

Ftalan dimetylu – frakcja wdychalna

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

Dimethyl phthalate – inhalable fraction. Documentation

prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA
e-mail: jadwiga.szymanska@umed.lodz.pl
dr ELŻBIETA BRUCHAJZER
e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

NDS: 5 mg/m³

NDSCh: –

NDSP: –

DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 28.06.2012 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 27.02.2013 r.

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

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

¹ Przyjęta przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartość NDS ftalanu dimetylu została w 2013 r. przedłożona (wniosek nr 89) ministrowi pracy i polityki społecznej 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.

² Metoda oznaczania stężenia ftalanu dimetylu w powietrzu środowiska pracy jest zawarta w normie PN-Z-04208-02:1989 Ochrona czystości powietrza – Badania zawartości estrów kwasu ftalowego – Oznaczanie ftalanu dwumetylu na stanowiskach pracy metodą chromatografii gazowej.

³ Publikacja przygotowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego: „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011–2013 w zakresie służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Ftalan dimetylu (DMP) jest bezbarwną, oleistą cieczą o słabym zapachu aromatycznym, którą stosuje się w przemyśle chemicznym (np.: do produkcji barwników, lakierów) i kosmetycznym (np.: perfumy, płyny do kąpieli) oraz jako plastifikator (np. dla octanu celulozy) i środek owadobójczy.

Według danych Głównego Inspektora Sanitarnego ani w 2007 r., ani w 2010 r. nie odnotowano zatrudnionych na stanowiskach pracy, na których ftalan dimetylu przekraczał najwyższe dopuszczalne stężenie (NDS) – 5 mg/m³, czy najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe (NDSCh) – 10 mg/m³.

Estry ftalanów są łatwo wchłaniane z: przewodu pokarmowego, jamy otrzewnej, płuc i skóry. Ftalan dimetylu po wchłonięciu jest metabolizowany do monometylowej pochodnej i wolnego kwasu ftalowego, które są wydalone głównie z moczem. Pomimo powszechnego stosowania ftalanu dimetylu (głównie jako repelent), w dostępnym piśmiennictwie, poza pojedynczymi przypadkami, nie ma informacji na temat toksycznego działania tego związku na ludzi.

Na podstawie wyników badań toksyczności ostrej na zwierzętach wykazano dużą rozpiętość w wartościach median dawek śmiertelnych. Na podstawie tych danych ftalan dimetylu jest uważany za związek o małej toksyczności ostrej. Najczęstszymi objawami, występującymi po wielokrotnym narażeniu różnych gatunków zwierząt na ftalan dimetylu podawany różnymi drogami, były: zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwiększenie względnej i bezwzględnej masy wątroby,

uszkodzenie wątroby i nerek.

Wyniki testów przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* wskazują, że ftalan dimetylu nie wykazuje działania mutagennego i genotoksycznego. Prenatalne narażenie zwierząt na ftalan dimetylu podawany różnymi drogami wykazało w większości przypadków, że związek ten nie działa embriotoksycznie. Również na podstawie wyników uzyskanych w doświadczeniach dotyczących działania rakotwórczego ftalan dimetylu nie jest uważany za substancję o działaniu kancerogennym.

Wartość TLV-TWA ftalanu dimetylu na poziomie 5 mg/m³ ma, wg ACGIH, zapewnić dostateczną ochronę ludzi przed potencjalnymi ogólnoustrojowymi skutkami narażenia.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dających podstawę do zmiany obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ftalanu dimetylu, również brak jest danych uzasadniających istnienie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Zaproponowano, aby stężenie 5 mg/m³ ftalanu dimetylu przyjąć za wartość NDS dla frakcji wdychalnej substancji. Ze względu na słabe wchłanianie ftalanu dimetylu przez skórę oraz słabe jej działanie fetotoksyczne nie ma podstaw do oznakowania substancji literami: „Sk” – substancja wchłania się przez skórę oraz „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód.

Nie ma także podstaw do wyznaczenia wartości NDSCh oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) ftalanu dimetylu.

