąder).

Zhu i in. (2010) w wyniku podania DiBP przez zgłębnik dożołądkowo wyznaczyli wartość NOAEL równą 300 mg/kg mc. DiBP w dawce

100 mg/kg mc. powodował nieistotne statystycznie zmniejszenie masy jąder, a w dawce 500 mg/kg mc. – zwiększenie liczby apoptycznych komórek spermatogennych. W kolejnym badaniu Zhu i in. (2010), przeprowadzonym na szczurach Sprague-Dawley, które otrzymywały DiBP przez zgłębnik, zaobserwowano zmniejszenie masy jąder i wystąpienie apoptozy komórek spermatogennych. Dawka 500 mg/kg mc. została przyjęta za wartość LOAEL dla działania reprotoksycznego.

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

### Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości normatywów higienicznych dla ftalanu diizobutyłu (DiBP) przedstawiono w tabeli 10.

### Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSch

Za skutek krytyczny działania DiBP przyjęto działanie na rozrodczość oraz działanie układowe (działanie na krew oraz działanie hepatotoksyczne). Obserwacje ludzi narażonych zawodowo na ftalan diizobutyłu nie dają podstaw do wyznaczenia wartości NDS dla tego związku. Do wyliczenia wartości NDS przyjęto zatem wyniki 4-miesięcznego badania na szczurach, którym podawano DiBP w paszy w dawkach: 0, 70, 700 i 3500 mg/kg mc./dzień (Hodge 1954). W eksperymencie tym obserwowano zmniejszenie masy wątroby (względnej i całkowitej) i jąder (względnej i całkowitej),

zmniejszenie liczby erytrocytów oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny. Autorzy badania nie wyznaczyli wartości NOAEL i LOAEL, jednak badanie to jest podstawą szacowań wielkości dopuszczalnych w wielu raportach zbiorczych oraz w opinii ekspertów RAC. Stąd dawkę 70 mg/kg mc./dzień przyjęto jako wartość NOAEL.

Równoważne tej dawce stężenie w powietrzu dla człowieka można obliczyć wg wzoru:

$$D_h = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h}$$

gdzie:

- $D_h$  – równoważne stężenie ftalanu diizobutyłu w powietrzu dla człowieka,
- $D_w$  – dawka podana szczurom w paszy,
- $W_h$  – masa ciała człowieka (70 kg),
- $V_h$  – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m<sup>3</sup>).

**Tabela 10.** Istniejące normatywy higieniczne ftalanu diizobutyłu (DiBP), (GESTIS 2021)

**Table 10.** Existing hygiene standards for diisobutyl phthalate (DiBP), (GESTIS 2021)

Państwo	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSch, mg/m <sup>3</sup>
Dania	3	6
Irlandia	5	-
Łotwa	1	-
Nowa Zelandia	5	-
Wielka Brytania	5	-

Po podstawieniu danych otrzymano następujący wynik:

$$Dh = \frac{70 \text{ mg/kg mc.} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 490 \text{ mg/m}^3$$

Wartość NDS ftalanu diizobutyłu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{Dh}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{490}{2 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 1 \cdot 5} = 4 \text{ mg/m}^3$$

Przyjęto następujące współczynniki niepewności:

- A = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,
- B = 4, różnice międzygatunkowe i droga podania (z paszą),
- C = 3, przejście z badań podprzewlekłych do przewlekłych (badanie 4-miesięczne),
- D = 1, zastosowano wartość NOAEL,
- E = 5, współczynnik modyfikacyjny, wynikający z działania ftalanu diizobutyłu na rozrodczość u ludzi i zwierząt oraz działania zaburzającego funkcjonowanie układu hormonalnego (substancja jest zaklasyfikowana jako działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 1B, z przypisanym zwrotem określającym rodzaj zagrożenia H360Df „Może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki

Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność; ftalan diizobutyłu wykazuje działanie embriotoksyczne, teratogenne i wpływa na rozrodczość, co wynika z badań przeprowadzonych na szczurach i myszach; wg RAC DiBP zaburza syntezę hormonów steroidowych w jądrach płodu, co odpowiada za działanie antyandrogenne).

