

Ftalan dibutyli – frakcja wdychalna

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego¹

*mgr ANNA PAŁASZEWSKA-TKACZ
prof. SŁAWOMIR CZERCZAK
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

NDS: 5 mg/m³

NDSCh: -

NDSP: -

DSB: -

Ft – substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 4.10.2011 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 21.12.2011 r.

Słowa kluczowe: ftalan dibutyli, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: dibutyl phthalate, occupational exposure, OEL.

Streszczenie

Ftalan dibutyli (DBP) jest przezroczystą, oleistą cieczą o charakterystycznym dla estrów zapachu, którą stosuje się przede wszystkim jako dodatek zmiękczejący do takich żywic i polimerów, jak: PCV (76% produkcji), uszczelniaczy, klejów i spoiw (14% produkcji) oraz tuszów drukarskich (7% produkcji). Pozostałe 3% produkcji ftalanu dibutyli stosuje się przy wytwarzaniu: farb nitrocelulozowych, włókien szklanych oraz kosmetyków.

Ze względu na niską prężność par w temperaturze pokojowej podwyższone stężenia ftalanu dibutyli

mogą wystąpić jedynie w procesach technologicznych przebiegających w podwyższonej temperaturze lub w procesach związanych z występowaniem aerozoli ftalanu dibutyli w powietrzu środowiska pracy. Na podstawie wyników pomiarów z lat 90. udostępnionych przez jeden z europejskich zakładów, wykazano, że w procesie produkcji ftalanu dibutyli średnie stężenie na większości stanowisk pracy nie przekraczało 0,5 mg/m³, a w przypadku kilku stanowisk wynosiło 1,1 lub 5 mg/m³. W innym zakładzie średnie stężenie ftalanu dibutyli wy-

¹ Wartość NDS ftalanu dibutyli, przyjęta na posiedzeniu Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych w Środowisku Pracy, została przedłożona w 2011 r. ministrowi pracy i polityki socjalnej (wniosek nr 84) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Metoda oznaczania ftalanu dibutyli w powietrzu na stanowiskach pracy jest zawarta w normie PN-89/Z-04208.04.

nosiło 0,04 mg/m³ w 1992 r. oraz 0,7 mg/m³ w 1995 r. Pomiary stężeń wykonane w 1996 r. przy wytwarzaniu produktów zawierających ftalan dibutyli wskazują, że stężenia tego związku wynosiły 0,19 ÷ 0,75 mg/m³ (produkcja kabli), < 0,008 mg/m³ (produkcja polimerów) oraz < 0,03 (produkcja polimerów dla przemysłu dekarckiego).

Według danych GIS, zarówno w 2007 r., jak i w 2010 r. nie było pracowników narażonych na stężenia ftalanu dibutyli przekraczające obowiązujące normatywy (NDS – 5 mg/m³ i NDSCh – 10 mg/m³). W wykazie chorób zawodowych obejmującym lata 2001-2010, opracowanym na podstawie danych Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych w Instytucie Medycyny Pracy, odnotowano tylko jeden przypadek choroby skóry u osoby narażonej na ftalan dibutyli w zakładzie przetwórstwa przemysłowego.

Ftalan dibutyli wchłania się do organizmu przez układ oddechowy oraz pokarmowy, nie ulega kumulacji i jest wydalany głównie z moczem.

Na podstawie mediany dawek lub stężeń śmiertelnych ftalanu dibutyli, które uzyskano na podstawie wyników badań doświadczalnych na gryzoniach, wykazano, że ftalan dibutyli jest substancją o stosunkowo małej toksyczności ostrej. W większości badań związek nie wykazywał działania drażniącego ani uczulającego ludzi i zwierząt doświadczalnych.

Jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, skutki działania toksycznego ftalanu dibutyli w warunkach narażenia podprzewlekłego i przewlekłego oceniano prawie wyłącznie na podstawie wyników badań na szczurach narażanych dożołądkowo. Wartości NOAEL dla działania toksycznego wyznaczano na poziomie 176 ÷ 353 mg/kg m.c./dzień, a najczęściej obserwowanymi skutkami narażenia było: zmniejszenie masy ciała, zmiany parametrów krwi, zwiększenie masy wątroby i nerek.

Jeśli chodzi o szkodliwe działanie ftalanu dibutyli, to jest to przede wszystkim związek o potwierdzonym

szkodliwym działaniem na rozrodczość i dziecko w łonie matki. Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 ftalan dibutyli jest zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1B, z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia H360Df – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki; podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność. W dostępnych wynikach badań szkodliwego działania ftalanu dibutyli na rozrodczość, najmniejsze wyznaczone wartości NOAEL wynosiły: 50 mg/kg m.c./dzień dla zaburzeń płodności oraz 30 mg/kg m.c./dzień dla szkodliwego działania na płód.

W Polsce, podobnie jak w większości państw Europy, wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ftalanu dibutyli ustalono na poziomie 5 mg/m³. Stężenie to zabezpiecza przed uciążliwymi warunkami pracy związanymi z narażeniem na aerozole, którego należy oczekiwać w przypadku ftalanu dibutyli ze względu na jego małą prężność par. Biorąc pod uwagę dużą wartość NOAEL, oszacowano, że dotychczasowa wartość NDS ftalanu dibutyli powinna również zabezpieczać zarówno przed skutkami jego działania toksycznego, jak i jego szkodliwym wpływem na rozrodczość i płód. Zaproponowano więc pozostawienie wartości NDS ftalanu dibutyli na dotychczasowym poziomie wynoszącym 5 mg/m³. Jednocześnie proponuje się zrezygnowanie z dotychczas obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh – 10 mg/m³) ftalanu dibutyli, dlatego że wyniki dostępnych badań nie wskazują na działanie drażniące związku. Obecnie brak jest podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia ftalanu dibutyli w materiale biologicznym (DSB). Zaleca się oznakowanie substancji w wykazie literami „Ft” oznaczającymi substancję działającą toksycznie na płód.

Summary

Dibutyl phthalate (DBP) is a clear, oily liquid with ester-like odour. It is used mostly as a plasticizer for resins and polymers such as polyvinyl chloride (76% production), sealants and adhesives (14% production) and inks (7% production). The rest 3% of DBP production is used for nitrocellulose lacquers, safety glass and cosmetic products.

As far as occupational exposure is concerned, the inhalation route of exposure is important and, to a lesser extent, dermal contact. Because of low vapour pressure at room temperature, the high concentration of DBP may only occur during technological processes where the temperature is elevated or DBP aerosols are generated. Measurements done by a European company in the 1990s showed that during DBP production the mean concentration of this substance in the workplace was below 0.5 mg/m³, and only in a few workplaces

1.1 or 5 mg/m³. In a different plant, the mean DBP concentration was 0.04 mg/m³ in 1992 and 0.7 mg/m³ in 1995. The measurements of DBP concentration carried out in 1996 at production processes of different products containing DBP showed that the concentration of this chemical was 0.19 - 0.75 mg/m³ (cables), < 0.008 mg/m³ (polymers) and < 0.03 (polymers for the tiling industry).

In 2007 and 2010, according to data of Poland's Chief Sanitary Inspectorate, no workers were occupationally exposed to DBP in concentrations in excess of Polish OEL values. According to the Polish inventory of occupational diseases of the Nofer Institute of Occupational Medicine (Lodz, Poland), in 2001-2010 there was only one case of skin disorder in a worker occupationally exposed to DBP.

DBP is absorbed in the respiratory and gastrointestinal tract, no significant accumulation has been recorded and it is excreted mainly in urine.

LD₅₀ values derived from experiments with rodents revealed that DBP was a substance of relatively low acute toxicity. In most studies, the substance caused no irritation or sensitisation in human or in laboratory animals.

According to available data, subchronic and chronic toxicity of DBP was evaluated almost exclusively on the basis of studies on rats exposed orally. NOAEL values were equal to 176 – 353 mg/kg bw/d; the most often observed effects of exposure were decrease in body weight, changes in blood parameters and a relative increase in the weight of the liver and kidneys.

DBP is a compound of a confirmed reprotoxic activity. According to Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the Council, DBP is classified as Reprotoxic, category 1B with hazard statement H360Df (may damage the unborn child, suspected

of damaging fertility). In the available studies on DBP reprotoxicity, the lowest described NOAELs were 50 mg/kg bw/d for fertility and 30 mg/kg bw/d for foetus effects.

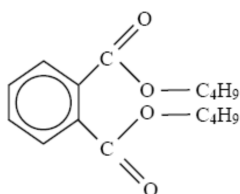
In Poland, like in most European countries, the OEL value was set at the level equal to 5 mg/m³. This value is supposed to protect from burdensome working conditions connected with exposure to DBP aerosols expected due to its low vapour pressure. Taking into account the NOAEL values cited in the available literature, it was agreed that this level should also protect from toxic and reprotoxic DBP activity. It was agreed that the previous DBP OEL value of 5 mg/m³ should remain unchanged. Simultaneously, it was proposed that the previous STEL value of 10 mg/m³ should be removed from the Polish inventory of OELs as inaccurate due to no irritation activity of DBP confirmed in available studies. It is also recommended to label DBP, in the Polish inventory of OELs, with the letters 'Ft' – a substance toxic to the foetus.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ftalanu dibutyly (DBP), (HSDB 2011; RAR 2004):

- wzór sumaryczny C₁₆H₂₂O₄
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna ftalan dibutyly
- numer CAS 84-74-2
- numer RTECS TI0875000
- numer indeksowy 607-318-00-4
- numer WE 201-557-4
- synonimy: ftalan n-butyly; ftalan dwubutyly; ester dibutylowy kwasu ftalowego; ester dwubutylowy kwasu ftalowego; ester dibutylowy kwasu 1,2-benzenodikarboksylowego; DBP; DBF.

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmie-

niającym i uchylającym dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie WE nr 1907/2006 (tabela 3.2. załącznika VI), (Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 1) z uwzględnieniem 1 ATP (Dz. Urz. UE L 235 z dnia 5.09.2009 r.) ftalan dibutyly jest zaklasyfikowany jako substancja:

- Repr. Kat. 2, R61
- Repr. Kat. 3, R62
- N, R50.

Objaśnienia symboli i zwrotów rodzaju zagrożenia:

- Repr. Kat. 2 – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria 2.
- Repr. Kat. 3 – substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria 3.
- R61 – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
- R62 – możliwe ryzyko upośledzenia płodności
- N – substancja niebezpieczna dla środowiska
- R50 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.

Nową zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie ftalanu dibutyly, zgodne z nowym systemem klasyfikacji i oznakowania zawartymi w tabeli 3.1. załącznika VI do powyższego rozporządzenia, przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Klasyfikacja i oznakowanie w Unii Europejskiej ftalanu dibutyłu (DBP), (Dz. Urz. WE L 353)

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		
Repr. 1B Aquatic Acute 1	H360Df H400	GHS08 GHS09 Dgr	H360Df H400		

Objaśnienia:

- Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość, kategoria zagrożeń 1.B
- Aquatic Acute 1 – ostre zagrożenie dla środowiska wodnego, kategoria ostra 1.
- H360Df – może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki; podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne.



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

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne ftalanu dibutyłu (DBP), (NIOSH 2011; HSDB 2011; RAR 2004):

- postać, wygląd i zapach: ciecz oleista od bezbarwnej do białej, o słabym zapachu charakterystycznym dla estrów
- masa cząsteczkowa: 278,34
- temperatura topnienia: -35 °C
- temperatura wrzenia: 340 °C
- prężność par (w temp. 25 °C): $9,7 \pm 3,3 \cdot 10^{-3}$ Pa
- gęstość par (powietrze = 1): 9,58
- gęstość: 1,045 g/cm³ (w temp. 20 °C)
- rozpuszczalność w wodzie: 10 mg/l (w temp. 20 °C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: rozpuszcza się w większości rozpuszczalników organicznych, acetonie, eta-

- nolu, benzenie, eterze etylowym
- temperatura zapłonu: 157 °C (CC)
- współczynnik podziału oktanol-woda jako log Kow: 4,57
- współczynniki przeliczeniowe: 1 ppm = 11,36 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,088 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Ftalan dibutyłu (DBP) jest otrzymywany w reakcji bezwodnika ftalowego z n-butanolem w obecności stężonego kwasu siarkowego (HSDB 2011; RAR 2004).

Nadmiar alkoholu jest odzyskiwany, natomiast otrzymany ftalan dibutyłu jest oczyszczany w procesie destylacji próżniowej. W 1998 r. wielkość produkcji ftalanu dibutyłu na terenie Wspólnoty Europejskiej szacowano na 26 000 t, z czego 8 000 t przeznaczono na eksport, a 18 000 t pozostawiono do użyciu. Firmy deklarujące wielkość produkcji DBP > 1000 t rocznie znajdują się w: Niemczech, Wielkiej Brytanii i we Włoszech. Nie odnotowano importu ftalanu dibutyłu na teren UE. Wielkość produkcji ftalanu dibutyłu w UE wyraźnie maleje: 49 000 t (1994 r.), 37 000 t (1997 r.), 26 000 t

(1998 r.). W USA produkcję ftalanu dibutyli deklarują 2 firmy i jest on tam uznany za substancję HPV (*high production volume*), co oznacza, że suma rocznej wielkości produkcji i importu na teren USA wynosiła $> 10 \div 50$ milionów funtów ($4535,95 \div 22679,6$ t), (1986 r., 1990 r., 1994 r., 1998 r., 2002 r.).

Ftalan dibutyli jest stosowany przede wszystkim jako dodatek zmniejszający do takich żywic i polimerów, jak: PCV (76% produkcji), uszczelniaczy, klejów i spoiw (14% produkcji) oraz tuszów drukarskich (7% produkcji). Pozostałe 3% produkcji ftalanu dibutyli jest stosowane przy wytwarzaniu: farb nitrocelulozowych, włókien szklanych i kosmetyków.

Zgodnie z rozporządzeniem REACH możliwości stosowania ftalanów, w tym ftalanu dibutyli, są ograniczone. Jako substancje działające szkodliwie na rozrodczość kategorii 1.B nie mogą być wprowadzane do powszechnej sprzedaży, gdy indywidualne stężenie w substancji lub mieszaninie jest równe lub większe niż odpowiednie określone prawnie stężenia (w przypadku DBP 0,5% wg zasad klasyfikacji DPD/DSD, natomiast 0,3% wg zasad klasyfikacji CLP). Ponadto opakowania muszą być opatrzone widocznym, czytelnym i nieusuwalnym napisem o treści: „Produkt przeznaczony wyłącznie do użytku zawodowego”. Przepis ten nie ma zastosowania do określonych produktów leczniczych lub weterynaryjnych, określonych produktów kosmetycznych i określonych paliw i produktów ropopochodnych oraz farb przeznaczonych dla artystów. Ftalan dibutyli nie może być również stosowany o stężeniach większych niż 0,1-procentowych w zabawkach i artykułach pielęgnacyjnych dla dzieci.

W 2011 r., na mocy sprostowania do rozporządzenia Komisji (UE) nr 143/2011 z dnia 17.02. 2011 r. zmieniającego załącznik XIV do rozporządzenia REACH (DzU L 44 z dnia 18.2.2011), ftalan dibutyli został umieszczony w załączniku XIV do rozporządzenia REACH, czyli w wykazie substancji podlegających procedurze udzielania zezwoleń. Oznacza to, że od dnia 21.02.2015 r. ftalan dibutyli nie będzie mógł być stosowany, chyba że osoba wprowadzająca go do obrotu uzyska zezwolenie na określone zastosowanie w UE. Jedynym zastosowaniem wyłącznie z obowiązku uzyskania zezwolenia jest sto-

sowanie związku w opakowaniach bezpośrednich produktów leczniczych. Objęcie ftalanu dibutyli procedurą udzielania zezwoleń wynika z jego potwierzonego szkodliwego działania na rozrodczość, a ponadto ftalan dibutyli został umieszczony na liście substancji podejrzewanych o zaburzenie gospodarki hormonalnej, sporządzonej w ramach implementacji Strategii UE (COM(2001)262).