Summary

Dimethyl phthalate (DMP) is a colorless, oily liquid with a faint aromatic odor. It is used in the chemical industry (manufacture of dyes, varnishes) and cosmetics (perfume, bubble bath, etc.) as a plasticizer (e.g., cellulose acetate) and an insecticide. According to the Chief Sanitary Inspector in 2010, nobody was employed at workstations where phthalate concentrations exceeded 5 mg/m³ (TWA) and 10 mg/m³ (STEL). Phthalate esters are readily absorbed from the gastrointestinal tract, peritoneal cavity, lung and skin. DMP after absorption is metabolized to a monomethyl derivative and free phthalic acid, which are excreted mainly in the urine. Despite the wide use of DMP (mainly as a repellent), in the available literature, there are

only few reports on the toxic effects of this compound on humans. Acute toxicity studies in animals show a large spread in the values of DMP lethal doses. Based on these data, DMP is considered to be a compound of low acute toxicity. The most common symptoms that occur after repeated exposure of animals to DMP are reduced weight gain, increased relative and absolute liver weight, liver and kidney damage. The results of experiments carried out *in vitro* and *in vivo* indicate that DMP does not show genotoxicity. Prenatal exposure of animals revealed that DMP is not embryotoxic. Also on the basis of results obtained from experiments on carcinogenicity, DMP is not regarded as a carcinogenic substance.

According ACGIH (2006), TLV-TWA of 5 mg/m³ provides adequate protection against potential systemic effects of exposure to DMP. The authors did not find any literature suggesting the need to change the current values of TWA and STEL for dimethyl phthalate. The recommended

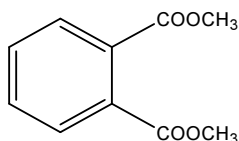
8-hour TWA for dimethyl phthalate is 5 mg/m³, inhalable fraction. Due to the poor absorption of the skin and weak fetotoxicity, there is no basis for labels "Sk" (a substance that is absorbed through the skin) or "F" (a substance toxic to the fetus).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ftalanu dimetylu (DMP), (NTP 1991; 1995; IUCLID 2000; The Merck Index 1983; DMP Hazard ... 2007:

- nazwa chemiczna dimetylowy ester kwasu 1,2-benzeno-dikarboksylowego
- wzór sumaryczny $C_6H_4(COOCH_3)_2/C_{10}H_{10}O_4$
- wzór strukturalny



- nazwa zwyczajowa ftalan dimetylu (DMP)
- numer CAS 131-11-3
- numer WE 205-011-6
- numer RTECS TI1575000
- synonimy: ftalan *o*-dimetylu; dimetylo 1,2-benzeno-dikarboksylan; dimetylo benzeno-*o*-dikarboksylan; dimetylowy ester kwasu ftalowego
- preparaty handlowe: Avolin; DMF; DMP; ENT 262; Fermine; Mipax; NTM; Palatinol M; Repeftal; Sol-varone; Solvanom; Unimoll DM.

Nie ustalono zharmonizowanej klasyfikacji oraz oznakowania ftalanu dimetylu zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12. 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie(WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE z dnia 31.12.2008 r. L 353).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne ftalanu dimetylu (DMP), (HSDB 2012; IUCLID 2000; The Merck Index 1983; NTP 1991; 1995):

- postać: bezbarwna, oleista ciecz o słabym aromatycznym zapachu
- masa cząsteczkowa 194,2
- temperatura topnienia 5,5 °C
- temperatura wrzenia 284 °C
- temperatura zapłonu 146 °C
- temperatura samozapłonu 556 °C
- gęstość względna (woda = 1) 1,19 g/cm³ (w temp. 20 °C)

– log P oktanol/ woda	1,47 ÷ 2,12
– prężność par	0,8 Pa (w temp. 20 °C)
– względna prężność par (powietrze = 1)	6,69
– współczynnik załamania światła n_D^{20}	1,514 ÷ 1,516
– rozpuszczalność w wodzie	4,3 g/l (w temp. 20 °C)
– rozpuszcza się w:	rozpuszczalnikach organicznych, oleju mineralnym, benzenie, olejach ropy naftowych, eterze dietylowym
– miesza się z:	alkoholem, eterem, chloroformem
– nie rozpuszcza się w:	eterach ropy naftowej i węglowodorach parafinowych
– stała Henry’ego	$1,1 \cdot 10^{-7} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm = 7,93 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,126 ppm.