W tabeli 11 zamieszczono aktualny wykaz wartości NDS i NDSCh wybranych ftalanów, dla których ustalono wartości NDS w Polsce. Zaproponowana wartość dla DiBP jest mniejsza od wartości NDS ftalanu dimetylu i większa od wartości dla pozostałych ftalanów. W świetle informacji toksykologicznych wartości te są spójne.

W tabeli 12 przedstawiono skutki krytyczne działania estrów kwasu ftalowego przyjęte za podstawę wartości NDS.

Zaproponowano wartość NDS dla ftalanu diizobutyłu na poziomie 4 mg/m<sup>3</sup>. Brak jest podstaw do wyznaczenia wartości chwilowej (NDSCh) ze względu na brak działania drażniącego. Zaleca się oznakowanie substancji literami „Ft” ze względu na działanie szkodliwe na rozrodczość. Substancja nie spełnia kryteriów zastosowania notacji wskazującej na wchłanianie przez skórę. Brak podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia DiBP w materiale biologicznym.

**Tabela 11.** Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) i najwyższych dopuszczalnych stężeń chwilowych (NDSCh) w Polsce dla wybranych ftalanów

**Table 11.** Values of the maximum allowable concentrations (MAC) and short term exposure limit (STEL) in Poland for selected phthalates

Nazwa substancji	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup>	Propozycje wartości dopuszczalnych wnioskowane do ministra właściwego ds. pracy, mg/m <sup>3</sup>
Ftalan benzylu butylu	5	-	-
Ftalan bis(2-etyloheksylu)	1	5	0,8
Ftalan dibutyłu	5	-	0,6
Ftalan dietylu	3	-	-
Ftalan dimetylu	5	-	-

**Tabela 12.** Skutki krytyczne działania estrów kwasu ftalowego przyjęte za podstawę wyliczeń wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS)

**Table 12.** Critical effects of the action of phthalic acid esters adopted as the basis for calculating the values of the maximum allowable concentration (MAC)

Nazwa substancji	Skutek działania
Ftalan benzylu butylu	w dużych dawkach działanie układowe (uszkodzenie nerek, wątroby u zwierząt) oraz na rozrodczość
Ftalan bis(2-etyloheksylu)	działanie na męski układ rozrodczy
Ftalan dibutyłu	działanie na męski układ rozrodczy; działanie drażniące na drogi oddechowe
Ftalan dietylu	działanie hepatotoksyczne (podwyższona aktywność enzymów m.in. fosfatazy alkalicznej, dehydrogenazy mleczanowej, aminotransferazy alaninowej i asparaginowej w surowicy oraz w wątrobie), zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy i wątrobie
Ftalan dimetylu	podrażnienie górnych dróg oddechowych, zmiana masy ciała i uszkodzenie wątroby

### Wykaz stosowanych skrótów

ALT	aminotransferaza alaninowa	5mdC	5-hydroksymetylo-2'-deoksycytydyna
AST	aminotransferaza asparaginowa	MEHHP	ftalan mono(2-etylo-5-hydroksyheksylu)
DiBP	ftalan diizobutyłu	MEOHP	ftalan mono(2-etylo-5-oksoheksylu)
DMSO	dimetylosulfotlenek	MEP	ftalan monoetylu
ECHA	Europejska Agencja Chemikaliów (European Chemicals Agency)	NDS	najwyższe dopuszczalne stężenie
ED <sub>50</sub>	dawka skuteczna – dawka substancji, która powoduje określone zmiany biologiczne lub kliniczne u 50% badanych organizmów	NDSch	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe
LC <sub>50</sub>	mediana stężenia śmiertelnego (dla 50% osobników)	NOAEC	najwyższe stężenie, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych ( <i>no observed adverse effect concentration</i> )
LD <sub>50</sub>	mediana dawki śmiertelnej (dla 50% osobników)	NOAEL	najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych ( <i>no observed adverse effect level</i> )
LOAEC	najniższe stężenie, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe ( <i>lowest observed adverse effect concentration</i> )	P450scc	enzym rozszczepiający łańcuchy boczne cholesterolu
LOAEL	najniższy poziom, przy którym obserwuje się skutki szkodliwe ( <i>lowest observed adverse effect level</i> )	RAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka (Committee of Risk Assessment)
MAC	najwyższe dopuszczalne stężenie ( <i>maximum acceptable concentration</i> )	STEL	najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe ( <i>short term exposure limit</i> )
MBP	ftalan monobutyłu	TLV-TWA	najwyższe dopuszczalne stężenie wazone czasem ( <i>threshold limit value-time-weighted average exposure</i> )
mc.	masa ciała		