Przy narażeniu zawodowym na ftalan dibutyli znaczenie ma przede wszystkim droga inhalacyjna, a w mniejszym stopniu kontakt ze skórą. Ze względu na małą prężność par w temperaturze pokojowej, podwyższone stężenia ftalanu dibutyli mogą wystąpić jedynie w procesach technologicznych przebiegających w podwyższonej temperaturze lub w procesach związanych z występowaniem aerozoli ftalanu dibutyli w powietrzu środowiska pracy. Wyniki pomiarów z lat 90. udostępnione przez jeden z europejskich zakładów wskazują, że w procesie produkcji ftalanu dibutyli średnie stężenie dla większości stanowisk pracy nie przekraczało $0,5 \text{ mg/m}^3$, a w przypadku kilku stanowisk wynosiło $1,1$ lub 5 mg/m^3 . W innym zakładzie średnie stężenie ftalanu dibutyli wynosiło $0,04 \text{ mg/m}^3$ w 1992 r. oraz $0,7 \text{ mg/m}^3$ w 1995 r. Pomiar stężeń ftalanu dibutyli wykonane w 1996 r. przy wytwarzaniu produktów zawierających ftalan dibutyli wskazują, że stężenia tego związku wynosiły $0,19 \div 0,75 \text{ mg/m}^3$ (produkcja kabli), $< 0,008 \text{ mg/m}^3$ (produkcja polimerów) oraz $< 0,03$ (produkcja polimerów dla przemysłu dekarckiego), (RAR 2004).

W Polsce pod koniec lat 80. ftalan dibutyli był produkowany w ilości 1200 t rocznie (Rolecki 1995). Obecnie nie ma danych o wielkości produkcji w Polsce ftalanu dibutyli. Na podstawie danych GIS z 2007 r. oraz z 2010 r. nie było pracowników narażonych na stężenia przekraczające obowiązujące normatywy (NDS – 5 mg/m^3 ; NDSC – 10 mg/m^3).

W wykazie chorób zawodowych obejmującym lata 2001-2010, wykonanym na podstawie danych Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych w Instytucie Medycyny Pracy, odnotowano tylko jeden przypadek choroby skóry u osoby narażonej na ftalan dibutyli zatrudnionej w zakładzie przetwórstwa przemysłowego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

W dostępnym piśmiennictwie opisano pojedynczy przypadek omyłkowego spożycia około 10 g ftalanu dibutyłu przez 23-letniego mężczyznę, u którego wystąpiły: nudności, wymioty i zawroty głowy, a po kilku godzinach: łzawienie, fotofobia i zapalenie rogówki. Badanie moczu wykazało obecność zwiększonej ilości: białka, erytrocytów oraz szczawianów. Po dwutygodniowym leczeniu objawy zatrucia ustąpiły (Cagianut 1954).

Janjua i in. (2007) przez 5 dni nakładali ochotnikom (26 mężczyzn) na skórę całego ciała krem zawierający po 2%: ftalanu dietylu (DEP), ftalanu dibutyłu (DBP) i butyloparabenu (BP) – 2 mg kremu/cm², tj. 34 ÷ 48 g kremu/ochotnika, średnio 40 g. Celem badania było określenie wpływu ww. związków na poziom hormonów płciowych i tarczycy we krwi badanych. Nie stwierdzono istotnych, wynikających z narażenia, zmian w stężeniu: FSH, LH, testosteronu, estradiolu, inhibiny B oraz hormonów tarczycy (TSH, FT4, T3).

Obserwacje kliniczne. Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W badaniu działania uczulającego ftalanu dibutyłu (DBP) przy zastosowaniu metody testów płatkowych z wykorzystaniem mieszaniny ftalanów: dibutyłu (2%), dietylu (2%) i dimetylu (2%) w wazelinie, uzyskano jedną pozytywną reakcję w grupie 1532 osób badanych (Schulsinger i in. 1980). Podobnie testy płatkowe zastosowane w badaniach Kaaber i in. (1979) nie wykazały działania uczulającego ftalanu dibutyłu.

Wśród pracowników zakładów produkujących obuwie wykonano testy skórne z użyciem ftalanu dibutyłu. W grupie 30 osób z objawami zapalenia skóry u trzech uzyskano wyniki pozytywne, natomiast w grupie 30 osób bez objawów zapalenia skóry było pięć osób. W zastosowanej 30-osobowej grupie kontrolnej wszystkie testy dały wynik negatywny. Autorzy nie podali ani wielkości stężeń ftalanu dibutyłu, ani rodzaju zastosowanego rozpuszczalnika (Vidovic i in. 1985).

W dostępnym piśmiennictwie opisano pojedyncze przypadki ludzi, u których wystąpiła re-

akcja alergiczna prawdopodobnie w wyniku kontaktu między innymi z ftalanem dibutyłu zawartym w pasku od zegarka – atopowe zapalenie skóry na lewym nadgarstku u 44-letniego mężczyzny (Husain 1975) czy też w aparacie słuchowym – zapalenie skóry wokół małżowiny usznej u 77-letniej kobiety (Oliwiecki i in. 1991). U dwóch kobiet, u których wystąpiło zapalenie skóry pach, potwierdzono alergiczne działanie ftalanu dibutyłu zawartego w stosowanym przez nie antyperspirancie (Sneddon 1972; Calnan 1975). W raporcie z 1985 r. dotyczącym oceny bezpieczeństwa stosowania ftalanów: dibutyłu, dimetylu i dietylu, opisano 11 różnych badań, w tym badania produktów kosmetycznych zawierających od 4,5% (dezodorant) do 6 lub 9% ftalanu dibutyłu (lakier do paznokci) oraz mieszaniny 5% ftalanu dibutyłu w wazelinie. Badania obejmowały testy skórne (48 h, do 4 tyg.) wykonane na grupach od 13 ÷ 159 osób. W 9/11 badań nie obserwowano objawów podrażnienia lub uczulenia w wyniku kontaktu produktów ze skórą. W 2/11 badaniach lakieru do paznokci (9% DBP) i dezodorantu (4,5% DBP) minimalne podrażnienie obserwowano odpowiednio u 12 i 13 osób badanych (RAR 2004).

Badania epidemiologiczne

Milkov i in. (1973) przeprowadzili badanie stanu zdrowia 147 osób (87 kobiet i 60 mężczyzn) narażonych na pary lub aerozole plastyfikatorów ftalanowych, głównie ftalanu dibutyłu (DBP) i wyższe ftalany alkilowe (DAP-789) oraz okresowo na: ftalan dioktylu (DOP), ftalan diizooktylu (DIOP) i ftalan benzylu butylu (BBP). Stężenie mieszaniny estrów w powietrzu środowiska pracy wynosiło 1,7 ÷ 66 mg/m³. Wśród osób badanych 75% miało nie więcej niż 40 lat. Staż pracy w narażeniu na plastyfikatory wynosił od pół roku do 5 lat u 54 pracowników, 6 ÷ 10 lat u 28 pracowników i 10 ÷ 19 lat u 65 osób. U badanych stwierdzano jedynie lekkie objawy zapalenia wielonerwowego, którego częstość i nasilenie wzrastały wraz ze stażem pracy. Zaburzenia czucia, które obserwowano, obejmowały wczesne stadium zmniejszania pobudliwości receptorów węchowych oraz receptorów narządu przedsionkowego i czucia skórznego.

Gilioli i in. (1978) opisali badanie skrinin-gowe obejmujące występowanie objawów neurologicznych u mężczyzn zatrudnionych przy produkcji ftalanów, w tym ftalanu dibutyłu: 23 pracowników było narażonych na ftalany, 6 na bezwodnik ftalowy i 9 na alkohole. Średnie stę-żenie ftalanów na stanowisku pracy wynosiło $1 \div 5 \text{ mg/m}^3$, stężenia chwilowe nie przekraczały 61 mg/m^3 . Wśród 23 mężczyzn narażonych na ftalany u 12 stwierdzono polineuropatie, u 7 obu-

stronne zmniejszenie czucia skórnej skóry dłoni i stóp, a u 3 zmniejszenie zdolności odczuwania wibracji.

W obu opisanych badaniach nie zastosowano odpowiedniej grupy kontrolnej, liczebność bada-nych populacji była niewielka, a badani byli nara-żeni na mieszaninę ftalanów, dlatego wyników powyższych badań nie można wykorzystać do jednoznacznej oceny toksyczności ftalanu dibuty-łu w warunkach narażenia zawodowego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Mediany dawek śmiertelnych ftalanu dibutyłu (DBP), które uzyskiwano w badaniach doświadczalnych na: szczurach, myszach i królikach, po podaniu związku: dożołądkowo, na skórę lub inhalacyjnie, wskazują, że ftalan dibutyłu jest substancją o stosunkowo małej toksyczności ostrej (tab. 2.). Wartości DL_{50} po podaniu dożo-łądkowym wynosiły $6300 \div 8000 \text{ mg/kg m.c.}$

(szczur), $4840 \div 5289 \text{ mg/kg m.c.}$ (mysz) oraz $10\,000 \text{ mg/kg m.c.}$ (świnka morska). Po aplikacji na skórę królika wartość DL_{50} określono na poziomie $> 20\,000 \text{ mg/kg m.c.}$, natomiast po podaniu ftalanu dibutyłu drogą inhalacyjną szczurom war-tości CL_{50} (4 h) wynosiły $\geq 15\,680 \text{ mg/m}^3$ oraz po nieokreślonym czasie narażenia – 4250 mg/m^3 . U myszy natomiast wartość CL_{50} (2h) wynosiła $25\,000 \text{ mg/m}^3$.

Tabela 2.

Mediany dawek (DL_{50}) lub stężeń śmiertelnych (CL_{50}) uzyskane w badaniach toksyczności ostrej ftalanu dibutyłu (DBP), (RAR 2004)

Gatunek zwierząt	Podanie związku	Wartości DL_{50}/CL_{50}
Szczur	dożołądkowe	$DL_{50} 8000 \text{ mg/kg}$
Szczur		$DL_{50} 6300 \text{ mg/kg}$
Mysz		$DL_{50} 4840 \text{ mg/kg}$
Mysz		$DL_{50} 5289 \text{ mg/kg}$
Świnka morska		$DL_{50} 10\,000 \text{ mg/kg}$
Szczur	inhalacyjne	$CL_{50}(4 \text{ h}) \geq 15\,680 \text{ mg/m}^3$
Szczur		$CL_{50}(bd) 4250 \text{ mg/m}^3$
Mysz		$CL_{50}(2 \text{ h}) 25\,000 \text{ mg/m}^3$
Królik	na skórę	$DL_{50} > 20\,000 \text{ mg/kg}$
Szczur	dootrzewnowe	$DL_{50} 3178 \text{ mg/kg}$
Szczur		$DL_{50} 4200 \text{ mg/kg}$
Mysz		$DL_{50} 3400 \div 4000 \text{ mg/kg}$

U myszy narażanych inhalacyjnie na ftalan dibu-tylu o dużym stężeniu (CL_{50} 2 h, $25\,000 \text{ mg/m}^3$) obserwowano: wyraźne objawy podrażnienia oczu i błon śluzowych górnych dróg oddecho-wych, spowolnienie oddechu, ataksję oraz nie-dowładę tylnych łap (Voronin 1975). W innym badaniu u kotów narażanych na ftalan dibutyłu o stężeniu 1000 mg/m^3 przez 5,5 h oraz u myszy

narażanych na związek o stężeniu 250 mg/m^3 przez 2 h wystąpiło podrażnienie błony śluzowej nosa (BIBRA 1987; BUA 1987). U kotów stęże-nie $11\,000 \text{ mg/m}^3$ wywoływało: nadmierne śli-nienie, niepokój oraz osłabienie. Objawy ustępo-wały po przerwaniu narażenia (BUA 1987).

Szczury Sprague-Dawley (5/płeć/dawka) na-rażano na aerozol ftalanu dibutyłu o stężeniach:

12450; 15680 lub 16270 mg DBP/m³ powietrza przez 4 h i obserwowano przez 14 dni. Wartość CL₅₀ oszacowano na poziomie $\geq 15\ 680$ mg/m³/4 h, przy którym obserwowano zmniejszenie częstości oddychania. U 1 samca i 1 samicy narażanych na ftalan dibutyli o stężeniu 15 680 mg/m³ obserwowano w obrazie makroskopowym białe ogniska we wszystkich płatach płuc, a u dwóch samic przy narażeniu na ftalan dibutyli o stężeniu 12 450 mg/m³ oraz u 1 samca i 1 samicy po narażeniu na ftalan dibutyli o stężeniu 16 270 mg/m³ ciemnoczerwone plamiste zabarwienie płuc (*Greenough* i in. 1981).

Nierozcieńczony ftalan dibutyli podany na skórę królików (3 osobniki; powierzchnia 2,5/2,5 cm) spowodował bezpośrednio po naniesieniu rumień (miernego stopnia, bez obrzęku) u 2 zwierząt, utrzymujący się przez 24 h. Po 48 h rumień ustąpił (BASF 1990a). W innym badaniu działania drażniącego ftalanu dibutyli po podaniu na nieuszkodzoną i uszkodzoną skórę królików (3 samce i 3 samice; powierzchnia 2,5/2,5 cm) obserwowano słabą reakcję, która po 72 h ustąpiła całkowicie (*Greenough* i in. 1981).

Podanie nierozcieńczonego ftalanu dibutyli do worka spojówkowego oka królików wywołało minimalne przekrwienie spojówek po 1 ÷ 24 h, które całkowicie ustąpiło po 48 (*Greenough* i in. 1981) i 72 h (BASF 1990b). U zwierząt nie obserwowano objawów podrażnienia rogówki i tęczy (BASF 1990b; *Greenough* i in. 1981).

W badaniach dotyczących działania uczulającego ftalanu dibutyli prowadzonych na świnkach morskich (BASF 1990c; *Greenough* i in. 1981) i królikach (BASF 1957) nie obserwowano reakcji alergicznych u badanych zwierząt.

W 5-dniowym badaniu inhalacyjnym szczury Sprague-Dawley (grupy po 15 samców) narażano na ftalan dibutyli o stężeniach: 0; 6; 28 lub 80 mg/m³ 6 h/dzień. U narażanych zwierząt nie obserwowano zmian masy ciała, płuc oraz wątroby. Aktywność aminotransferaz alaninowej (ALAT) i asparaginowej (ASPAT) oraz stężenie albumin w osoczu zwiększyły się (wzrost istotny statystycznie) przy stężeniu 80 mg/m³ (*Walseth* i in. 1984).