Występowanie, zastosowanie, narażenie

Na skalę przemysłową ftalan dimetylu (DMP) jest produkowany w zamkniętym systemie przez katalityczną estryfikację bezwodnika ftalowego za pomocą metanolu (The Merck Index 1983; HSDB 2012).

Ftalan dimetylu (podobnie jak inne ftalany) jest stosowany jako: rozpuszczalnik, plastyfikator, a w kosmetyce jako składnik kom-

pozycji zapachowej – wchodzi w skład: płynów do kąpieli, odżywek do płukania, pudrów i cieni do oczu, dezodorantów i wód toaletowych, a także lakierów do włosów i paznokci. Związek ten znalazł również zastosowanie jako rozpuszczalnik i plastyfikator dla: octanu celulozy i nitrocelulozy, żywic i gumy. Do produktów zawierających ftalan dimetylu zalicza się także środki owadobójcze i odstraszające owady (NTP 1995; IUCLID 2000; HSDB 2012; DMP Hazard ... 2007).

Ftalan dimetylu (DMP) jest zaliczany do substancji HPV (substancji wytwarzanych w dużych ilościach, tj. > 1000 t/rok). W Europie jest 10 producentów tej substancji.

Z uwagi na powszechne zastosowanie ftalanów, potencjalne zagrożenie dla populacji ogólnej jest duże. Za ważną drogę narażenia niezawodowego uważa się drogę pokarmową. Droga pozajelitowa i kontakt dermalny może przyczynić się do zwiększenia ryzyka zatrucia ftalanami. Stwierdzono, pomimo małej lotności tych związków, ich obecność w powietrzu w pomieszczeniach mieszkalnych (Hauser, Calafat 2005).

Narażenie zawodowe na ftalan dimetylu dotyczy pracowników zakładów, w których substancja ta jest produkowana lub wykorzystywana, a narażenie jest wynikiem wdychania jej aerozoli lub kontaktu przez skórę (HSDB 2012). Według danych GIS ani w 2007 r., ani w 2010 r. nie odnotowano zatrudnionych na stanowiskach pracy, na których ftalan dimetylu przekraczałby stężenie 5 mg/m³ (wartość NDS) czy stężenie 10 mg/m³ (wartość NDSch).

W tabeli 1. zestawiono dane dotyczące narażenia pracowników na ftalan dimetylu w latach 2010-2011 (dane GIS 2012).

Tabela 1.

Dane dotyczące narażenia pracowników na ftalan dimetylu (DMP) w latach 2010-2011 (dane GIS 2012)

Nazwa substancji	Działy PKD	Liczba pracowników zatrudnionych w 2010 r. w warunkach:			Liczba pracowników zatrudnionych w 2011 r. w warunkach:		
		> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS	> 0,1 NDS ÷ 0,5 NDS	> 0,5 NDS ÷ NDS	> NDS
Ftalan dimetylu (131-11-3)	22. produkcja wyrobów z gumy i tworzyw sztucznych 85. edukacja	9	6	–	13	6	–

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Pomimo powszechnego stosowania ftalanu dimetylu (DMP), głównie jako repelent, w dostępnym piśmiennictwie, poza pojedynczymi przypadkami, nie ma doniesień na temat toksycznego działania tego związku na ludzi.

W ACGIH (2006) opisano przypadek 34-letniej kobiety, u której stwierdzono zmiany dermatologiczne na prawej dłoni, opisane jako rumieniowe zapalenie. Egzema ta była wywołana narażeniem na ftalan dimetylu obecny w obudowie myszki komputerowej. Badanie za pomocą testów płatkowych potwierdziło uczulenie na ftalan dimetylu. Objawy kliniczne ustąpiły po zastosowaniu etui na myszkę komputerową.

Po dostaniu się ciekłego ftalanu dimetylu do oka stwierdzono silny ból, natomiast nie wywołał on uszkodzenia nabłonka rogówki. Nadmierne narażenie na ftalan dimetylu w postaci gorących par lub mgły może powodować podrażnienie: nosa, jamy ustnej i gardła. Przypadkowe połknięcie ftalanu dimetylu było przyczyną: oparzenia warg i języka oraz śpiączki.