## PIŚMIENNICTWO

- Adibi J.J., Whyatt R.M., Williams P.L. i in. (2008). Characterization of phthalate exposure among pregnant women assessed by repeat air and urine samples. *Environ. Health Perspect.* 116(4), 467–473.
- Akingbemi B.T., Youker R.T., Sottas C.M. i in. (2001). Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biol. Reprod.* 65(4), 1252–1259.
- Atanassova N.N., Walker M., McKinnell C. i in. (2005). Evidence that androgens and oestrogens, as well as follicle-stimulating hormone, can alter Sertoli cell number in neonatal rat. *J. Endocrinol.* 184, 107–117.
- Australian Government (2008). Diisobutyl phthalate. Existing chemical hazard assessment report. Australian Government. Department of Health and Ageing NICNAS. Sydney, Australia, June 2008. <https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Diisobutyl%20phthalate%20DIBP.pdf> [dostęp: styczeń 2021].
- Barlow N.J., Phillips S.L., Wallace D.G. i in. (2003). Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol. Sci.* 73(2), 431–441.
- Bell F.P., Patt C.S., Gillies P.J. (1978). Effect of phthalate esters on serum cholesterol and lipid biosynthesis in liver, testes, and epididymal fat in the rat and rabbit. *Lipids* 13, 673–678.
- Boberg J., Metzдорff S., Wortziger R. i in. (2008). Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology* 250, 75–81.
- Borch J., Axelstad M., Vinggaard A.M. i in. (2006). Diisobutyl phthalate has comparable anti-androgenic effects to di-n-butyl phthalate in fetal rat testis. *Toxicol. Lett.* 163, 183–190.
- Calafat A., Slakman A.R., Silva M.J. i in. (2004). Automated soil phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 805, 49–56.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2009). Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html> [dostęp: czerwiec 2021].
- ChemIDplus (2021). Komputerowa baza danych toksykologicznych. Diisobutyl phthalate, <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/84-69-5> [dostęp: czerwiec 2021].
- Chempur (2017). Diizobutyly ftalan – karta charakterystyki, [http://chempur.pl/pliki/karty\\_charakterystyk/diizobutyly\\_ftalan.pdf](http://chempur.pl/pliki/karty_charakterystyk/diizobutyly_ftalan.pdf) [dostęp: czerwiec 2021].
- CRC Handbook of chemistry and physics: a ready-reference book of chemical and physical data (2010–2011). [Red.] W.M. Haynes. 91st ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, p. 3–184 [cyt. za: PubChem 2021].
- David R.M. (2000). Exposure to phthalate esters. *Environ. Health Perspect.* 108(10), A440.
- Dominguez-Romero E., Scheringer M. (2019). A review of phthalate pharmacokinetics in human and rat: what factors drive phthalate distribution and partitioning? *Drug Metab. Rev.* 51(3), 314–329.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/65/UE z dnia 8 czerwca 2011 r. sprawie ograniczenia stosowania niektórych niebezpiecznych substancji w sprzęcie elektrycznym i elektronicznym. *Dz. Urz. L* 174 z 1.07.2011.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2018/851 z dnia 30 maja 2018 r. zmieniająca dyrektywę 2008/98/WE w sprawie odpadów. *Dz. Urz. L* 150 z 14.06.2018.
- Eastman Kodak Company (1978). Toxicity and health hazard summary with cover letters. Alkyl phthalates and dicyclohexyl phthalates. Toxicity and health hazard summary: diisobutyl phthalate. Technical report. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults.xhtml?searchQuery=OTS0206525> [dostęp: styczeń 2021].
- ECHA, European Chemicals Agency (2017). Inclusion of substances of very high concern in the Candidate List for eventual inclusion in Annex XIV (Decision of the European Chemicals Agency). Doc: ED/30/2017. Helsinki, 6.07.2017. Available from: <https://www.echa.europa.eu/documents/10162/a956b752-1a1b-1316-6ed7-a01d09cd52cd> [dostęp: styczeń 2021].
- ECHA, European Chemicals Agency (2020). Diisobutyl registration dossiers. <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/7169>, <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/1354>, <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/1908>, <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/13519> [dostęp: styczeń 2021].
- ECHA, European Chemicals Agency (2021). Diisobutyl phthalate. Brief profile 22.01.2021. <https://echa.europa.eu/pl/brief-profile/-/briefprofile/100.001.412> [dostęp: styczeń 2021].
- Elsisi A.E., Carter D.E., Sipes I.G. (1989). Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12(1), 70–77.
- EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2020). Final scope of the risk evaluation for di-isobutyl phthalate (1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-bis(2-methylpropyl) ester). 84-69-5. EPA Document# EPA-740-R-20-20-018. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. August 2020. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2020-09/documents/casrn\\_84-69-5\\_di-isobutyl\\_phthalate\\_final\\_scope.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2020-09/documents/casrn_84-69-5_di-isobutyl_phthalate_final_scope.pdf) [dostęp: styczeń 2021].
- Foster P.M.D., Lake B.G., Thomas L.V. i in. (1981). Studies on the testicular effects and zinc excretion produced by various