W 28-dniowym badaniu szczury Wistar (po 5 zwierząt w grupie) narażano inhalacyjnie (OECD TG 412) na aerosol ftalanu dibutyli o stężeniach: 1,18; 5,57 lub 509 mg/m³ przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Żadne ze zwierząt nie padło. Nie obserwowano istotnych zmian w: zachowaniu, pobudliwości i ruchliwości zwierząt oraz w średniej masie ciała. Parametry krwi (morfologiczne i bio-

chemiczne) nie różniły się od tych z grupy kontrolnej, podobnie jak wynik badania moczu. Istotnie statystycznie zwiększenie bezwzględnej masy płuc obserwowano u samców narażanych na ftalan dibutyli o stężeniu 5,57 mg/m³ (18,4-procentowy wzrost) lub 49,3 mg/m³ (11,1-procentowy wzrost). Natomiast zmiana ta była mniejsza w grupie narażanej na ftalan dibutyli o stężeniu 509 mg/m³ (8,1-procentowy wzrost). Bezwzględna masa jąder zmniejszyła się we wszystkich narażanych grupach, jednak podobnie jak w przypadku masy płuc zmiany były istotne statystycznie jedynie po narażeniu na ftalan dibutyli o małych stężeniach: 1,18 mg/m³ (11,6%), 5,57 (10,6%), 49,3 mg/m³ (9,3%) oraz 509 mg/m³ (7,3%). W związku z tym, że względna masa płuc i jąder nie różniły się od danych z grupy kontrolnej, a wyniki badań histopatologicznych nie wykazały nieprawidłowości, autorzy uznali powyższy skutek za przypadkowy. Oftalmoskopia nie wykazała żadnych nieprawidłowości. Istotne, zależne od wielkości dawki, zmiany zaobserwowane w badaniach histopatologicznych dotyczyły nabłonka górnych dróg oddechowych. Stężenie ftalanu dibutyli $\geq 1,18$ mg/m³ powodowało zależny od dawki miejscowy rozrost komórek nabłonka nosa. Na poziomie II zmiany obserwowano u: 0/2/3/5/5 samców i 0/3/5/5/5 samic narażanych odpowiednio na ftalan dibutyli o stężeniach: 0; 1,18; 5,57; 49,3 lub 509 mg/m³. Na poziomie III zmiany dotyczyły odpowiednio 0/0/2/4/5 samców i 0/2/4/5/5 samic, natomiast na poziomie IV – 0/0/1/2/5 samców i 0/2/4/4/5 samic. Nasilenie zmian zwiększało się wraz ze stężeniem związku – od minimalnych do średnich. Nieznaczna, ale zależna od wielkości stężenia, metaplasja płaskonabłonkowa krtani (poziom I) wystąpiła u 0/1/3/4/5 samców i u 0/1/3/5/4 samic narażonych odpowiednio na ftalan dibutyli o stężeniach: 0; 1,18; 5,57; 49,3 lub 509 mg/m³. Po narażeniu na związek o stężeniu 509 mg/m³ u 4/10 zwierząt wystąpiły czerwone strupy w nozdrzach. Autorzy przyjęli stężenie 509 mg/m³ ftalanu dibutyli (największa zastosowana dawka) za wartość NOAEL dla toksyczności układowej. Natomiast stężenie 1,18 mg/m³ przyjęto za wartość LOAEL dla zmian lokalnych obserwowanych w obrębie nosa (*Gamer* i in. 2000), (tab. 3.).

W 2-tygodniowych badaniach, w których szczurom Wistar samcom podawano z paszą dawki: 1,1; 5,2; 19,9; 60,6 lub 212,5 mg/kg m.c. ftalanu dibutyli, zwiększenie aktywności enzymów obecnych w peroksysomach wątroby obserwowano powyżej dawki 19,9 mg/kg m.c., którą przyjęto za wartość

NOAEL dla tego skutku (Jansen i in. 1993). W innym 3-tygodniowym badaniu szczurom F344 obu płci podawano dawki: 600; 1200 lub 2100 mg/kg m.c. ftalanu dibutyłu. Nie określono wartości NOAEL dla zwiększenia aktywności enzymów peroksydomów, gdyż skutek ten wystąpił po najmniejszej zastosowanej dawce. Ponadto, po dawce 600 mg/kg m.c. obserwowano zwiększenie masy wątroby i zmniejszenie stężenia triglicerydów oraz cholesterolu we krwi (Barber i in. 1987; BIBRA 1986). W kolejnym, 4-tygodniowym badaniu na szczurach F344 samcach zwierzętom podawano z paszą dawki: 51,5; 104; 515; 1040 lub 2600 mg/kg m.c. ftalanu dibutyłu. Zwiększenie aktywności enzymów peroksydomów obserwowano po narażeniu na związek o stężeniu 104 mg/kg m.c. (NOAEL), natomiast zależne od wielkości dawki zwiększenie masy wątroby obserwowano po wszystkich zastosowanych dawkach ftalanu dibutyłu (BIBRA 1990).

Wyniki badań przeprowadzonych na naczelnym (poza człowiekiem) nie potwierdziły skutków działania ftalanu dibutyłu na wątrobę (w tym proliferacji peroksydomów) analogicznych do obserwowanych u szczurów (Pugh i in. 2000; Rhodes i in. 1986; Short i in. 1987).

W badaniach toksyczności przedłużonej ftalanu dibutyłu (u szczurów) ukierunkowanych na obserwację szkodliwego działania związku na jądra, najmniejszą zastosowaną dawką działającą szkodliwie na jądra szczurów było 250 mg/kg m.c., po której wystąpiły zmiany zanikowe w obrębie gonad (5% kanalików nasiennych), (Srivastava i in. 1990).

Dawki ≥ 500 mg/kg m.c. ftalanu dibutyłu powodowały zmniejszenie: masy jąder oraz dodatkowych gruczołów płciowych, zmniejszenie stężenia cynku w jądrach oraz stężenia testosteronu we krwi, a ponadto zwiększenie stężenia testosteronu w jądrach oraz ilości cynku wydalanego z moczem (Cater i in. 1977; Gray i in. 1982; 1983; Oishi i in. 1980; Srivastava i in. 1990). Po dawkach powyżej 1000 mg DBP/kg m.c. opisywano również: rozrost komórek śródmiąższowych jąder, zmniejszenie ruchliwości i liczebności plemników oraz nieprawidłowości w ich budowie (Kim i in. 2004; Tsutsumi i in. 2004; Farombi i in. 2007). Również u samców świnek morskich, którym podawano dożołądkowo dawki 2000 mg/kg m.c. ftalanu dibutyłu przez 7 dni, obserwowano istotne zmiany w jądrach (zanik nabłonka plemnikotwórczego), (Gray i in. 1982). U myszy i chomików zmiany wywołane narażeniem na ftalan dibutyłu były mniej znaczne. Dawki 2000 mg/kg m.c. ftalanu dibutyłu podawane dożołądkowo przez 9 dni wywołały lekkie zmiany w obrębie jąder u myszy. Natomiast dawki 2000 lub 3000 mg/kg m.c. ftalanu dibutyłu podawane przez 9 dni chomikom nie powodowały skutków szkodliwych, podobnie jak dawka 500 mg/kg m.c. podawana przez 35 dni. Dopiero dawki 1000 mg/kg m.c. ftalanu dibutyłu podane dożołądkowo chomikom przez 35 dni wywołały zmniejszenie masy jąder (Gray i in. 1982; 1983).

Omawiane wyniki badań przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.
Toksyczność przedłużona ftalanu dibutyłu (DBP)

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie dożołądkowe			
Szczury Wistar, 2 tygodnie, podawanie z paszą dawek: 1,1; 5,2; 19,9; 60,6 i 212,5 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: 19,9 mg/kg m.c./dzień (zwiększenie aktywności enzymów związanych z pracą peroksydomów)	$\geq 60,6$ mg/kg m.c./dzień: zwiększenie aktywności enzymów peroksydomów (wskaźnik proliferacji peroksydomów)	Jansen i in. 1993
Szczury F344 – grupy po 5 osobników tej samej płci, 3 tygodnie, podawanie z paszą dawek: 0; 600; 1200 lub 2100 mg/kg m.c./dzień	LOAEL: 600 mg/kg m.c./dzień (dla zwiększenia aktywności enzymów związanych z pracą peroksydomów oraz masy wątroby)	≥ 600 mg/kg m.c./dzień: zwiększenie aktywności enzymów peroksydomów (wskaźnik proliferacji peroksydomów); zwiększenie masy wątroby; zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu we krwi	Barber i in. 1987; BIBRA 1986
Szczury F344 – samce, 4 tygodnie, podawanie z paszą dawek: 51,5; 104; 515; 1040 i 2600 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: 104 mg/kg m.c./dzień (zwiększenie liczby peroksydomów)	$\geq 51,5$ mg/kg m.c./dzień: zwiększenie masy wątroby;	BIBRA 1990

Tabela 4.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła ftalanu dibutyly (DBP)

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie dozołdkowe			
Myszy B6C3F1 – grupy po 10 samców, 13 tygodni, podawanie z paszą dawek: 0; 163; 353; 812; 1601 lub 3689 mg/kg m.c.	NOAEL: 353 mg/kg m.c./dzień LOAEL: 812 mg/kg m.c./dzień	<p>≥ 812 mg/kg m.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie względnej masy wątroby - istotny statystycznie wzrost stężenia cynku w jądrach; <p>≥ 1601 mg/kg m.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach; <p>3689 mg/kg m.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne statystycznie zmniejszenie masy jądra oraz zwiększenie liczby plemników/g jądra - proliferacja peroksysomów hepatocytów 	NTP 1995
Myszy B6C3F1 – grupy po 10 samic, 13 tygodni, podawanie z paszą dawek: 0; 238; 486; 971; 2137 lub 4278 mg/kg m.c.	LOAEL: 238 mg/kg m.c./dzień	<p>≥ 238 mg/kg m.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne statystycznie zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nerek; <p>≥ 971 mg/kg m.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie względnej masy wątroby; <p>≥ 2137 mg/kg m.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach; <p>4278 mg/kg m.c.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - minimalna anemia i istotne statystycznie zmniejszenie hematokrytu - proliferacja peroksysomów hepatocytów 	
Szczury F344/N – grupa 10 samców, 13 tygodni, podawanie z paszą dawek: 0; 176; 359; 720; 1540 lub 2964 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: 177 mg/kg m.c./dzień	<p>≥ 176 mg/kg m.c. /dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie stężenia triglicerydów; <p>≥ 359 mg/kg m.c. /dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wzrost względnej masy wątroby i nerek - minimalna anemia (istotne statystycznie zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów, zmniejszenie hematokrytu) - zwiększenie liczby płytek krwi - wzrost aktywności enzymów związanych z pracą peroksysomów; <p>≥ 720 mg/kg m.c. /dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała - nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach; - uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego; <p>≥ 1540 mg/kg m.c. /dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne statystycznie zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy jąder - istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu i triglicerydów - istotny statystycznie wzrost aktywności fosfatazy zasadowej w osoczu 	NTP 1995

cd. tab. 4.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
<p>Szczury Fisher 344 – grupy 10 samic, 13 tygodni, podawanie z paszą dawek: 0; 178; 356; 712; 1413 lub 2943 mg/kg m.c./dzień</p>	<p>NOAEL: 177 mg/kg m.c./dzień</p>	<ul style="list-style-type: none"> - istotny statystycznie wzrost stężenia kwasów żółciowych - istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cynku w jądrach - istotne statystycznie zaburzenia spermatogenezy (zmniejszenie liczby spermatyd, liczby i ruchliwości plemników); <p>2964 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - znaczne osłabienie wynikające ze zmniejszonego spożycia paszy - 45% zmniejszenie masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej - całkowity zanik nabłonka plemnikotwórczego - wyraźna proliferacja peroksysomów <p>≥ 356 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotny statystycznie wzrost stężenia kwasów żółciowych - wzrost aktywności enzymów związanych z pracą peroksysomów <p>≥ 712 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby - wzrost względnej masy nerek - zmniejszenie stężenia triglicerydów we krwi - istotny statystycznie wzrost aktywności fosfatazy zasadowej w osoczu - nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach; <p>≥ 1413 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała - zmniejszenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi; <p>2943 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - znaczne osłabienie wynikające ze zmniejszonego spożycia paszy - 73-procentowe zmniejszenie masy ciała w stosunku do grupy kontrolnej - zwiększona liczba peroksysomów w wątrobie 	
<p>Szczury Wistar – samce i samice, liczebność grup: bd 3 miesiące, podawanie z paszą dawek około: 0; 30; 152; 752; 1075 mg/kg m.c. (samce) 0; bd; bd; bd; 1111 mg/kg m.c. (samice)</p>	<p>NOAEL: 152 mg/kg m.c./dzień</p>	<p>≥ 752 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotny statystycznie wzrost względnej masy wątroby i nerek - zmniejszenie stężenia hemoglobiny - zmniejszenie hematokrytu - zmniejszenie liczby erytrocytów - zmniejszenie stężenia triglicerydów - wzrost stężenia glukozy i albumin w osoczu - istotne statystycznie zwiększenie aktywności oksydazy P_{CoA}^a i zmniejszenie stężenia T₃^b <p>W badaniach nie stwierdzono zmian w funkcjach neurologicznych zwierząt oraz zmian w obrębie jąder</p>	<p>Schilling i in. 1992</p>

cd. tab. 4.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne			
Szczury – grupy po 15 samców, 93 dni, narażenie inhalacyjne: 0; 0,098; 0,256 lub 0,98 mg/m ³ 24 h na dobę	–	≥ 0,256 mg/m ³ : – wzrost stężenia gammaglobulin w surowicy (bd o istotności statystycznej)	<i>Men'shikova</i> 1971

Objaśnienia:

^a PCoA – Palmitylo-CoA; ^b T3 – trójiodotyronina.

W 13-tygodniowych badaniach NTP myszy B6C3F1 (grupy po 10 samców i 10 samic) otrzymywały dawki ftalanu dibutyly z paszą – samce dawki: 0; 163; 353; 812; 1601 lub 3689 mg/kg m.c. oraz samice: 0; 238; 486; 971; 2137 lub 4278 mg/kg m.c. Od dawki 812 mg/kg m.c. (samce) i 971 mg/kg m.c. (samice) obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała oraz zwiększenie względnej masy wątroby. We wszystkich grupach samic otrzymujących ftalan dibutyly wystąpiło zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nerek – zmiana ta nie była zależna od dawki, ale była istotna statystycznie, oprócz wzrostu bezwzględnej masy nerek w grupie otrzymującej największą dawkę ftalanu dibutyly. Również od dawki 812 mg/kg m.c. obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia cynku w jądrach. Stężenie testosteronu w osoczu było zróżnicowane, ale ogólnie większe w porównaniu z grupą kontrolną (zmiana nieistotna statystycznie). U samic otrzymujących największą dawkę ftalanu dibutyly stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie hematokrytu. W badaniach histopatologicznych wątroby samców otrzymujących ftalan dibutyly w dawce 1601 lub 3689 mg/kg m.c. oraz samic otrzymujących ftalan dibutyly w dawce 2137 lub 4278 mg/kg m.c. stwierdzono nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach. U samców otrzymujących największą dawkę ftalanu dibutyly obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie masy najądrzy oraz zwiększenie liczby spermatyd/g jądra. W powyższym badaniu nie obserwowano zmian w przebiegu rui w żadnej z grup narażanych samic. Autorzy badania ustalili wartości NOAEL na poziomie 353 mg/kg m.c dla samców oraz LOAEL na poziomie 812 mg/kg m.c dla samców i 238 mg/kg m.c. dla samic (NTP 1995).

W powyższym badaniu NTP opisano również skutki narażenia szczurów F344/N na ftalan

dibutyly. Grupy po 10 samców i samic otrzymywały z paszą dawki: 0; 176; 359; 720; 1540 lub 2964 mg/kg m.c. ftalanu dibutyly (samce) oraz dawki: 0; 178; 356; 712; 1413 lub 2943 mg /kg m.c. ftalanu dibutyly (samice) przez 13 tygodni. Istotne statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała wystąpiło u samców otrzymujących dawki ≥ 720 mg/kg m.c. oraz u samic ≥ 1413 mg/kg m.c. Zwierzęta otrzymujące największą dawkę ftalanu dibutyly były silnie osłabione ze względu na znacząco zmniejszone spożycie paszy. W badaniach hematologicznych u samców otrzymujących dawki ≥ 359 mg/kg m.c. stwierdzono: istotne statystycznie zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby erytrocytów oraz zwiększenie liczby płytek krwi, a także zmniejszenie hematokrytu (ostatnia zmiana była istotna statystycznie od dawki 1540 mg ftalanu dibutyly/kg m.c.). Liczba erytrocytów jądrzastych wzrosła istotnie statystycznie w grupach samców i samic otrzymujących największą dawkę ftalanu dibutyly. Zarówno u samic, jak i samców wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu (po dwóch największych dawkach ftalanu dibutyly) i zależne od dawki zmniejszenie stężenia triglicerydów (od dawki 712 mg/kg m.c. u samic i we wszystkich grupach samców). Zarówno u samic, jak i u samców obserwowano istotny statystycznie wzrost aktywności fosfatazy zasadowej w osoczu (≥ 1540 mg/kg m.c. u samców i ≥ 712 mg/kg m.c. u samic) oraz stężenia kwasów żółciowych (≥ 1540 mg/kg m.c. u samców i ≥ 356 mg/kg m.c. u samic). Zależny od dawki wzrost aktywności PCoA obserwowano zarówno u samic, jak i u samców odpowiednio od dawki 356 lub 359 mg/kg m.c. Wzrost względnej masy wątroby i nerek wystąpił u samców otrzymujących dawkę ≥ 359 mg ftalanu dibutyly/kg m.c./dzień i u samic otrzymujących dawkę ≥ 712 mg ftalanu dibutyly/kg m.c./dzień. W badaniach histopatolo-

gicznych wątroby szczurów obserwowano, podobnie jak u myszy, nagromadzenie lipofuscyny w hepatocytach (u samców od dawki ≥ 720 , u samic ≥ 712 mg ftalanu dibutyli/kg m.c.). Ponadto stwierdzono zwiększoną liczbę peroksysomów w wątrobie w grupach narażonych na największą dawkę ftalanu dibutyli. U samców otrzymujących dawkę ≥ 1540 mg/kg m.c./dzień ftalanu dibutyli obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie masy jąder, natomiast po dawce ≥ 720 mg ftalanu dibutyli/kg m.c. obserwowano, zależne od dawki, zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego, którego całkowity zanik wystąpił po dawce 2964 mg/kg m.c. Istotne statystycznie zaburzenia spermatogenezy (zmniejszenie liczby spermatyd, liczby i ruchliwości plemników) obserwowano w grupach zwierząt otrzymujących dawki ≥ 1540 mg ftalanu dibutyli /kg m.c. Autorzy przyjęli dawkę 177 mg/kg m.c. ftalanu dibutyli za wartość NOAEL zarówno dla samców, jak samic (NTP 1995).