Działanie drażniące

Na podstawie wyników badania przeprowadzonego na 190 osobach za pomocą testów płatko-

wych wykazano, że naniesienie w kremie 0,5-procentowego ftalanu dimetylu (DMP) spowodowało podrażnienie skóry u 3 pacjentów, a u 6 wynik był niejednoznaczny (DMP Hazard... 2007).

Aplikacja na skórę twarzy etanolowego roztworu ftalanu dimetylu (50-procentowego) 10 ochotnikom nie wywołała objawów podrażnienia (DMP Hazard... 2007).

Według danych z piśmiennictwa, nierozcieńczony ftalan dimetylu w kontakcie z okiem ludzkim wywołał uszkodzenie rogówki (McLaughlin 1946).

Działanie uczulające

Brak reakcji alergicznej stwierdzono u 310 pacjentów, którzy byli narażeni na działanie 5-procentowego ftalanu dimetylu (DMP) na skórę przez 2 dni. Żadnych zmian nie stwierdzono w grupie 16 pacjentów (8/płeć), którym przez 6 kolejnych dni podawano ftalany dimetylu na skórę, a czas obserwacji wynosił 2 tygodnie. Jedyny pozytywny wynik testu płatkowego dotyczył 71-letniej kobiety, u której po narażeniu na 5-procentowy ftalan dimetylu stwierdzono kontaktowe zapalenie skóry (DMP Hazard... 2007).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Dożołądkowe narażenie: szczurów, królików, świnek morskich, kurczaków i myszy ($n = 10$ /gatunek/dawkę) wykazało, że wartość LD_{50} dla ftalanu dimetylu (DMP) wynosi odpowiednio: 8200; 5200; 2900; 100 i 8600 mg/kg (Draize i in. 1948). Według innych danych, uzyskanych w wyniku dożołądkowego narażenia szczurów (Sprague-Dawley) obu płci ($n = 5$ /płeć/dawkę) na mieszaninę zawierającą 85% ftalanu dimetylu (brak danych na temat pozostałych składników mieszaniny), wartość LD_{50} wynosi 5740 mg/kg (samce) i 4390 mg/kg (samice), a średnia wartość – 5120 mg/kg. Objawy kliniczne obserwowane u narażanych szczurów obejmowały: niepewny chód, spowolnienie ruchów, łzawienie, kifozę (tylne wygięcie kręgosłupa), obecność czerwonych strupów wokół nosa i ust, wilgotną sierść w okolicy moczowopłciowej, opadające powieki i piloerekcję. Zwierzęta, które przeżyły narażenie, w ciągu 3 ÷ 7 dni powróciły do zdrowia. Na podstawie wyników badania histopatologicznego stwierdzono: ogniskowe przekrwienie płuc, zmiany ogniskowe w żołądku oraz przekrwienie jelit (Final Toxicity.... 2011).

Szczury Sprague-Dawley (samce, $n = 12$) narażano przez 4 dni na dawkę 1400 mg/kg/dzień ftalanu dimetylu podawanego dożołądkowo przez sondę. W trakcie trwania doświadczenia kontrolowano: masę ciała zwierząt, spożycie paszy, a także oceniano wpływ ftalanu dimetylu na jądra (patrz rozdział: „Wpływ na rozrodczość”). Nie stwierdzono różnic w ocenianych parametrach między grupą kontrolną a grupą badaną (Foster i in. 1980).

Szczury JCL: Wistar, niedojrzałe płciowo samce ($n = 20$) przez tydzień otrzymywały ftalan dimetylu podawany wraz z paszą (2%), co odpowiadało dawce 1862 mg/kg/dzień. W