- isomers of monobutyl-o-phthalate in the rat. *Chem. Biol. Interact.* 34, 233–238.
- Foster P.M., Thomas L.V., Cook M.W. i in. (1983). Effect of di-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol Lett.* 15(2–3), 265–271.
- Frederiksen H., Jørgensen N., Andersson A.-M. (2010). Correlations between phthalate metabolites in urine, serum, and seminal plasma from young Danish men determined by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 34(7), 400–410.
- Fréry N., Santonen T., Porras S.P. i in. (2020). Biomonitoring of occupational exposure to phthalates: a systematic review. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 229, 113548.
- Fromme H., Bolte G., Koch H.M. i in. (2007a). Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 210, 21–33.
- Fromme H., Gruber L., Schlummer M. i in. (2007b). Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ. Int.* 33(8), 1012–1020.
- Furr J., Lambright C., Wilson V.S. i in. (2014). A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol. Sci.* 140(2), 403–424.
- Gazouli M., Yao Z.X., Boujrad N. i in. (2002). Effect of peroxisome proliferators on Leydig cell peripheral-type benzodiazepine receptor gene expression, hormone-stimulated cholesterol transport, and steroidogenesis: role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha. *Endocrinology* 143(7), 2571–2583.
- GESTIS (2020). Diisobutyl phthalate, <https://gestis-database.dguv.de/data?name=490101> [dostęp: styczeń 2021].
- GESTIS (2021). GESTIS International Limit Values. Diisobutyl phthalate, [https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm\\_ueli-ste2.aspx](https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueli-ste2.aspx) [dostęp: styczeń 2021].
- Gray L.E. Jr, Wolf C., Lambright C. i in. (1999). Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the rat. *Toxicol. Ind. Health* 15(1–2), 94–118.
- Gray L.E. Jr, Ostby J., Furr J. i in. (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(2), 350–365.
- Grupa Azoty (2015). Grupa Azoty S.A. Segment Oxoplast®. Oxoviflex® – nowy nieftalanowy plastyfikator w ofercie Grupy Azoty ZAK S.A., <https://oxoplast.com/oxoviflex-nowy-nieftalanowy-plastyfikator-ofercie-grupy-azoty-zak-s/> [dostęp: styczeń 2021].
- Hannas B.R., Lambright C.S., Furr J. i in. (2011). Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following in utero exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisooheptyl phthalate and diisononyl phthalate. *Toxicol. Sci.* 123(1), 206–216.
- Hannas B.R., Lambright C.S., Furr J. i in. (2012). Genomic biomarkers of phthalate induced male reproductive developmental toxicity: a targeted RT-PCR array approach for defining relative potency. *Toxicol. Sci.* 125(2), 544–557.
- Hardin B.D., Schuler R.L., Burg J.R. i in. (1987). Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen. Carcinog. Mutagen.* 7(1), 29–48.
- Hines C.J., Hopf N.B.N., Deddens J.A. i in. (2009). Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study. *Am. Occup. Hyg.* 53(1), 1–17.
- Hines C.J., Hopf N.B.N., Deddens J.A. i in. (2011). Estimated daily intake of phthalates in occupationally exposed groups. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 21, 133–141.
- Hodge H.C. (1954). Preliminary acute toxicity tests and short term feeding tests of rats and dogs given diisobutyl phthalate and dibutyl phthalate [cyt. za: Australian Government 2008].
- Högberg J., Hanberg A., Berglund M. i in. (2008). Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environ. Health Perspect.* 116, 334–339.
- Howdeshell K.L., Wilson V.S., Furr J. i in. (2008). A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in Sprague-Dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol. Sci.* 105(1), 153–165.
- HSDB (2021). Komputerowa baza danych. Diisobutyl phthalate, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/5247> [dostęp: styczeń 2021].
- Jeong S.-H., Jang J.-H., Cho H.-Y. i in. (2020). Toxicokinetics of diisobutyl phthalate and its major metabolite, monoisobutyl phthalate, in rats: UPLC-ESI-MS/MS method development for the simultaneous determination of diisobutyl phthalate and its major metabolite, monoisobutyl phthalate, in rat plasma, urine, feces, and 11 various tissues collected from a toxicokinetic study. *Food Chem. Toxicol.* 145, 111747.
- Kademoglou K., Giovanoulis G., Palm-Cousins A. i in. (2018). In vitro inhalation bioaccessibility of phthalate esters and alternative plasticisers present in indoor dust using artificial lung fluids. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 5(6), 329–334.
- Kang K.-S., Lee Y.-S., Kim H.-S. i in. (2002). Di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced cell proliferation is involved in the inhibition of gap junctional intercellular communication and blockage of apoptosis in mouse Sertoli cells. *J. Toxicol. Environ. Health A* 65(5–6), 447–459.