W trzymiesięcznym badaniu przeprowadzonym dla firmy BASF, zgodnie z wytycznymi OECD (TG 408), szczurom Wistar podawano

ftalan dibutyli z paszą. Wartość NOAEL ustalono na poziomie 152 mg/kg m.c. Kolejna dawka 752 mg/kg m.c. wywołała zmniejszenie: stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz liczby erytrocytów i stężenia triglicerydów, a także wzrost stężenia glukozy i albumin w osoczu. Ponadto obserwowano istotne statystycznie zwiększenie aktywności oksydazy PCoA i zmniejszenie stężenia T3 oraz również istotny statystycznie wzrost względnej masy wątroby i nerek. W badaniach nie stwierdzono zaburzeń ze strony układu nerwowego oraz zmian w gonadach (jądrach), (Schilling i in. 1992).

W 93-dniowych badaniach toksyczności przewlekłej ftalanu dibutyli szczury samce (15 w grupie) narażano inhalacyjnie na ftalan dibutyli o stężeniach: 0; 0,098; 0,256 lub 0,98 mg/m³ 24 h/dzień. Nie obserwowano zmian w przyroście masy ciała ani innych klinicznych objawów toksyczności ftalanu dibutyli. Zmniejszenie liczby leukocytów u zwierząt narażanych na dwie największe dawki było jedynym opisanym w badaniu skutkiem narażenia. Autor nie określił istotności statystycznej obserwowanej zmiany (Men'shikova 1971).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W większości badań opisanych w dostępnym piśmiennictwie ftalan dibutyli (DBP) nie wykazywał działania mutagennego zarówno w testach przeprowadzonych w warunkach in vitro na bakteriach, grzybach i wybranych komórkach ssaków, jak i w testach w warunkach in vivo na *Drosophila melanogaster* i myszach (Zeiger i in.

1985; Agarwal i in. 1985; Seed 1982; Kurata 1975; Shahin i in. 1977; Zimmermann i in. 1984; NTP 1995; Ishidate i in. 1977; Abe i in. 1977; Litton Bionetics 1985; Izmerov i in. 1982; BASF 1990d). Zgodnie z obowiązującą obecnie w UE klasyfikacją substancji chemicznych, ftalan dibutyli nie jest klasyfikowany jako substancja mutagenna. Wyniki dostępnych badań przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Działanie mutagenne ftalanu dibutyli (DBP)

Rodzaj testu	Dawki	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
Testy w warunkach in vitro (bakterie, grzyby)				
<i>Salmonella</i> Typhimurium, mutacje pierwotne	100 µg/płytki	–	–	Zeiger i in. 1985
	10 000 µg/płytki	–	–	
<i>Salmonella</i> Typhimurium, mutacje pierwotne	100 ÷ 2000 µg/płytki	–	dla TA100: ?	Agarwal i in. 1985
<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA100), mutacje pierwotne	12,5 mg/płytki	–	–	Seed 1982
	24 mg/płytki	–	+/-	
	50 mg/płytki	–	+/-	

cd. tab. 5.

Rodzaj testu	Dawki	Wynik		Piśmiennictwo
		z aktywacją metaboliczną	bez aktywacji metabolicznej	
<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA98, TA100), mutacje pierwotne	10 mg/płytką	–	nb	Kurata 1975
<i>Escherichia coli</i> (uvrA–), mutacje pierwotne	10 mg/płytką	nb	–	Kurata 1975
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (XV 185-14C), mutacje pierwotne	10 µl/ml	–	–	Shahin i in. 1977; Zimmermann i in. 1984
	20 µl/ml	–	–	
	100 µl/ml	–	–	
Testy w warunkach in vitro (komórki ssaków)				
Komórki chłoniaka myszy L5178Y TK +/- mutacje pierwotne	12,5 ÷ 150 nl/ml	+	–	Hazleton 1986
Komórki chłoniaka myszy L5178 TK +/- mutacje pierwotne	> 46 µg/ml	nb	–	NTP 1995
Komórki płuc chomika chińskiego (CHL), aberracje chromosomowe (CA)	< 31 µg/ml	nb	–	Ishidate i in. 1977
Komórki jajnika chomika chińskiego (CHO), test wymiany chromatyd siostrzanych (SCE), aberracje chromosomowe (CA)	0,28 ÷ 287 µg/ml	nb	SCE: +/- CA: –	Abe i in. 1977
Komórki BALB/3T3, test transformacji komórkowej	bd	nb	–	Litton Bionetics 1985
Testy w warunkach in vivo				
<i>Drosophila melanogaster</i> – recesywne mutacje letalne sprzężone z płcią	0,5 g/kg m.c.	–	–	Izmerov i in. 1982
Myszy (NMRI), test mikrojądrowy		–	–	BASF 1990d
Myszy (B6C3F1), test mikrojądrowy	0 ÷ 3689 mg/kg m.c. (samce)	–	–	NTP 1995
DBP w paszy przez 13 tyg.	0 ÷ 4278 mg/kg m.c. (samice)			

Objaśnienia:

– wynik negatywny; + wynik pozytywny; +/- wynik słabo pozytywny; ? wynik niejednoznaczny; nb nie badano.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących rakotwórczego działania ftalanu dibutyly (DBP) na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących długoterminowych badań

działania rakotwórczego ftalanu dibutyly (DBP) na zwierzęta laboratoryjne. W jednym z badań działania reprotoksycznego, w którym ciężarnym samicom szczura podawano ftalan dibutyly dożołądkowo zgłębnikiem od 12. ÷ 21. dnia ciąży, stwierdzono trzy gruczolaki jądra z komórek śródmiążzowych u dwóch samców z pokolenia F₁ pochodzących od samic narażanych na dawkę 500 mg/kg m.c. ftalanu dibutyly (Mylchreest i in. 1999), (tab. 6.).

DZIAŁANIE EMBRIOTOKSYCZNE, TERATOGENNE ORAZ WPŁYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość ludzi

Ftalan dibutyłu (DBP) jest zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 2., z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia – R61 (może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki) oraz jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 3., z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia – R62 (możliwe ryzyko upośledzenia płodności). Opisane w piśmiennictwie badania epidemiologiczne w kierunku działania na rozrodczość i dziecko w łonie matki dotyczą narażenia na grupę związków, jaką są ftalany, a opublikowane wyniki potwierdzają ich szkodliwe działanie na płodność (Duty i in. 2003; 2005; Latini i in. 2006; Queiroz i in. 2006; Aldyreva i in. 1975; Hauser i in. 2006) i płód (Weuve i in. 2006; Marsee i in. 2006; Swan i in. 2006; Main i in. 2006).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość zwierząt

W badaniach nad działaniem ftalanu dibutyłu (DBP) na rozrodczość u zwierząt doświadczalnych

do najczęstszych skutków narażenia zaliczono: zmniejszenie płodności, zmiany zanikowe w gonadach męskich, zmiany zwyrodnieniowe w najądrzach i zmniejszenie produkcji plemników. Skutki działania ftalanu dibutyłu na potomstwo obejmowały: wzrost częstości resorpcji płodów, zmniejszenie liczby żywych urodzeń i wady rozwojowe płodów (głównie samców). Spośród wszystkich dostępnych wyników badań szkodliwego działania ftalanu dibutyłu na rozrodczość, najmniejsze wyznaczone wartości NOAEL wynosiły: 50 mg/kg m.c./dzień dla zaburzeń płodności oraz 30 mg/kg m.c./dzień dla szkodliwego działania na płód (Lamb i in. 1987; Morissey i in. 1989; Gray i in. 1999; 2006; NTP 1995; 2002; Wine i in. 1997; IRDC 1984; Shiota i in. 1980; Ema i in. 1993; 1994; 1997; 1998; Saillenfait i in. 1998; Mylchreest i in. 1998; 1999; Chen i in. 2011; Tsutsumi i in. 2004; MAK 2010; Cummings i in. 1987; Lehmann i in. 2004). Szczegółowe opisy dostępnych wyników badań nad działaniem ftalanu dibutyłu na rozrodczość wraz z określonymi przez badaczy wartościami NOAEL/LOAEL podano w tabeli 6.

Tabela 6.

Działanie reprotoksyczne, embriotoksyczne i teratogenne ftalanu dibutyłu (DBP)

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Dawki, skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury – działanie reprotoksyczne, embriotoksyczne i teratogenne			
Szczury Long-Evans i SD – badanie wielopokoleniowe, grupy po 10 ÷ 12 samców i samic (P ₀), podawanie zgłębnikiem dawek: 0; 250 lub 500 mg/kg m.c./dzień Dodatkowa grupa samców – 1000 mg/kg m.c. Pokolenie P ₀ narażane od momentu odstawienia od matek do okresu krzyżowania i laktacji Pokolenie F ₁ nienarażane	LOAEL: 250 mg/kg m.c./dzień (płodność, działanie embriotoksyczne)	<p>pokolenie P₀:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 250 mg/kg m.c./dzień: <ul style="list-style-type: none"> – opóźnienie procesu dojrzewania u samców; ≥ 500 mg/kg m.c./dzień: <ul style="list-style-type: none"> – zmniejszenie płodności u samców (zmiany zanikowe w jądrach, zmniejszona produkcja plemników) – zmniejszenie płodności u samic (zwiększona częstość późnych resorpcji); <p>pokolenie F₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wady rozwojowe, w tym nie w pełni rozwinięte najądrza, spodziectwo, niezstąpienie jąder, przemieszczenie jąder (u samców) oraz nie w pełni rozwinięte nerki (u samców i samic) 	Gray i in. 1999

cd. tab. 6.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Dawki, skutki narażenia	Piśmiennictwo
<p>Szczury Sprague-Dawley – badanie dwupokoleniowe, grupy po 20 samców i 20 samic, (grupa kontrolna 40 samic i 40 samców) podawanie z dietą dawek: 0; 52; 256 lub 509 mg/kg m.c./dzień (samce) i 0; 80; 385 lub 794 mg/kg m.c./dzień (samice) Pokolenie F₁ narażane analogicznie</p>	<p>LOAEL 52/80 mg/kg m.c./dzień (samce/samice) (działanie embriotoksyczne) NOAEL 385 mg/kg m.c./dzień (toksyczność – matki)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejszona liczba produkowanych plemników - obniżona płodność – stosunek liczby młodych z pokolenia F₂ do liczby młodych w pokoleniu F₁ wynosił: 24/179, 10/76 i 4/20 odpowiednio dla dawek: 0, 250, 500 mg DBP/kg m.c. - kilka przypadków wrodzonej anoftalmii - zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej (500 mg/kg m.c./dzień) <p>pokolenie P₀ samice: ≥ 80 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie masy ciała - zmniejszenie liczby żywych płodów w miocie; <p>794 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wzrost względnej masy wątroby i nerek - mniejsza masa urodzeniowa młodych F₁; <p>pokolenie F₀ samce: 509 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wzrost względnej masy wątroby i nerek - wzrost względnej masy ogona prawego najądrza; <p>parametry odnoszące się do nasienia i przebieg cykli rujowych w pokoleniu F₀ pozostały bez istotnych zmian;</p> <p>pokolenie F₁ samce: ≥ 52 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak lub nie w pełni wykształcone najądrza (1/20 samców); <p>≥ 256 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - znaczący wzrost względnej masy nerek - brak lub nie w pełni wykształcone najądrza (1/20 samców) - zmiany zanikowe w jądrach (1/20 samców) - zwyrodnienie kanalików nasennych u 3/10 samców; <p>509 mg/kg m.c./dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie masy ciała i zmniejszenie względnej masy wszystkich narządów rozrodczych, natomiast względna masa nerek i wątroby była większa - brak lub nie w pełni wykształcone najądrza (12/20 samców) - zmiany zanikowe w jądrach (4/20 samców) - zwyrodnienie kanalików nasennych u 8/10 samców - istotne statystycznie zmniejszenie liczby wytwarzanych plemników - wnętrostwo (3/20), nie w pełni 	<p>NTP 1995; Wine i in. 1997</p>

cd. tab. 6.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Dawki, skutki narażenia	Piśmiennictwo
<p>Szczury Charles River – COBS CD badanie dwupokoleniowe, podawanie z paszą dawek: 0; 5; 50 lub 500 mg/kg m.c./dzień 60 (samce) i 14 (samice) dni przed krzyżowaniem (<i>prior to mating</i>), a następnie podczas krzyżowania, ciąży i laktacji; płęć narażana krzyżowana z nienarażaną</p> <p>Młode F₁ pochodzące od narażanych samic narażano przez kolejne 7 tygodni po zakończeniu laktacji (warunki analogiczne do narażania matek)</p> <p>(badanie zgodne z GLP)</p>	<p>NOAEL: 500 mg/kg m.c./dzień (reprotoksyczność u samców i dla działania embriotoksycznego po narażeniu ojców)</p> <p>NOAEL 50 mg/kg m.c./dzień (toksyczność układowa – matki oraz embriotoksyczność po narażeniu matek)</p>	<p>rozwinęte pęcherzyki nasienne (4/20) oraz nie w pełni rozwinięty penis lub napletek (4/20);</p> <p>pokolenie F₁ samice: 794 mg/kg m.c./dzień: – istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała i zmniejszenie bezwzględnej masy prawego jajnika, wątroby i nerek; u samic F₁ nie wystąpiły zmiany w częstotliwości i długości cyklu rujowego;</p> <p>pokolenie F₂ żywo urodzone młode (samce i samice): – mniejsza masa urodzeniowa we wszystkich grupach dawkowania (różnica istotna statystycznie)</p> <p>pokolenie F₀ samce: ≥ 5 mg/kg m.c./dzień: – nieznaczne zwiększenie względnej masy nerek (histopatologia w normie);</p> <p>500 mg/kg m.c./dzień: – istotne statystycznie zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby i nerek;</p> <p>pokolenie F₀ samice: 500 mg/kg m.c./dzień: – zmniejszenie przyrostu masy ciała w okresie ciąży i laktacji (zmiana istotna statystycznie w 7.; 9. i 11. tyg.) – istotne statystycznie zwiększenie względnej masy nerek (histopatologia w normie);</p> <p>pokolenie F₁ po samicach narażanych na 500 mg/kg m.c.: – zmniejszenie masy urodzeniowej oraz przyrostu masy ciała młodych w okresie laktacji (u młodych nienarażanych i narażanych po laktacji) – wśród młodych nieotrzymujących DBP, ale pochodzących od matek z grupy otrzymującej największą dawkę, zmiany zwyrodnieniowe w jądrach wystąpiły u 2/9 samców – w grupie młodych otrzymującej 500 mg DBP/kg m.c. po upływie 7 tygodni stwierdzono zmniejszoną masę jąder, a histopatologia wykazała zmiany w jądrach u 6/10 szczurów (u 2 – jednostronne ziarniniaki, u 1 – zanik jednego jądra, u 1 – średnie zmiany zwyrodnieniowe w obu jądrach, u 2 – minimalne zmiany zwyrodnieniowe w obu jądrach)</p>	<p>IRDC 1984</p>