trakcie sekcji do analizy pobierano: krew, wątrobę, nerki i jądra. We krwi oznaczano poziom cynku i testosteronu, a w narządach – zawartość cynku oraz ich masę. Masa ciała zwierząt oraz spożycie pokarmu w grupie kontrolnej i narażanej były podobne, natomiast odnotowano zwiększenie bezwzględnej (17%) i względnej (15%) masy wątroby pochodzącej od narażanych zwierząt. Nie odnotowano wpływu narażenia na ftalan dimetylu na: masę nerek i jąder narażanych zwierząt, natomiast stężenia testosteronu w surowicy i jądrach, a także dihydrotestosteronu w surowicy były istotnie mniejsze w porównaniu do badań zwierząt z grupy kontrolnej (do około 50 ÷ 70%). Zawartość cynku w wątrobie była zmniejszona, natomiast w: surowicy, jądrach i nerkach nie ulegała zmianie. Inne ftalany wywołujące atrofię jąder, np. ftalan dibutyli, powodowały zwiększenie stężenia testosteronu w jądrach (patrz. tab. 5.), (Oishi, Higara 1980).

Na podstawie wyników eksperymentów, w których ftalan dimetylu podawano na skórę zwierząt, wykazano, że wartość LD_{50} dla królików przekraczała 10 ml/kg, natomiast dla świnek morskich i szczurów wynosiła odpowiednio: > 4800 mg/kg i 38000 mg/kg (ACGIH 2006; HSDB 2012; IUCLID 2000).

Według danych ACGIH (2006) stężenie ftalanu dimetylu powodujące padnięcia kotów po narażeniu inhalacyjnym przez 6 h wynosiło 9300 mg/m³. Po podaniu ftalanu dimetylu dootrzewnowo, wartość LD_{50} dla szczurów ustalono na poziomie 3375 ÷ 4000 mg/kg, a dla myszy – 1380 ÷ 3980 mg/kg (ACGIH 2006; HSDB 2012; IUCLID 2000).

W tabeli 2. podano wartości median dawek śmiertelnych ftalanu dimetylu dla zwierząt.

Tabela 2.

Wartości median dawek śmiertelnych (LD₅₀) łtalanu dimetylu (DMP) dla zwierząt

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość DL ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożoładkowa	2860 mg/kg > 4800mg/kg 5120 mg/kg 6700 mg/kg 6800 mg/kg 7800 mg/kg 8200 mg/kg 8300 mg/kg 9500 mg/kg	IUCLID 2000 HSDB 2012 RTECS 2012 DMP Hazard... 2007
Mysz		7 ml/kg 4300 mg/kg 6600 mg/kg 6300 mg/kg 6800 mg/kg 7200 mg/kg 8160 mg/kg 8200 mg/kg 8600 mg/kg	The Merck Index 1983 IUCLID 2000 HSDB 2012 RTECS 201 DMP Hazard... 2007
Królik		1000 mg/kg 4400 mg/kg 5200 mg/kg 5300 mg/kg	IUCLID 2000 HSDB 2012 RTECS 2012 DMP Hazard... 2007
Świnka morska		2400 mg/kg 2900 mg/kg 4800 mg/kg	IUCLID 2000 HSDB 2012 DMP Hazard... 2007
Pies		> 1400 mg/kg	RTECS 2012
Kura		10100 mg/kg 10200 mg/kg	IUCLID 2000; HSDB 2012 DMP Hazard ... 2007
Szczur	dootrzewnowa	3375 mg/kg 4000 mg/kg	IUCLID 2000; HSDB 2012 DMP Hazard... 2007
Mysz		1380 mg/kg 1580 mg/kg 3650 mg/kg 3700 mg/kg 3980 mg/kg	IUCLID 2000; HSDB 2012 DMP Hazard ... 2007
Szczur	dożylna	3240 mg/kg	IUCLID 2000; HSDB 2012
Szczur	dermalna	3800 mg/kg	IUCLID 2000; HSDB 2012
Królik		> 12000 mg/kg 10 ml/kg	IUCLID 2000; HSDB 2012
Świnka morska		> 4800 mg/kg	IUCLID 2000

Działanie drażniące

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach częstość występowania zmian skórnych o charakterze: rogowacenia, owrzodzenia czy

wysięku, nie była większa niż u zwierząt w grupie kontrolnej. Samcom myszy CD-1 aplikowano na skórę przez 52 tygodnie 5 razy w tygodniu nierozcieńczony łtalan dimetylu w ilości 0,1 ml. W grupie narażanej stwierdzono

11/49 przypadków wystąpienia akantolizy (8/50 w grupie kontrolnej) oraz 4/49 przypadków wystąpienia hyperkeratozy (1/50 w grupie kontrolnej), (DMP Hazard... 2007).