- Kleinsasser N.H., Kastenbauer E.R., Weissacher H. i in. (2000a). Phthalates demonstrate genotoxicity on human mucosa of the upper aerodigestive tract. *Environ. Mol. Mutagen.* 35, 9–12.
- Kleinsasser N.H., Wallner B.C., Kastenbauer E.R. i in. (2000b). Comparing the genotoxic sensitivities of human peripheral blood lymphocytes and mucosa cells of the upper aerodigestive tract using the Comet assay. *Mutat. Res.* 467, 21–30.
- Kleinsasser N.H., Wallner B.C., Kastenbauer E.R. i in. (2001). Genotoxicity of di-butyl-phthalate and di-iso-butyl-phthalate in human lymphocytes and mucosal cells. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 21, 189–196.
- Kleymenova E., Swanson C., Boekelheide K. i in. (2005). Exposure in utero to di(n-butyl) phthalate alters the vimentin cytoskeleton of fetal rat Sertoli cells and disrupts Sertoli cell-gonocyte contact. *Biol. Reprod.* 73(3), 482–490.
- Koch H.M., Christensen K.L.Y., Harth V. i in. (2012). Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DIBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch. Toxicol.* 86, 1829–1839.
- Kolena B., Petrovičová I., Šidlovská M. i in. (2017). Occupational phthalate exposure and health outcomes among hair-dressing apprentices. *Hum. Exp. Toxicol.* 36(10), 1100–1112.
- Latini G., Witassek G., Del Vecchio A. i in. (2009). Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. *Environ. Int.* 35(2), 236–239.
- Lawrence W.H., Malik M., Turner J.E. i in. (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.
- Lee K.-Y., Shibutani M., Takagi H. i in. (2004). Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology* 203(1–3), 221–238.
- Lehmann K.P., Phillips S., Sar M. i in. (2004). Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol. Sci.* 81, 60–68.
- Li L.H., Jester W.F., Orth J.M. (1998). Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 153, 258–265.
- Li L.H., Jester W.F. Jr, Laslett A.L. i in. (2000). A single dose of Di-(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 166, 222–229.
- Li H., Kim K.H. (2003). Effects of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on fetal and neonatal rat testis organ culture. *Biol. Reprod.* 69, 1964–1972.
- Liu K., Lehmann K.P., Sar M. i in. (2005). Gene expression profiling following in utero exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Biol. Reprod.* 73(1), 180–192.
- Marsee K., Woodruff T.J., Axelrad D.A. i in. (2006). Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environ. Health Perspect.* 114, 805–809.
- Mentlein R., Butte W. (1989). Hydrolysis of phthalate esters by purified rat and human carboxylesterases. *Biochem. Pharmacol.* 38(18), 3126–3128.
- Mylchreest E., Cattley R.C., Foster P.M. (1998). Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol. Sci.* 43(1), 47–60.
- Mylchreest E., Sar M., Cattley R.C. i in. (1999). Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 156(2), 81–95.
- Mylchreest E., Wallace D.G., Cattley R.C. i in. (2000). Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to Di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol. Sci.* 55(1), 143–151.
- Nef S., Parada L.F. (1999). Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat. Genet.* 22, 295–299.
- Nitschke L., Breuer D., Frenzen A. i in. (2017). Phthalates: method for the determination of nine phthalates in workplace air using gas chromatography-mass spectroscopy (GC-MS). *Air Monitoring Methods. The MAK Collection for Occupational Health and Safety* 2(3), 1382–1400.
- NTP, National Toxicology Program (1982). Mutagenesis testing results. *NTP Technical Bulletin* 7, 5–9.
- Oishi S., Hiraga K. (1980a). Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53(1), 35–41.
- Oishi S., Hiraga K. (1980b). Effect of phthalic acid esters on mouse testes. *Toxicol. Lett.* 5(6), 413–416.
- Oishi S., Hiraga K. (1980c). Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicology* 15, 197–202.
- Oishi S., Hiraga K. (1980d). Effects of phthalic acid monoesters on mouse testes. *Toxicol. Lett.* 6(4–5), 239–242.
- Pan Y., Wang X., Yeung L.W.Y. i in. (2017). Dietary exposure to di-isobutyl phthalate increases urinary 5-methyl-2'-deoxycytidine level and affects reproductive function in adult male mice. *J. Environ. Sci.* 61, 14–23.
- Parks L.G., Ostby J.S., Lambright C.R. i in. (2000). The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci.* 58(2), 339–349.
- Petrovičová I., Kolena B., Šidlovská M. i in. (2016). Occupational exposure to phthalates in relations to gender, consumer practices and body composition. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 23, 24125–24134.