cd. tab. 6.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Dawki, skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley – po 17 samców i samic w grupie, badanie dwupokoleniowe; podawanie z paszą dawek: 1; 4; 10; 30; 100; 1000; 10 000 ppm (ok.: 0,1; 0,4; 1; 3; 10; 100; 1000 mg/kg m.c.)	NOAEL: 1000 mg/kg m.c./dzień (toksyczność układowa, działanie na plemniki) NOAEL: 100 mg/kg m.c./dzień (embriotoksyczność)	10 000 ppm (ok. 650 mg/kg m.c.) podawana matkom: samce F ₁ – opóźnione oddzielenie napletka – zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej – opóźnione zstąpienie jąder	NTP 2002 (abstrakt); MAK 2010
Myszy – działanie reprotoksyczne – samce i samice			
Myszy CD-1 – badanie jednopokoleniowe, grupy po 20 samców i samic (kontrola po 40 samców i samic); podawanie z paszą dawek: 0; 40; 420 i 1410 mg/kg m.c./dzień 7 dni przed krzyżowaniem, a następnie podczas krzyżowania i ciąży. Krzyżowanie narażanych samic z narażanymi samcami, następnie samic i samców narażanych na największe dawki ze zwierzętami z grupy kontrolnej	NOAEL: 420 mg/kg m.c./dzień (płodność i toksyczność układowa – rodzice; działanie embriotoksyczne)	1410 mg/kg m.c./dzień: – zmniejszenie przyrostu masy ciała (samce) – zwiększenie względnej masy wątroby (samice) – istotne statystycznie zmniejszenie średniej liczby żywych młodych w miocie oraz zmniejszenie liczby miotów na parę; krzyżowanie z grupą kontrolną wykazało szkodliwe działanie związku na rozrodczość samic, a nie samców. W grupie par samców z grupy kontrolnej i narażanych samic obserwowano zmniejszenie: płodności, liczby żywych płodów /miot, liczby żywych urodzeń oraz masy urodzeniowej	<i>Lamb</i> i in. 1987; <i>Morissey</i> i in. 1989
Szczury – działanie reprotoksyczne – samce			
Szczury F344 – po 5 samców w grupie; podawanie z paszą: 0; 61; 225; 1535 mg/kg m.c./dzień przez 4 tygodnie Szczury Sprague-Dawley – samce; 250 mg DBP/kg m.c. przez: 4, 8 i 12 tygodni	NOAEL: 225 mg/kg m.c./dzień –	1535 mg/kg m.c.: – zwyrodnienie kanalików nasennych – zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników – zmniejszenie liczby plemników (po 4 tyg., następnie powrót do wartości prawidłowych) – wzrost częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników – wakuolizacja komórek Sertoliego po najdłuższym okresie narażenia – wzrost stężenia testosteronu we krwi; względna masa jąder, najądrzy i przyrost masy ciała bez zmian	<i>Tsutsimi</i> i in. 2004 <i>Chen</i> i in. 2011
Myszy – działanie embriotoksyczne i teratogenne (narażanie ciężarnych samic)			
Myszy – grupy po 15 ciężarnych samic od 1. ÷ 18. dnia ciąży podawanie z paszą dawek: 80; 180; 350; 660 lub 2100 mg/kg m.c.	NOAEL: 350 mg/kg m.c. /dzień (embriotoksyczność) NOAEL: 660 mg/kg m.c. /dzień (toksyczność dla matek)	≥ 80 mg/kg m.c./dzień: – zmniejszona masa ciała płodów (zmiana istotna statystycznie od dawki 660 mg/kg.m.c.) – zwiększona częstość występowania dodatkowych żeber u płodów – istotne statystycznie opóźnienie kostnienia; ≥ 180 mg/kg m.c./dzień: – zwiększenie liczby resorpcji oraz liczby martwych płodów (zmiana istotna statystycznie po dawce 2100 mg/kg m.c.)	<i>Shiota</i> i in. 1980

cd. tab. 6.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Dawki, skutki narażenia	Piśmiennictwo
		2100 mg/kg m.c./dzień: - zmniejszenie przyrostu masy ciała matek - tylko 3 żywe płody (u 2 samic), z czego u 2 przepuklina mózgowa; liczba padłych zwierząt ich zachowanie oraz liczba ciałek żółtych i implantacji – bez zmian	
Szczury – działanie embriotoksyczne i teratogenne (narażanie ciężarnych samic)			
Szczury – ciężarne samice; podawanie związku dożołądkowo zglębnikiem między 7. ÷ 15. dniem ciąży (dawki: 500; 630; 750 lub 1000 mg/kg m.c.)	LOAEL: 500 mg/ kg m.c. /dzień (toksyczność dla matek oraz embriotoksyczność) NOAEL: 500 mg/ kg m.c. /dzień (działanie teratogenne)	≥ 500 mg/kg m.c./dzień: - zmniejszenie przyrostu masy ciała matek (zmiana istotna statystycznie od dawki 630 mg/kg m.c.) - całkowita resorpcja u 18; 17; 83 i 100% samic odpowiednio w kolejnych dawkach (w grupie kontrolnej nie wystąpiły resorpcje) - zmniejszenie masy ciała płodów (zmiana istotna statystycznie od 750 mg/kg m.c.); ≥ 630 mg/kg m.c./dzień: - zwiększenie liczby martwych płodów - wzrost częstości występowania wad rozwojowych (głównie rozszczep podniebienia), zmiana istotna statystycznie od dawki 750 mg/kg m.c. tylko u młodych samców; 1000 mg/kg m.c./dzień: - 2 samice padły; liczba implantacji bez zmian	<i>Ema i in. 1993</i>
Szczury Wistar – ciężarne samice; podawanie DBP dożołądkowo zglębnikiem w 7. i 9., 10. i 12. oraz 13. i 15. dniu ciąży (dawki: 750; 1000 lub 1500 mg/kg m.c.)	LOAEL: 750 mg/ kg m.c. /dzień (działanie teratogenne)	≥ 750 mg/kg m.c.: - znaczący wzrost częstości wad rozwojowych szkieletu (znieskształcenia kręgosłupa i żeber) – u młodych samic narażanych w 7. i 9. dniu ciąży - znaczący wzrost częstości występowania wad rozwojowych układu szkieletowego, również tych widocznych na zewnątrz, np.: rozszczep podniebienia u młodych samic narażanych między 13 ÷ 15 dniem ciąży. Zmiany częstości występowania wad rozwojowych były zależne od wielkości dawki - istotne statystycznie zwiększenie częstotliwości strat poimplantacyjnych; ≥ 1500 mg/kg m.c.: - całkowita strata poimplantacyjna (u wszystkich samic bez względu na okres ciąży, w jakim były narażane)	<i>Ema i in. 1994</i>
Szczury – ciężarne samice; pojedyncza dawka 1500 mg DBP/kg m.c. dożołądkowo przez kolejne dni od 6. ÷	–	- zmniejszenie przyrostu masy ciała samic - wzrost częstości występowania wad rozwojowych po narażeniu w 8. (znieskształcenie szyjnego od-	<i>Ema i in. (1997)</i>

cd. tab. 6.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Dawki, skutki narażenia	Piśmiennictwo
<p>16. dnia ciąży 20. dnia ciąży samice zabijano w celu oceny występowania wad rozwojowych u młodych</p> <p>Szczury Sprague-Dawley – ciężarne samice; pojedyncze dawki: 0; 500; 1000 1500 lub 2000 mg/kg m.c. dożołądkowo w 14. dniu ciąży; 21. dnia ciąży samice zabijano</p>	–	<p>cinka kręgosłupa), 9. (zniekształcenie szyjnego i piersiowego odcinka kręgosłupa, żeber oraz poszerzenie miedniczek nerkowych i 15. (rozszczip podniebienia i zrośnięcie mostka) dniu ciąży</p> <p>≥ 1000 mg/kg m.c.: – wzrost częstości występowania wad rozwojowych szkieletu;</p> <p>≥ 1500 mg/kg m.c.: – statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała samic – statystycznie istotne zmniejszenie masy macicy – wzrost częstości resorpcji – zmniejszona masa płodów;</p> <p>2000 mg/kg m.c.: – zmniejszona liczba żywych płodów</p>	<i>Saillenfait i in.</i> 1998
<p>Szczury Sprague-Dawley – grupy po 10 ciężarnych samic; dożołądkowo zgłębnikiem dawki: 0; 250; 500 lub 750 mg /kg m.c. od 3. dnia ciąży przez okres karmienia do 20. dnia życia młodych. Samice zabito po upływie okresu karmienia (21. dnia po porodzie), młode po osiągnięciu dojrzałości</p>	brak możliwości określenia wartości NOAEL	<p>≥ 250 mg/kg m.c.: – wady rozwojowe zewnętrznych i wewnętrznych narządów rozrodczych (po osiągnięciu dojrzałości): spodziewano: u 3, 21 i 43% młodych; niedorozwój lub całkowite niewykształcenie najądrzy: u 9; 50 i 70% młodych urodzonych przez samice narażane odpowiednio na dawki: 250; 500 i 750 mg DBP/kg m.c.;</p> <p>≥ 500 mg/kg m.c.: – zmniejszenie masy macicy – u samców F₁ – zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej bezpośrednio po urodzeniu – niedorozwój lub całkowite niewykształcenie nasieniowodów;</p> <p>750 mg/kg m.c.: – znaczące zmniejszenie liczby żywourodzonych młodych na miot – zmniejszenie przeżywalności młodych w okresie karmienia – zmniejszenie masy prostaty oraz średniej masy nerek;</p> <p>samice z pokolenia F₁ – skutki działania DBP na układ rozrodczy były nieznaczne; masa ciała matek oraz liczba spożywanej paszy pozostały bez zmian</p>	<i>Mylchreest i in.</i> 1998
<p>Szczury – ciężarne samice; dożołądkowo zgłębnikiem dawki: 100; 250 lub 500 mg DBP/kg m.c. od 12. ÷ 21. dnia ciąży</p>	–	<p>≥ 100 mg/kg m.c.: – opóźnienie oddzielenia napletka u samców F₁</p> <p>≥ 250 mg/kg m.c.: – wady rozwojowe narządów rozrodczych u samców F₁ (niezaniekanie brodawek sutkowych piersiowych i zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej);</p>	<i>Mylchreest i in.</i> 1999

cd. tab. 6.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Dawki, skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Wistar – ciężarne samice; DBP z paszą dawki około: 0; 331; 555 lub 661 mg/kg m.c. od 11. ÷ 21. dnia ciąży	NOAEL: 331 mg/kg m.c./dzień	500 mg/kg m.c.: – zmniejszenie masy ciała 1 z samic po 18. dniu ciąży i urodzenie martwych lub wycieńczonych młodych – spodziectwo, wnętrstwo, niedorozwój prostaty, najądrzy i nasieniowodów, zwyrodnienie nabłonka plemnikowtórczego oraz rozrost komórek śródmiąższowych jąder (u 5 zwierząt z 2 miotów); u 2 samców pojawiły się gruczolaki jądra z komórek śródmiąższowych; u samic pokolenia F ₁ nie obserwowano nieprawidłowości, jeśli chodzi o rozwój narządów rozrodczych i nerek ≥ 555 mg/kg m.c.: – istotne zmniejszenie liczby spożywanej paszy i przyrostu masy ciała – zwiększona częstość przypadków wnętrstwa oraz zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej u samców F ₁ ; 661 mg/kg m.c.: – zmniejszenie masy ciała młodych (samic i samców) – zwiększenie częstości występowania rozszczepu podniebienia i zrośnięcia mostka; częstość strat poimplantacyjnych, liczba żywourodzonych młodych, liczba resorpcji, odległość płciowo-odbytnicza u samic F ₁ porównywalne z grupą kontrolną;	<i>Ema</i> i in. 1998
Szczury Holtzman – po 6 ÷ 8 ciężarnych samic; podawanie zgłębnikiem dawek: 0; 500; 1000 lub 2000 mg DBP/kg m.c./dzień od 1. ÷ 8. dnia ciąży. Zwierzęta zabijano 9. dnia ciąży	NOAEL: 2000 mg/kg m.c./dzień (toksyczność dla matek)	masa jajników, masa macicy z miotem, liczba implantacji, stężenie progesteronu we krwi, komórki doczesnej – bez zmian	<i>Cummings</i> i in. 1987
Szczury Long Evans – grupy po 12 ÷ 13 ciężarnych samic (narażenie od 20. dnia życia); podawanie z paszą dawek: 0; 250; 500; 1000 mg/kg m.c./dzień	NOAEL: 250 mg/kg m.c./dzień (płodność samic F ₀)	≥ 500 mg/kg m.c.: – zmniejszenie płodności samic z pokolenia F ₁ – zmniejszenie liczebności miotów u samic F ₀ – obniżenie stężenia progesteronu we krwi u samic F ₀ zwiększona produkcja estradiolu u samic F ₀	<i>Gray</i> i in. 2006
Szczury Sprague-Dawley – grupy po 11 ciężarnych samic; podawanie zgłębnikiem dawek: 0; 0,1; 1; 10; 30, 50; 100; 500 mg/kg m.c./dzień od 12. ÷ 19. dnia ciąży	NOAEL: 30 mg/kg m.c./dzień (zmniejszenie stężenia testosteronu)	≥ 50 mg/kg m.c.: – istotne statystycznie zmniejszenie średniego stężenia testosteronu w jądrach młodych (61%)	<i>Lehmann</i> i in. 2004

cd. tab. 6.

Warunki doświadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Dawki, skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley – grupy po 3 ÷ 4 ciężarne samice; podawanie zgłębnikiem dawek: 0; 500 mg/kg m.c./dzień od 12. ÷ 21. dnia ciąży; badanie jąder u potomstwa	–	– zmiany zanikowe w jądrach – zmniejszenie stężenia testosteronu – rozrost komórek śródmiąższowych	<i>Mylchreest</i> i in. 2002
Szczury Sprague-Dawley – grupy po 13 ÷ 25 samców F ₁ ; podawanie ciężarnym samicom zgłębnikiem dawek: 0; 500 mg/kg m.c./dzień od 12. ÷ 20. dnia ciąży	–	– zmiany zanikowe w jądrach – rozrost komórek Sertoliego	<i>Klymenova</i> i in. 2005
Szczury Sprague-Dawley – grupy po 3 ÷ 4 ciężarne samice; podawanie zgłębnikiem dawek: 0; 500 mg/kg m.c./dzień od 12. ÷ 21. dnia ciąży; badanie jąder u potomstwa	–	– rozrost komórek śródmiąższowych – zmniejszenie liczby spermatozytów – zmiany w najądrzach – zmiany zwyrodnieniowe nabłonka plemnikotwórczego – zanik kanalików nasiennych	<i>Barlow</i> i in. 2003
Szczury Wistar – grupy po 10 samców F ₁ ; podawanie ciężarnym samicom zgłębnikiem dawek: 0; 500 mg/kg m.c./dzień od 13. ÷ 21. dnia ciąży	–	– u > 60% wnętrstwo, spodziewanie, nieprawidłowości w budowie jąder (zbliżone do obserwowanych u ludzi z zespołem dysgenetycznych jąder – TDS) – niedorozwój komórek Sertoliego	<i>Fisher</i> i in. 2003

Komisja Europejska umieściła ftalan dibutyłu na liście substancji podejrzewanych o zaburzanie gospodarki hormonalnej. Istnieją doniesienia potwierdzające słabe działanie estrogenne związku w badaniach w warunkach in vitro (*Harris* i in. 1997; *Zacharewski* i in. 1998; *Jobling* i in. 1995). Wyniki badań w warunkach in vivo na gryzoniach nie potwierdzają estrogennego działania ftalanu dibutyłu. Dzieje się tak być może dlatego, że związek jest hydrolizowany przez esterazy do ftalanu monobutylnu, który nie wykazywał działania estrogennego w testach w warunkach in

vitro (*Mylchreest* i in. 1998; *Zacharewski* i in. 1998; *Gray* i in. 1999; *Ema* i in. 2000a). Z większości badań wynika natomiast antyandrogenne działanie ftalanu dibutyłu (NTP 1995; *Ema* i in. 1998; 2000b; *Mylchreest* i in. 1999; *Gray* i in. 1999) związane z: opóźnionym oddzieleniem napletka, zmniejszoną płodnością, zmianami zwyrodnieniowymi w jądrach, zmniejszeniem liczebności plemników oraz wadami rozwojowymi obserwowanymi u młodych samców (zmniejszenie odległości płciowo-odbytniczej, spodziewanie, wnętrstwo).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Szybkość wchłaniania ftalanu dibutyłu (DBP) przez skórę u ludzi określono na poziomie 1,7 ÷ 1,9 µg/cm²/h (*Mint* i in. 1993). W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania związku w lakierach do paznokci po 7 dniach od nałożenia związku na płytkę paznokciową pozyskaną od

zmarłych stwierdzono, że średnia szybkość wchłaniania wynosi 3 µg/cm²/h (*Jackson* 2007).