Podobnie brak zmian świadczących o działaniu drażniącym stwierdzono na podstawie wyników badań przeprowadzonych na królikach (jednorazowe i 90-dniowe narażenie) lub świnkach morskich otrzymujących ftalan dimetylu w ilości 0,05 ml.

Lekkie podrażnienie oka stwierdzono u królików po aplikacji 0,5 ml nierozcieńczonego ftalanu dimetylu (Toxicity Review....2011; DMP Hazard... 2007).

Istniejące dane nie pozwalają uznać ftalanu dimetylu za substancję żrącą.

Działanie uczulające

Wyniki badań działania uczulającego ftalanu dimetylu (DMP), przeprowadzonych na króli-

kach otrzymujących codziennie na skórę badany związek, dały wynik ujemny (Toxicity... 2011; DMP Hazard... 2007).

Toksyczność przewlekła

Narażenie dożołądkowe

Bell i in. (1978) badali wpływ ftalanu dimetylu (DMP) na biosyntezę lipidów (tab. 3.). Badania przeprowadzili na samcach szczurów Sprague-Dawley, które przez 21 dni otrzymywały z paszą dawkę 5% (107 mg/kg/dzień) ftalanu dimetylu. Badany związek nie wpłynął na przyrost masy ciała oraz względnej masy wątroby. Na podstawie włączenia kwasu mewalonowego, znakowanego węglem ^{14}C do cholesterolu, nie stwierdzono zaburzenia biosyntezy lipidów (brak istotnych różnic między grupą kontrolną a grupą narażaną). Dawkę 107 mg/kg ftalanu dimetylu uznano za wartość NOAEL związku.

Tabela 3.

Skutki toksycznego działania ftalanu dimetylu (DMP) po wielokrotnym narażeniu zwierząt laboratoryjnych

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawki	Skutki	Piśmiennictwo
Narażenie dożołądkowe				
Szczury Sprague-Dawley ♂; n = 12	4 dni	1400 mg/kg/dzień	– brak zmian w masie ciała i masie jąder – brak zmian histopatologicznych w jądrach	<i>Foster</i> i in. 1980
Szczury Wistar ♂; n = 20	7 dni	1862 mg/kg/dzień (2% z paszą)	– masa ciała bez zmian – ↑ masy wątroby – ↓ poziomu cynku w wątrobie – masa nerek i poziomu cynku w nerkach bez zmian – zmiany bezwzględnej i względnej masy jąder – ↓ stężenie testosteronu w surowicy – spermatogeneza bez zmian	<i>Oishi, Hiraga</i> 1980
Szczury Sprague-Dawley ♂; n = 8	21 dni	107 mg/kg/dzień	– brak zmian w masie ciała – brak wpływu na biosyntezę lipidów	<i>Bell</i> i in. 1978
Szczury F-344 ♀; n = 10	2 lata	1834 mg/kg/dzień 3668 mg/kg/dzień 7336 mg/kg/dzień (0, 2, 4 lub 8% z paszą)	– zmiany tempa wzrostu w grupach otrzymujących 4 i 8% DMF – brak zmian w wątrobie – przewlekłe zapalenie nerek w grupie otrzymującej 8% DMF	<i>Lehman</i> 1955

cd. tab. 3.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Dawki	Skutki	Piśmiennictwo
Narażenie dermalne				
Króliki	33 dni	4800 kg/dzień	– ↓ Ht – ↓ wagi jąder – brak zmian histopatologicznych	DMP Hazard Assessment... 2007
Szczury, ♂	3 miesiące	200 mg/kg/dzień 1250 mg/kg/dzień 2000 mg/kg/dzień	– zaburzenia układu nerwowego i funkcjonowania nerek w grupie otrzymującej dawkę 1250 i 2000 mg/kg	DMP Hazard Assessment... 2007
Króliki	90 dni	600 ÷ 4800 mg/kg/dzień	– uszkodzenie nerek w grupie otrzymującej dawkę 2400 mg/kg dawka 4800 mg/kg: – zahamowanie przyrostu masy ciała – obrzęk płuc – uszkodzenie nerek i wątroby	DMP Hazard Assessment... 2007
Myszy CD-1, ♂	1 rok 5 dni/tydzień	3000 mg/kg/dzień	– brak zmian masy ciała – brak zmian histopatologicznych	NTP 1995
Narażenie inhalacyjne				
Szczury	4 miesiące 4 h/dziennie	0,68 ÷ 1,84 mg/m ³	największa dawka: – ↓ Hb – ↓ liczby erytrocytów – zaburzenia diurezy – zmiany w stężeniu chlorków w moczu – ↑ klirensu kw. hipurowego	DMP Hazard Assessment... 2007