- PubChem (2021). Compound summary. Diisobutyl phthalate, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6782> [dostęp: styczeń 2021].
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 125/2012 z dnia 14 lutego 2012 r. zmieniające załącznik XIV do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH). Dz. Urz. L 41 z 15.02.2011.
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 2018/2005 zmieniające załącznik XVII do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) w odniesieniu do ftalanu bis(2-etyloheksyłu) (DEHP), ftalanu dibutyłu (DBP), ftalanu benzylu butyłu (BBP) oraz ftalanu diizobutyłu (DIBP) XVII rozporządzenia REACH. Dz. Urz. L 322 z 18.12.2018.
- Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczącego produktów kosmetycznych. Dz. Urz. L 342 z 22.12.2009.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008, s. 1.
- Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywę Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (ze zmianami). Dz. Urz. UE L 396 z 30.12.2006.
- Saillenfait A.-M., Sabaté J.-P., Gallissot F. (2005). Developmental toxic effects of di-iso-butyl phthalate administered by gavage to rats. *Toxicology* 213, 231–232.
- Saillenfait A.-M., Sabaté J.-P., Gallissot F. (2006). Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-n-butyl phthalate, administered by gavage to rats. *Toxicol. Lett.* 165, 39–46.
- Saillenfait A.-M., Sabaté J.-P., Gallissot F. (2008). Diisobutyl phthalate impairs the androgen-dependent reproductive development of the male rat. *Reprod. Toxicol.* 26, 107–115.
- Saillenfait A.-M., Sabaté J.-P., Denis F. i in. (2017). Evaluation of the effects of  $\alpha$ -cypermethrin on fetal rat testicular steroidogenesis. *Reprod. Toxicol.* 72, 106–114.
- Sax's dangerous properties of industrial materials (2004). 11th edition. [Red.] R.J. Lewis Sr. Wiley-Interscience, Wiley, New Jersey, Hoboken, 1351.
- Seckin E., Fromme H., Völkel W. (2009). Determination of total and free mono-n-butyl phthalate in human urine samples after medication of a di-n-butyl phthalate containing capsule. *Toxicol. Lett.* 188(1), 33–37.
- Sedha S., Gautam A.K., Verma Y. i in. (2015). Determination of in vivo estrogenic potential of Di-isobutyl phthalate (DIBP) and Di-isononyl phthalate (DINP) in rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 22, 18197–18202.
- Seed J.L. (1982). Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ. Health Perspect.* 45, 111–114.
- Shultz V.D., Phillips S., Sar M. i in. (2001). Altered gene profiles in fetal rat testes after in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol. Sci.* 64(2), 233–242.
- SigmaAldrich (2020). Diisobutyl phthalate. Karta charakterystyki, <https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PL&language=pl&productNumber=152641&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2F152641%3Fflang%3Dpl> [dostęp: czerwiec 2021].
- Singh A.R., Lawrence W.H., Autian J. (1972). Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharm. Sci.* 61(1), 51–55.
- Struciński P., Góralczyk K., Ludwicki J.K. i in. (2006). Poziomy wybranych insektycydów chloroorganicznych, polichlorowanych bifenyli, ftalanów i pfluorowanych związków alifatycznych we krwi – badanie WWF Polska [The levels of selected organochlorine insecticides, polichlorinated biphenyls and perfluorinated compounds in blood – WWF Poland study]. *Roczn. Panstw. Zakł. Hig.* 57(2), 99–112.
- Swan S.H., Main K.M., Liu F. i in. (2005). Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ. Health Perspect.* 113(8), 1056–1061.
- Swan S.H., Main K.M., Liu F. i in. (2006). The phthalate syndrome in rodents and humans: comparing outcomes and exposures. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 76(5), 345.
- Wang X., Sheng N., Cui R. i in. (2017). Gestational and lactational exposure to di-isobutyl phthalate via diet in maternal mice decreases testosterone levels in male offspring. *Chemosphere* 172, 260–267.
- Wilson V.S., Lambright C., Furr J. i in. (2004). Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced *insl3* gene expression in the fetal rat testis. *Toxicol. Lett.* 146(3), 207–215.
- Wine R.N., Li L.H., Barnes L.H. i in. (1997). Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.* 105(1), 102–107.
- Witassek M., Heger W., Koch H.M. i in. (2007a). Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) by German children: a comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210, 35–42.