Szybkość wchłaniania ftalanu dibutyłu przez skórę u szczurów określono na poziomie 39,2 ÷ 43,2 µg/cm²/h (*Mint* i in. 1993).

Na podstawie wyników badań na szczurach i chomikach otrzymujących ¹⁴C-DBP stwierdzono, że związek łatwo wchłania się z przewodu

pokarmowego. U szczurów 63 do 97% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 24 h, natomiast 85 ÷ 100% dawki w ciągu 48 h. Wydalone ilości świadczą o wielkości i szybkości wchłaniania ftalanu dibutyli z przewodu pokarmowego (Foster i in. 1982; Tanaka i in. 1978; Williams i in. 1975). Wydalanie z kałem jest niewielkie (1 ÷ 8,2%), (Tanaka i in. 1978). Podobnie u chomików 73% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 24 h (Foster i in. 1982). Wyniki badań in vitro wskazują, że formą, która głównie wchłania się w jelicie cienkim, jest metabolit ftalanu dibutyli – ftalan monobutyli (Lake i in. 1977; Takahashi i in. 1989).

Po podaniu dożołądkowym szczurom Wistar samcom pojedynczej dawki 0,27 lub 2,31 g ¹⁴C-DBP/kg m.c. nie obserwowano kumulacji związku w organizmie. Rozmieszczenie było podobne po obu zastosowanych dawkach – po 4 h najmniejszą aktywność znacznika stwierdzono w mózgu (0,03% dawki), a największą w nerkach (0,66%). Po 48 h w tkankach pozostały jedynie śladowe ilości znacznika (< 0,01%). Do 24 h od podania 0,4% dawki (w przypadku obu dawek) stwierdzono we krwi zwierząt (Williams i in. 1975). Po 24 h od podania dożołądkowego szczurom 60 mg ¹⁴C-DBP/kg m.c. również nie stwierdzono kumulacji w żadnej z 14 badanych tkanek. Obecności znacznika nie stwierdzono w: mózgu, sercu, płucach, śledzionie, prostaty, jądrach i grasicy, natomiast jego śladowe ilości oznaczono w: wątrobie (0,06%), nerkach (0,02%), mięśniach (0,3%), tkance tłuszczowej (0,7%), jelitach (1,53%), żołądku (0,01%) i we krwi (0,02%). Podobnie w badaniach, w których szczury otrzymywały związek z paszą przez okres do 12 tygodni, nie stwierdzono kumulacji związku w żadnej z badanych tkanek (śledzionie, nerkach, tkance tłuszczowej, jądrach, mięśniach szkieletowych, sercu, płucach, mózgu), (Williams i in. 1975).

Dawkę 43,7 mg ¹⁴C-DBP/kg m.c. w etanolu podano na skórę szczura i po 7 dniach oznaczono 0,5 ÷ 1,5% podanej dawki w tkankach (tkanka tłuszczowa – 0,41%; skóra – 1,4%; mięśnie – 1,1%). Mniej niż 0,5% dawki stwierdzono łącznie w: mózgu, płucach, wątrobie, jelicie cienkim, nerkach, jądrach, rdzeniu kręgowym i we krwi, natomiast 33% pozostało w miejscu aplikacji (Elsisi i in. 1989).

Po narażeniu inhalacyjnym szczurów na związek o stężeniu 50 mg/m³, 6 h dziennie od 3 ÷ 6 miesięcy, poziomy ftalanu dibutyli oznaczone w tkankach były następujące: mózg (0,42 ÷

0,68 mg/kg po 3 miesiącach, 0,54 ÷ 1,46 mg/kg po 6 miesiącach), płuca (≤ 0,03 ÷ 0,27 mg/kg po 3 miesiącach, 0,57 ÷ 0,65 mg/kg po 6 miesiącach), wątroba (0,25 ÷ 0,29 mg/kg po 3 miesiącach, 0,10 ÷ 0,29 mg/kg po 6 miesiącach), nerki (0,05 ÷ 0,17 mg/kg po 3 miesiącach, 0,13 ÷ 0,32 mg/kg po 6 miesiącach) i jądra (0,09 ÷ 0,16 mg/kg po 3 miesiącach, ≤ 0,03 ÷ 0,31 mg/kg po 6 miesiącach). Po narażeniu na ftalan dibutyli o małych stężeniach (0,5 mg/m³) w mózgu oznaczono (≤ 0,03 ÷ 0,19 mg/kg po 3 miesiącach i 0,37 ÷ 0,64 mg/kg po 6 miesiącach). W płucach po 3 miesiącach ftalan dibutyli był niewykrywalny (próg oznaczalności – 0,03 mg/kg), a po 6 miesiącach oznaczono 0,14 mg/kg u jednego zwierzęcia. W wątrobie po 3 miesiącach oznaczono 0,10 mg/kg u jednego ze zwierząt, u pozostałych poziomy ftalanu dibutyli w wątrobie pozostawały poniżej oznaczalności. W nerkach również tylko u jednego zwierzęcia oznaczono 0,05 mg/kg po 6 miesiącach narażenia. W jądrach po 3 miesiącach oznaczono ≤ 0,03 ÷ 0,07 mg/kg, a po 6 miesiącach ≤ 0,03 ÷ 0,26 mg/kg (u 1 osobnika), (Kawano i in. 1980).

Ciężarnym samicom szczurów Sprague-Dawley podano pojedyncze dawki ftalanu dibutyli 500 lub 1500 mg ¹⁴C-DBP/kg m.c. w 14. dniu ciąży. W ciągu 48 h od podania badano poziom radioaktywności w tkankach płodów – nie przekraczał on 0,12 ÷ 0,15% dawki podanej matkom i stanowił mniej niż 1/3 poziomu radioaktywności stwierdzonej we krwi matek. Potwierdzono zdolność ftalanu dibutyli oraz jego metabolitów ftalanu (monobutyli i glukuronid-MBP) do pokonania bariery łożyska. Nie stwierdzono kumulacji znakowanego ftalanu dibutyli zarówno w tkankach płodów, jak i u matek (Saillenfait i in. 1998).

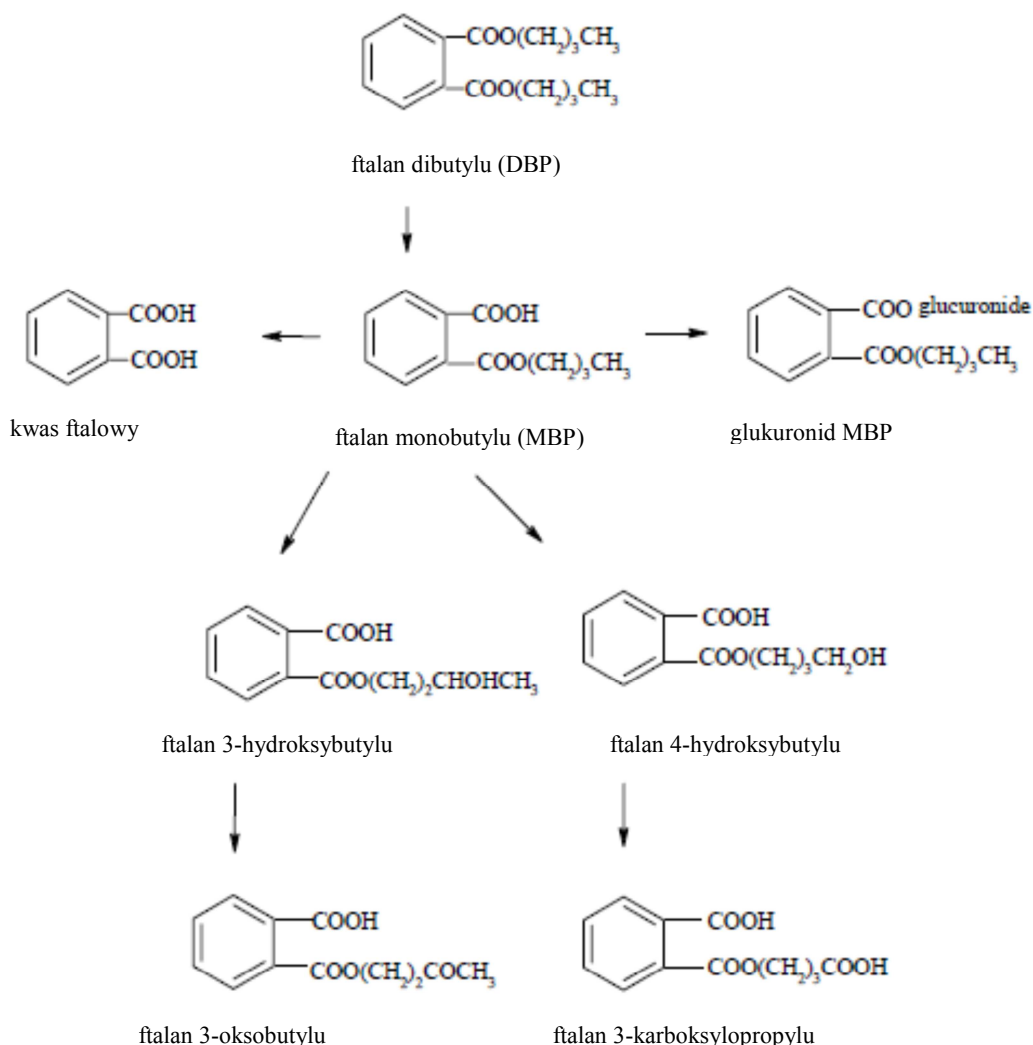
Metabolizm i wydalanie

Ftalan dibutyli (DBP) po podaniu dożołądkowym jest w pierwszym etapie biotransformacji hydrolizowany do ftalanu monobutyli i alkoholu n-butyloвого. Hydroliza ftalanu dibutyli przebiega w jelicie cienkim, gdzie jest katalizowana przez nieswoiste lipazy trzustkowe i esterazy obecne w śluzówce jelita oraz w wątrobie (Albro i in. 1974; Lake i in. 1977; Rowland i in. 1977; Tanaka i in. 1978; White i in. 1980). Świadczą o tym wyniki badań na homogenatach lub skrawkach jelit: szczura, pawiana, norki i człowieka. Największą aktywność hydrolazy katalizującej rozpad ftalanu dibutyli stwierdzono w wątrobie pawiana, mniejszą u szczura, a najmniejszą u norki.

Przemiany ftalanu dibutyly w wątrobie obejmują: sprzężanie z kwasem glukuronowym, oksydację lub deestryfikację do alkoholu butylowego i kwasu ftalowego (Tanaka i in. 1978), (rys. 2).

Wolny i sprzężony ftalan monobutyly są głównymi metabolitami ftalanu dibutyly (90 ÷ 95%

całości), do 3% wszystkich metabolitów stanowił kwas ftalowy, do 10% produkty oksydacji ftalanu dibutyly oraz do 3% niezmienny ftalan dibutyly (Silva i in. 2003).



Rys. 2. Schemat metabolizmu ftalanu dibutyly (DBP), (RAR 2004)

Z badań na szczurach wynika, że po narażeniu dożołądkowym 63 ÷ 97% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 24 h, natomiast 85 ÷ 99% dawki w ciągu 48 h. Pozostała część dawki została wydalona z kałem (1 ÷ 8,2%). Po 48 h 100% podanej dawki zostało wydalone z organizmu (Foster i in. 1982; Tanaka i in. 1978; Williams i in. 1975). Foster i in. (1982) opisali różnice międzygatunkowe w proporcji wydalanych metabolitów ftalanu dibutyly w moczu. U szczurów 14% podanej dawki zostało wydalone w formie niesprężonej, podczas gdy u chomików tylko 3,5% dawki wydaliło się jako niesprężony ftalan monobutyly,

czym zdaniem autorów można uzasadnić fakt, że związek powodował poważniejsze uszkodzenia w obrębie jąder u szczurów niż u chomików.

Po podaniu dawki 43,7 mg /kg m.c. ^{14}C -DBP w etanolu na skórę szczurów samców 10 ÷ 12% dawki było wydalone dziennie z moczem, a około 60% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 7 dni. Z kałem zostało wydalone 1% dawki w ciągu 24 h, a w sumie 12% dawki w ciągu 7 dni (Bronaugh i in. 1982; Elsis i in. 1989).

Anderson i in. (2001) porównywali wydalanie ftalanu monobutyly i monobenzylu na trzech grupach ochotników (po 7 osób w grupie) po podaniu

dożołądkowym ftalanu dibutyli lub ftalanu benzylu butyli. Po podaniu ^{13}C -ftalanu dibutyli wśród metabolitów wydalonych z moczem po 24 h ftalan monobutyli stanowił 64 i 73% odpowiednio w grupie

otrzymującej małą (255 μg) i dużą dawkę (510 μg).

Brak jest w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących metabolizmu i wydalania ftalanu dibutyli po narażeniu inhalacyjnym.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym skutkiem działania ftalanu dibutyli (DBP), zarówno przedłużonego, jak i przewlekłego, jest uszkodzenie jąder, za które zdaniem wielu autorów odpowiada ftalan monobutyli (*Fukuoka* i in. 1995; *Zhou* i in. 1990), główny metabolit ftalanu dibutyli po podaniu dożołądkowym (*Cater* i in. 1977; *Lake* i in. 1977; *Takahashi* i in. 1989; *Ema* 2002).

Fukuoka i in. przeprowadzili serię badań mających na celu wyjaśnienie mechanizmu uszkodzenia jąder przez ftalan dibutyli (*Fukuoka* i in. 1989; 1990; 1993; 1994; 1995; *Zhou* i in. 1990). Jednym z zaproponowanych mechanizmów było zaburzenie dojrzewania plemników przez wpływ na metabolizm komórek Sertoliego. Narażenie na ftalan dibutyli wiąże się z uwalnianiem żelaza z hemoglobiny w śledzionie i wątrobie oraz w konsekwencji obniżeniem jego poziomu we krwi i jądrach. Zmniejszenie ilości dostępnego żelaza skutkuje zmniejszeniem aktywności dehydrogenazy bursztynianowej w komórkach Sertoliego i zaburzeniem komunikacji międzykomórkowej z dojrzewającymi plemnikami. Autorzy opisywali zmniejszenie poziomu sorbitolu, fruktozy i glukozy w jądrach po 3 ÷ 12 h od podania związku, a dwa dni po narażeniu obserwowano istotne zmniejszenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej i bursztynianowej oraz obniżenie poziomu żelaza i cynku. Innym z zaproponowanych mechanizmów szkodliwego działania na jądra w przypadku wszystkich ftalanów jest zaburzenie wychwytu follikulostymuliny przez receptor FSH na komórkach Sertoliego (NTP 2000).

Lehmann i in. (2004) i *Thompson* i in. (2004; 2005) jako mechanizm powstawania wad rozwojowych układu rozrodczego (najczęściej obserwowany u młodych samców narażanych na ftalan dibutyli w życiu płodowym) opisali hamowanie transpor-

tu cholesterolu i syntezy testosteronu w komórkach Leydiga płodu. W dodatkowych badaniach stwierdzono hamowanie ekspresji genów związanych z metabolizmem i transportem cholesterolu oraz biosyntezą testosteronu (*Liu* i in. 2005; *Thompson* i in. 2005; *Plummer* i in. 2005; *Lehmann* i in. 2004; *Thompson* i in. 2004; *Barlow* i in. 2003; *Fisher* i in. 2003; *Shultz* i in. 2001; *Drake* i in. 2009). Pomimo że opisane mechanizmy działania ftalanu dibutyli zaproponowano na podstawie wyników badań na szczurach, wydaje się prawdopodobne, że podobne mechanizmy mogą zachodzić również w organizmie ludzkim (*Foster* 2006; 2005). Hydroliza do ftalanu monobutyli po narażeniu dożołądkowym, wchłanianie ftalanu monobutyli oraz zdolność przenikania przez łożysko potwierdzono także u ludzi. Zarówno wolny, jak i sprzężony ftalan monobutyli oznaczano w moczu i tkankach ludzi (*Silva* i in. 2005; 2004a; 2004b; 2003; *Anderson* i in. 2001). Również proces biosyntezy testosteronu z cholesterolu u ludzi jest analogiczny jak u szczura. Testosteron ma krytyczne znaczenie w prawidłowym rozwoju układu rozrodczego u wszystkich gatunków. Wnętrostwo i spodzietwo – podstawowe skutki działania reprotoksyicznego ftalanu dibutyli obserwowane u szczurów – należą do najczęściej stwierdzanych wad u ludzkich noworodków. *Swan* i in. (2005) opisali związek między zwiększonym stężeniem monoestrów ftalanowych w moczu matek, a zmniejszoną odległością płciowo-odbytniczą u nowo narodzonych chłopców. Skutek ten był również często obserwowany u szczurów po narażeniu w życiu płodowym. *Main* i in. (2006) obserwowali związek między zmniejszonym stężeniem testosteronu we krwi nowo narodzonych chłopców, a zwiększonym stężeniem monoestrów ftalanu w mleku matek.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Chen i in. (2011) badali wpływ narażenia łącznego na ftalan dibutyli (DBP) i benzo[*a*]piren (BaP) na siłę ich szkodliwego działania na roz-

rodczość. Szczurom Sprague-Dawley podawano oddzielnie ftalan dibutyli (250 mg/kg m.c.), benzo(*a*)piren (5 mg/kg m.c) oraz łącznie oba związ-

ki przez: 4, 8 i 12 tygodni. U zwierząt otrzymujących ftalan dibutyli oraz łącznie ftalan dibutyli i fosforek baru lub benzo(a)piren (BaP) obserwowano zwiększenie liczby plemników po 4 tygodniach narażenia, natomiast po 8 i 12 tygodniach liczba plemników była porównywalna z grupą kontrolną. U szczurów narażanych na benzo(a)piren przez 12 tygodni liczba plemników była znacząco mniejsza niż w grupie kontrolnej. Wzrost częstości występowania nieprawidłowości w budowie plemników obserwowano we wszystkich grupach zwierząt narażanych na ftalan dibutyli (zmiany nieistotne statystycznie) oraz u szczurów

narażanych na benzo(a)piren oraz łącznie na ftalan dibutyli i benzo(a)piren przez 8 ÷ 12 tygodni (po narażeniu 12-tygodniowym – różnica istotna statystycznie). Wzrost stężenia testosteronu we krwi obserwowano u szczurów otrzymujących ftalan dibutyli przez 12 tygodni oraz u szczurów otrzymujących benzo(a)piren przez 4 ÷ 8 tygodni (zmiany istotne statystycznie). Przy narażeniu łącznym nie obserwowano zmian w poziomie testosteronu we krwi narażanych szczurów. Autorzy badania nie stwierdzili działania addytywnego badanych związków po narażeniu łącznym.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabelach 3. i 5. przedstawiono zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt doświadczalnych na ftalan dibutyli (DBP). Wartości NOAEL w poszczególnych badaniach wahają się w przedziale 176 ÷ 353 mg/kg m.c./dzień po podaniu dożołądkowym ftalanu dibutyli (zmiany parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi, wzrost względnej masy wątroby i nerek, zmniejszenie przyrostu masy ciała), 19,9 ÷ 104 mg/kg m.c./dzień (dla zwiększenia aktywności enzymów

PCoA, LAH-11, LAH-12 oraz liczby peroksy-somów) oraz 30 ÷ 2000 mg/kg m.c./dzień dla skutków związanych z działaniem ftalanu dibutyli na rozrodczość po narażeniu dożołądkowym.

W badaniu toksyczności ftalanu dibutyli w warunkach narażenia inhalacyjnego szczurów wartość NOAEL określono na poziomie 509 mg/m³ dla toksyczności układowej, natomiast stężenie 1,18 mg/m³ przyjęto za wartość LOAEL dla zmian lokalnych obserwowanych w nabłonku nosa.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) i najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ftalanu dibutyli (DBP) ustalono odpowiednio na poziomie 5 i 10 mg/m³. Na podstawie liczby i rodzajuostęp-

nych wówczas danych dotyczących toksyczności ftalanu dibutyli, wartości normatywów zostały przyjęte przez analogię do ftalanu dimetyli (*Rolecki i in.* 1995). Normatywy higieniczne ftalanu dibutyli obowiązujące w innych państwach Europy i świata przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7.

Istniejące normatywy higieniczne ftalanu dibutyli (DBP), (RAR 2004; ACGIH 2000, 2011; RTECS 2010; GESTIS 2011)

Państwo (rok wydania)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Austria (bd ^a)	5	–
Australia (2008)	5	–
Belgia (2002)	5	–
Dania (2002)	3	–
Francja (2006)	5	–
Hiszpania (bd ^a)	5	–
Japonia (2007)	5	–
Kanada (bd ^a)	5	–
Korea (2006)	5	–

cd. tab. 7.

Państwo (rok wydania)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Meksyk (2004)	5	10
Niemcy (2010)	0,58 (podstawa: podrażnienie górnych dróg oddechowych)	1,16
Nowa Zelandia (2002)	5	–
Norwegia (1999)	3	–
Polska (1999)	5	10
Szwecja (2005)	3	5
Szwajcaria (2006)	5	
USA:		
– NIOSH	5	
– OSHA	5	
– ACGIH	5 (podstawa: uszkodzenie jąder; podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych)	
Wielka Brytania (2005)	5	10

Objaśnienia:

^abd – brak danych.

W 2010 r. niemieccy eksperci zaproponowali wartość MAK na dziesięciokrotnie niższym poziomie niż wartości normatywów obowiązujące na świecie (0,58 mg/m³). Podstawą zaproponowanej wartości było badanie wykonane w 2000 r. przez Gamer na zlecenie firmy BASF, a skutkiem krytycznym zmiany rozrostowe nabłonka nosa u narażanych szczurów, które zdaniem Zespołu Ekspertów ds. Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji ds. NDS i NDN, nie powinny być brane pod uwagę przy wyznaczaniu wartości NDS ze względu na odmienny sposób oddychania szczurów i ludzi oraz łatwość powstawania omawianych zmian u szczurów. W SCOEL rozpoczęto w 2011 r. prace nad dokumentacją i propozycją wartości OEL dla ftalanu dibutyłu.

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Ftalan dibutyłu (DBP) jest związkiem o stosunkowo małej toksyczności. Wartości NOAEL dla działania toksycznego wyznaczano na poziomie 176 ÷ 353 mg/kg m.c./dzień, a najczęściej obserwowanymi skutkami narażenia były: zmiany parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi, wzrost względnej masy wątroby i nerek oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała.

Jeśli chodzi o szkodliwe działanie ftalanu dibutyłu, to jest to przede wszystkim związek o potwierdzonym szkodliwym działaniu na rozrodczość i dziecko w łonie matki. 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 ftalan dibutyłu został zaklasyfikowany jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 2., z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia R61 (może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki) oraz jako substancja działająca szkodliwie na rozrodczość kategorii 3., z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia R62 (możliwe ryzyko upośledzenia płodności). W dostępnych badaniach szkodliwego działania ftalanu dibutyłu na rozrodczość najmniejsze wyznaczone wartości NOAEL wynosiły: 50 mg/kg m.c./dzień dla zaburzeń płodności oraz 30 mg/kg m.c./dzień dla szkodliwego działania na płód. Wartość NOAEL równą 30 mg/kg m.c./dzień wyznaczono na podstawie wyników badań dotyczących szkodliwego działania ftalanu dibutyłu na rozrodczość, w których ciężarnym samicom podawano dożołądkowo związki między 12. ÷ 19. dniem ciąży. Po dawkach > 30 mg/kg m.c./dzień obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego stężenia testosteronu w jądrach młodych (Lehmann i in. 2004).

Przyjmując najmniejszą obserwowaną wartość NOAEL (równą 30 mg/kg m.c./dzień) za podstawę do wyliczeń wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ftalanu dibutyłu, obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu, na podstawie wzoru:

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

gdzie:

D_h – równoważne stężenie ftalanu dibutyłu w powietrzu dla człowieka,

D_w – dawka podana szczurom *per os*,

W_h – masa ciała człowieka (70 kg),

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3).

$$D_h = (30 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}) / 10 \text{ m}^3 = 210 \text{ mg/m}^3.$$

Do wyznaczenia wartości NDS ftalanu dibutyłu przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

$A = 2$, współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,

$B = 3$, współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (podanie dawki dożołądkowo),

$C = 2$, przejście do badań przewlekłych,

$D = 1$, do wyliczeń przyjęto wartość NOAEL,

$E = 3$, współczynnik modyfikacyjny (działanie na płód).

Podstawiając przyjęte wartości współczynników do wzoru, obliczamy wartość NDS ftalanu dibutyłu:

$$\text{NDS} = D_h / (A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E)$$

$$\text{NDS} = 210 / (2 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 3) = 5,8 \text{ mg/m}^3.$$

W Polsce, podobnie jak w większości państw Europy i świata, wartości dopuszczalnego stężenia

ftalanu dibutyłu ustalono na poziomie 5 mg/m^3 . Stężenie to zabezpiecza przed uciążliwymi warunkami pracy związanymi z narażeniem na aerozole, ze względu na niską prężność par ftalanu dibutyłu. Biorąc pod uwagę duże wartości NOAEL, zarówno dla działania toksycznego ftalanu dibutyłu, jak i jego szkodliwego wpływu na rozrodczość i płód, a także wykonane wyliczenia, oszacowano, że dotychczasowa wartość NDS ftalanu dibutyłu powinna również zabezpieczać przed powyższymi skutkami jego działania. Ponadto, wg danych GIS, zarówno w 2007 r., jak i 2010 r. nie było pracowników narażonych na stężenia przekraczające obowiązujące w Polsce normatywy ftalanu dibutyłu.

Zaproponowano pozostawienie dotychczasowej wartości NDS ftalanu dibutyłu, czyli 5 mg/m^3 . Jednocześnie zrezygnowano z dotychczas obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh – 10 mg/m^3) ftalanu dibutyłu, dlatego że wyniki dostępnych badań nie wskazały na jego działanie drażniące. Obecnie nie ma podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia ftalanu dibutyłu w materiale biologicznym (DSB). Zaleca się oznakowanie substancji w wykazie literami „Ft” oznaczającymi substancję działającą toksycznie na płód.

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź

ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na obwodowy układ nerwowy i skórę.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na obwodowy układ nerwowy i skórę.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań badanie przewodnictwa nerwów obwodowych (Eneg).

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbęd-

ne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na obwodowy układ nerwowy i skórę, w zależności od wskazań badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań badanie przewodnictwa nerwów obwodowych (Eneg).

Narządy (układy) krytyczne

Obwodowy układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Polineuropatie, atopowe zapalenie skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

Ze względu na działanie toksyczne na płód nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży w narażeniu na ftalan dibutyli.

PIŚMIENNICTWO

Abe S. i in. (1977) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 58(6), 1635–1640.

ACGIH (2000) Dibutyl phthalate. Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values.

ACGIH (2011) TLVs and BEIs threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Albro P.W. i in. (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J. Chromatogr.* 94, 209–218.

Agarwal D.K. i in. (1985). Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in *Salmonella typhimurium* cultures. *J. Toxicol. Environ. Health* 16, 61–69.

Aldyreva M.V. i in (1975) Effect of plasticizers on reproductive function. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 12, 25–29 [cyt. za IPCS 1997].

Anderson W.A.R. i in. (2000) A biomarker approach to quantify human dietary exposure to phthalates, risk assessment and communication for food safety [Abstract]. Presented at the first joint CSL/JIFSAN symposium on food safety and nutrition 20-22 June 2000, Central Science Laboratory, Sand Hutton, York, UK. [cyt za RAR 2004].

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2001) Toxicological profile for di-n-butylphthalate. Update, US Department of Health & Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, USA.

Barber E.D. i in. (1987) Peroxisome induction on seven phthalate esters. *Toxico. Indust. Health* 2, 7–22.

Barlow N.J. i in. (2003) Pathogenesis of male reproductive tract lesions from gestation through adulthood following in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol. Pathol.* 31, 397–410.

BASF (1957) Confidential report. Abteilung Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchung, V/282. Dated 11.04.1957 [cyt. za RAR 2004].

BASF (1958) Confidential data. Palatinol C (flüssig) = Phthalsäure-di-butylester uns. Vers. Nummern VIII/117 und VIII/332. Dated 1-12-1958 [cyt. za RAR 2004].

BASF (1961) Confidential data. Bericht über die toxikologische Prüfung von Palatinol C, IC, AH, DN und VII/3-6. IX/418. Dated 10-1-1961 [cyt. za RAR 2004].

BASF (1990a) Confidential report. Report on the acute dermal irritation/corrosivity to the intact dorsal skin of dibutylphthalate in white rabbits. Project No.: 18H0449/892113. Dated 12-2-1990 [cyt. za RAR 2004].

BASF (1990b) Confidential report. Report on the acute irritation to the eye of dibutylphthalate in white rabbits. Project No.: 11H0449/892114. Dated 12-2-1990 [cyt. za RAR 2004].

BASF (1990c) Confidential report. Report on the Maximization Test for sensitizing potential of dibutylphthalate in guinea pigs. Project No. 30H0449/892115. Dated 1 March 1990 [cyt. za RAR 2004].

BASF (1990d) Confidential report. Department Toxicology. Cytogenetic study in vivo of dibutylphthalate in mice micronucleus test. Single oral administration. Project No.: 26M0449/894382. Dated 3 April 1990 [cyt. za RAR 2004].

BIBRA (1986) Confidential report to chemical manufacturers association. Project No. 3.0495/3/85. Report No. 0495/3/85. CMA Ref. PE 28.0-BT-BIB. A 21-day feeding study of di-n-butylphthalate to rats: Effects on the liver and liver lipids. Dated February 1986 [cyt. za RAR 2004].

BIBRA (1987) Toxicity profile on dibutyl phthalate (DBP). Dated March 1987 [cyt. za RAR 2004].