Witassek M., Wiesmuller G.A., Koch H.M. i in. (2007b). Internal phthalate exposure over the last two decades: a retrospective human biomonitoring human study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210, 319–333.

Witassek M., Angerer J. (2008). Phthalates: metabolism and exposure. *Int. J. Androl.* 31(2), 131–138.

Witassek M., Angerer J., Kolossa-Gehring M. i in. (2009). Fetal exposure to phthalates: a pilot study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212(5), 492–498.

Yu X., Sidhu J.S., Hong S. i in. (2005). Essential role of extracellular matrix (ECM) overlay in establishing the functional integrity of primary neonatal rat Sertoli cell/gonocyte co-cultures: an improved in vitro model for assessment of male reproductive toxicity. *Toxicol. Sci.* 84, 378–393.

Zeiger E., Haworth S., Speck W. i in. (1982). Phthalate ester testing in the National Toxicology Program's environmental mutagenesis test development program. *Environ. Health Perspect.* 45, 99–101.

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

Zhu Z.P., Wang Y.B., Song L. i in. (2005). Effects of mono(2-ethylhexyl) phthalate on testosterone biosynthesis in Leydig cells cultured from rat testes. *Nat. J. Androl.* 11, 247–251.

Zhu X.B., Tay T.W., Andriana B.B. i in. (2010). Effects of di-iso-butyl phthalate on testes of prepubertal rats and mice. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 86(4), 129–136.

**Adres do korespondencji/Contact details:**

JOANNA JUREWICZ  
e-mail: joanna.jurewicz@imp.lodz.pl  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8  
POLAND

## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA FTALAN DIIZOBUTYLU

dr n. med. Marcin Rybacki  
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.  
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.  
Badania pomocnicze: AST, ALT, GGTP.  
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 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 osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

### Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na ftalan diizobutyli są:

- układ rozrodczy,
- wątroba.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami do zatrudnienia w narażeniu na ftalan diizobutyli są:

- choroby przebiegające ze znacznym upośledzeniem funkcji wątroby,
- ciąża.

### 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.