- BIBRA (1990) Confidential report. BIBRA project No. 3.0826. BIBRA Report No. 826/2/90. An investigation of the effect of dibutyl phthalate (DBP) on rat hepatic peroxisomes. Dated January 1990 [cyt. za RAR 2004].
- Bronaugh R.L.* i in. (1982) Methods for in vitro percutaneous absorption studies. I. Comparison with in Vivo results. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 62, 476–480.
- BUA (1987) German Chemical Society. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Dibutylphthalate, BUA-Report 22, December 1987 [cyt. za RAR 2004].
- Cagianut B.* (1954) Keratitis erosiva und Nephritis toxica nach Einnahme von Dibutylphthalat. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 84, 1243–1244 [cyt. za RAR 2004].
- Calnan C.D.* (1975) Dibutyl phthalate. *Dermatitis* 11, 388.
- Cater B.R.* i in. (1977). Studies on dibutylphthalate-induced testicular atrophy in the rat: effect on zinc metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41(3), 609–618.
- Chen C.Y.* i in. (2011) The combined toxicity of dibutyl phthalate and benzo(a)pyrene on the reproductive system of male Sprague Dawley rats in vivo. *J. Hazard Mater.* 186(1), 835–41.
- Cummings A.M.* i in. (1987) Dibutyl phthalate: maternal effects versus fetotoxicity. *Toxicol Lett* 39, 43–50.
- Drake A.J.* i in. (2009) Glucocorticoids amplify dibutyl phthalate-induced disruption of testosterone production and male reproductive development. *Endocrinology* vol. 150 no. 11, 5055–5064.
- Duty S.M.* i in. (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14, 4 i 3, 269–277.
- Duty S.M.* i in. (2005) Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod* 20, 604–610.
- Elsisi A.E.* i in. (1989) Dermal absorption of diesters in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 12, 70–77.
- Ema M.* i in. (1993) Teratogenic evaluation of di-n-butylphthalate in rats. *Toxicol. Lett.* 69, 197–203.
- Ema M.* i in. (1994) Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicology* 86, 163–174.
- Ema M.* i in. (1997) Developmental effects of di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *J. Appl. Toxicol.* 17(4), 223–229.
- Ema M.* i in. (1998) Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy of rats. *Toxicol. Lett.* 98, 87–93.
- Ema M.* i in. (2000a) Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicol. Lett.* 111, 271–278.
- Ema M.* i in. (2000b) Effects of dibutyl phthalate on reproductive function in pregnant and pseudopregnant rats. *Reprod. Toxicol.* 14, 13–19.
- Ema M.* (2002) Antiandrogenic effects of dibutyl phthalate and its metabolite, monobutyl phthalate, in rats. *Congenital Anomalies* 42, 297–308.
- Farombi E.O.* i in. (2007) Curcumin and kolaviron ameliorate di-n-butylphthalate-induced testicular damage in rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 100, 43–48.
- Fisher J.S.* i in. (2003) Human ‘testicular dysgenesis syndrome’: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum. Reprod.* 18, 1383–1394.
- Foster P.M.D.* i in. (1982). Differences in urinary metabolic profile from di-n-butylphthalate-treated rats and hamsters. A Possible Explanation for Species Differences in Susceptibility to Testicular Atrophy. *Drug Metabol. Disp.* 11(1), 59–61.
- Foster P.M.* (2005) Mode of action: impaired fetal Leydig cell function – effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Crit. Rev. in Toxicol.* 35, 713–719.
- Foster P.M.* (2006) Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int. J. Androl.* 29, 140–147.
- Fukuoka M.* i in. (1989) Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 1. *J. Appl. Toxicol.* 9(4), 277–283.
- Fukuoka M.* i in. (1990) Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 2. The effects on some testicular enzymes. *J. Appl. Toxicol.* 10(4), 285–293.
- Fukuoka M.* i in. (1993) Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 4. Changes in the activity of succinate dehydrogenase and the levels of transferring and ferritin in the sertoli and germ cells. *J. Appl. Toxicol.* 13(4), 241–246.
- Fukuoka M.* i in. (1994) Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. VI. A possible origin of testicular iron depletion. *Biol. Pharm. Bull.* 17(12), 1609–1612.
- Fukuoka M.* i in. (1995) Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 5. Testicular iron depletion and levels of ferritin, hemoglobin and transferrin in the bone marrow, liver and spleen. *J. Appl. Toxicol.* 15(5), 379–386.
- Gamer A.O.* i in. (2000) Di-n-butyl Phthalate – subacute inhalation study in Wistar rats. 20 Exposures as a liquid aerosol. Confidential report from BASF Aktiengesellschaft, Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen/Rhein, Germany. Project No. 4010486/98063, dated February 09, 2000 [cyt. za RAR 2004].
- GESTIS (2011) [komputerowa baza danych].
- Gilioli R.* i in. (1978) Horizontal and longitudinal study of a population employed in the production of phthalates. *Med. Lav.* 69, 620–631.
- Gray T.J.* i in. (1982) Species difference in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol. Lett.* 11, 141–147.
- Gray L.E.* i in. (1983) The effects of dibutylphthalate on the reproductive tract of the male and female rat and hamster. *Toxicologist* 3, 22.
- Gray L.E. Jr* i in. (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexylphthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health* 15(1-2), 94–118.
- Gray L.E. Jr* i in. (2006) Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol. Sci.* 9, 189–195.

- Greenough R.J.* i in. (1981) Confidential Report from Inveresk Research International to Hüls AG. Report No. 1956. Safety tests of Vestinol C Dibutylphthalate. IRI Project No. 416746. Dated February 1981 [cyt. za RAR 2004].
- Harris C.A.* i in. (1997) The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect* 105(8), 802–811.
- Hauser R.* (2006) Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. 2006 Nov, 17(6), 682–91.
- Hazleton (1986). Confidential Report from Hazleton Biotechnologies Comp. to Chemical Manufacturers Association. Mutagenicity of IC in a mouse lymphoma mutation assay. Final Report HB Project No. 20989. Report Date September 1986 [cyt. za: IPCS 1997].
- HSDB (2011) [komputerowa baza danych].
- Husain S.L.* (1975) Dibutyl phthalate sensitivity. *Contact Dermatitis* 1, 395 [cyt. za: IPCS 1997].
- IRDC (1984) International research and development corporation. Confidential report to Monsanto Chemical Company provided by Hüls AG. Test article: dibutyl phthalate. Subject: Study of fertility and general reproductive performance in rats (IR-83-145). Dated: December 3, 1984 [cyt. za RAR 2004].
- Ishidate M. Jr* i in. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells in vitro – a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48, 337–354.
- Izmerov N.F.* i in. (1982) Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure UNEP/IRPTC. Centre of Intern. Proj. Moscow 44. [In:] *Mulder D.E.* i in. (1986) Review of literature on diethylphthalate, dibutylphthalate and benzylbutylphthalate [cyt. za RAR 2004].
- Jackson E.M.* (2007) Subungual penetration of dibutyl phthalate in human fingernails skin pharmacol physiol 2008, 21, 10–14.
- Janjua N.R.* i in. (2007) Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ. Sci. Technol.* 41, 5564–5570.
- Jansen E.H.J.M.* i in. (1993) Confidential Report from the National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), the Netherlands to the Dutch Chief Inspectorate of Health Protection. Report nr. 618902013 [cyt. za RAR 2004].
- Jobling S.* i in. (1995) A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect* 103(6), 582–587.
- Kaaber S.* i in. (1979) Skin sensitivity to denture base materials in the burning mouth syndrome. *Contact Dermatitis*, 5(2), 90–96.
- Kawano M.* i in. (1980) Toxicological studies on phthalate esters. 2. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats. *Jap. J. Hyg.* 35(4), 693–701.
- Kim T.* i in. (2004) Effects of in utero exposure of diethylstilbestrol and dibutyl phthalate on the testis descent in rat offspring. *Toxicologist* 78, 118.
- Klymenova E.* 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, 482–490.
- Kurata H.* (1975). Studies on the mutagenic effects of phthalates. Report to Ministry of Health and Welfare (Japan), Scientific Research on Food Hygiene Program. [In:] *Omori Y.* (1976) Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. *Environ. Health Perspect.* 17, 203–209 [cyt. za RAR 2004].
- Lake B.G.* i in. (1977). The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 239–248.
- Lamb IV J.C.* i in. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 88, 255–269.
- Latini G.* i in. (2006) Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology* 21, 226(2-3), 90–8.
- Lehmann K.P.* 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.
- Litton Bionetics (1985) Confidential Report to Chemical Manufacturers Association. Evaluation of IC in the in vitro transformation of Balb/3T3 cells assay. Final Report. LBI Project No.: 20922. Report Date: April 1985 [cyt. za RAR 2004].
- Liu K.* 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, 180–192.
- Main K.M.* i in. (2006) Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect* 114, 270–276.
- MAK-Di-n-butylphthalat (2010).
- Marsee K.* i in. (2006) Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environ Health Perspect.* 114(6), 805–9.
- Men'shikova T.A.* (1971) Hygienic evaluation of dibutylphthalate in relation to the use of polymer finishes in shipboard living quarters. *Hyg. Sanit.* 36, 349–353.
- Milkov L.E.* i in. (1973) Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. *Environ. Health Perspect.* 3, 175–178.
- Morrissey R.E.* i in. (1989) Results and evaluation of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13, 747–777.
- Mylchreest E.* i in., (1998) Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol. Sci.* 43, 47–60.
- Mylchreest E.* 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, 81–95.
- Mylchreest E.* i in. (2002) Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Repro. Toxicol.* 16, 19–28.
- NIOSH (2011) Pocket Guide.

- NTP (1995) National Toxicology Program. Toxicity Report Series Number 30. by DS Marsman. NTP Technical Report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2). Administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. NIH Publication 95-3353. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Dated April 1995.
- NTP (2000) NTP-CERHR expert panel report on dibutyl phthalate. Alexandria, VA: Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP-CERHR-DBP-00 [cyt za Tox. Prof. 2001].
- NTP (2002) Dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2): Multi-generational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. NTP Report # RACB97003, US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA [abstract].
- Oishi S.* i in. (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 35–41.
- Oliwiecki S.* i in. (1991) Contact dermatitis from spectacle frames and hearing aid containing diethylphthalate. *Contact Dermatitis* 25, 264–265.
- Plummer S.* i in. (2005) Identification of gene clusters and signaling pathways affected by dibutyl phthalate – nuclear receptor interactions in foetal rat testes. *Toxicologist* 79, 463.
- Pugh G.J.* i in. (2000) Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 2000, 181–188.
- Queiroz E.K.* i in. (2006) Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica* 22(3), 485–93 [abstrakt].
- RAR, Risk Assessment Report (2004) Dibutyl phthalate, 1st Priority List Vol. 29 [<http://ecb.jrc.it/>].
- Rhodes C.* i in. (1986) Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: Extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect* 65, 299–308.
- Rolecki R.* i in. (1995) Dwubutyli ftalan. Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego. *PiMOŚP* 1995, 13, 169–192.
- Rowland I.R.* i in. (1977) Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. *Food Cosm. Toxicol.* 15, 17–21.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 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 dnia 31.12.2008 r., 1. z 1 ATP. Dz. Urz. UE L 235 z dnia 5.09.2009 r.
- Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 z dnia 18.12. 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 dnia 30.12.2006 r.
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 143/2011 z dnia 17.02. 2011 r. zmieniające załącznik XIV do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady REACH. DzU L 44 z dnia 18.2.2011 r.
- RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (2010) National Institute for Occupational Safety and Health [komputerowa baza danych].
- Saillenfait A.M.* i in. (1998) Assessment of the developmental toxicity, metabolism and placental transfer of Dibutyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol. Sci.* 45(2), 212–224.
- Schilling K.* i in. (1992) Confidential report from BASF, Department of Toxicology. Study of the oral toxicity of dibutyl phthalate in Wistar rats. Administration via the diet over 3 months. Project No. 31S0449/89020. Dated 23.03.1992 [cyt. za RAR 2004].
- Schulsinger C.* i in. (1980) Polyvinyl chloride dermatitis not caused by phthalates. *Contact Dermatitis* 6, 477–480.
- Seed J.L.* (1982) Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ. Health Perspect.* 45, 111–114.
- Shahin M.M.* i in. (1977) Mutagenic and lethal effects of α -benzene hexachloride, dibutyl phthalate and trichloro ethylene in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 48, 173–180.
- Shiota K.* i in. (1980) Embryotoxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in Mice. *Environ. Res.* 22, 245–253.
- Short R.D.* i in. (1987) Metabolic and peroxisome proliferation studies with di(2-ethylhexyl)phthalate in rats and monkeys. *Toxicol. Ind. Health* 3(1), 185–195.
- Shultz V.D.* i in. (2001) Altered gene profiles in fetal rat testes after in utero exposure to di(n butyl) phthalate. *Toxicol. Sci.* 64, 233–242,
- Silva M.J.* i in. (2003) Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. *Arch. Toxicol.* 77, 561–567. Erratum in: *Arch. Toxicol.* 2005, 79, 302.
- Silva M.J.* i in. (2004a) Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U. S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environ Health Perspect* 112, 331–338.
- Silva M.J.* i in. (2004b) Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. *Bull. Environ Contam. Toxicol.* 72, 1226–1231.
- Silva M.J.* i in. (2005) Detection of phthalate metabolites in human saliva. *Arch. Toxicol.* 11, 647–652.
- Sneddon I.B.* (1972) Dermatitis from dibutyl phthalate in an aerosol antiperspirant and deodorant. *Contact Dermatitis Newsletter* 12, 308.
- Srivastava S.P.* i in. (1990) Testicular effects of di-n-butyl phthalate (DBP): biochemical and histopathological alterations. *Arch. Toxicol.* 64, 148–152.
- Swan S.H.* (2006) Prenatal phthalate exposure and anogenital distance in male infants. *Environ Health Perspect* 114, A88–89.
- Takahashi T.* i in. (1989) Biochemical studies on phthalic esters. V. Comparative studies on In vitro hydrolysis of

- di-n-butyl phthalate isomers in rats. *Arch. Toxicol.* 63, 72–74.
- Tanaka A.* i in. (1978) Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. *Toxicology* 9, 109–123.
- Thompson C.J.* i in. (2004) Di(n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism. *Endocrinology* 145, 1227–1237.
- Thompson C.J.* i in. (2005) Differential steroidogenic gene expression in the fetal adrenal versus the testis and rapid and dynamic response of the fetal testis to di(n-butyl) phthalate. *Biol. Reprod.* 73, 908–917.
- Tomita I.* i in. (1977) Phthalic acid esters in various food-stuffs and biological materials. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 1, 275–278.
- Tsutsimi T.* i in. (2004) Renal toxicity induced by folic acid is associated with the enhancement of male reproductive toxicity of di(n-butyl) phthalate in rats. *Reprod. Toxicol.* 18, 35–42.
- Vidovic R.* i in. (1985) Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. *Dermatosen* 33(3), 104–105.
- Voronin A.P.* (1975) Toxicological and hygienic characteristics of the plastifier dibutyl phthalate. [In:] *Toxicology and Hygiene of the Petrochemical and Oil-Refining Products (The Second All-Union Conference)*, Yaroslav, 1972, 83–88 [cyt. za RAR 2004].
- Walseth F.* i in. (1984) Phthalate esters. II. Effects of inhaled dibutylphthalate on cytochrome P-450 mediated metabolism in rat liver and lung. *Arch. Toxicol.* 55, 132–136.
- Weuve J.* i in. (2006) Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants. Urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. *Environmental Health Perspectives* 114, 9, 1424.
- White R.D.* i in. (1980) Absorption and metabolism of three phthalate diesters by the rat small intestine. *Food Cosm. Toxicol.* 18, 383–386.
- Williams D.F.* i in. (1975) The retention, distribution, excretion and metabolism of dibutyl phthalate-7-14C in the rat. *J. Agric. Food Chem.* 23(5), 854–858.
- Wine R.N.* 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.
- Zacharewski T.R.* i in. (1998) Examination of the in Vitro and in Vivo estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol. Sci.* 46, 282–293.
- Zeiger E.* i in. (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ. Mutagen.* 7, 213–232.
- Zhou Y.* i in. (1990) Mechanism of testicular atrophy induced by di-n-butyl phthalate in rats. Part 3. Changes in the activity of some enzymes in the Sertoli and germ cells, and in the levels of metal ions. *J. Appl. Toxicol.* 10 (6), 447–453.
- Zimmermann F.K.* i in. (1984) Testing of chemicals for genetic activity with *Saccharomyces cerevisiae*: a report of the US Environmental Protection Agency. *Gene-Tox Program. Mutat. Res.* 133, 199–244.