Lehman (1955) przeprowadził 2-letnie badania, w których szczurom ($n = 9$; szczep nieznany) podawał wraz z paszą łtalan dimetylu o stężeniach: 2-; 4- lub 8-procentowych, co odpowiadało dawkom: 1834; 3668; 7336 mg/kg/dzień. Liczba zwierząt, które padły w grupach narażanych, nie różniła się od liczby zwierząt, które padły w grupie kontrolnej. W grupach narażanych na łtalan dimetylu, podawany w paszy o stężeniu 4- oraz 8-procentowym, odnotowano istotne zmiany tempa wzrostu w porównaniu ze zwierzętami w grupie kontrolnej (nie ma informacji o kierunku i wielkości zmian). Ponadto w grupie otrzymującej największą dawkę łtalanu dimetylu odnotowano przewlekłe zapalenie nerek. Żadnych innych skutków toksycznego działania łtalanu dimetylu nie wymieniono. Należy zauważyć, że nie wykonano badań histopatologicznych ani standardowych badań biochemicznych. Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu za wartość

NOAEL łtalanu dimetylu przyjęto dawkę związku wynoszącą 1834 mg/kg/dzień, a za wartość LOAEL związku – 3668 mg/kg/dzień.

Narażenie dermalne

Wielokrotna aplikacja (25 razy) dawki 4 ml/kg nierozcieńczonego łtalanu dimetylu (DMP) na skórę brzucha królika ($n = 3$) nie wywołała znaczącego podrażnienia skóry, okres obserwacji wynosił 33 dni (Toxicity Review....2011).

Niewielkie obniżenie hematokrytu i masy jąder stwierdzono w wyniku 33-dniowego narażenia królików otrzymujących na skórę dawkę 4800 mg/kg/dzień łtalanu dimetylu. Wyniki badania histopatologicznego nie wykazały zmian (DMP Hazard ... 2007).

Timofievskaya i in. (1976) podawali na skórę szczurów (samców) przez 3 miesiące dawki: 200; 1250 lub 2000 mg/kg/dzień łtalanu dimetylu. Zmiany dotyczące układu nerwowego i funkcjonowania nerek (brak do-

kładnych informacji) stwierdzono w grupach narażanych na dawki ftalanu dimetylu wynoszące 1250 oraz 2000 mg/kg.

Narażenie 90-dniowe królików otrzymujących na skórę dawki 600 ÷ 4800 mg/kg/dzień spowodowało nieznaczne uszkodzenie nerek (zapalenie nerek) obserwowane w grupie zwierząt otrzymujących dawkę 2400 mg/kg ftalanu dimetylu. W grupie zwierząt, którym podawano dawkę 4800 mg/kg ftalanu dimetylu, obserwowano: zahamowanie przyrostu masy ciała, a także obrzęk: płuc, nerek i wątroby. Wartość NOAEL wyznaczona w tym doświadczeniu

wynosiła 1200 mg/kg/dzień (DMP Hazard... 2007).

W ramach NTP (1995) przeprowadzono roczny eksperyment na myszach, samcach Swiss CD-1. Zwierzęta otrzymywały ftalan dimetylu na skórę 5 dni w tygodniu w ilości 0,1 ml, co odpowiadało dawce około 3000 mg/kg m.c. W eksperymencie oceniano: masę ciała zwierząt, liczbę zwierząt, które padły, oraz wykonano badania histopatologiczne narządów wewnętrznych. Nie stwierdzono istotnych zmian w badanych parametrach między zwierzętami w grupie kontrolnej a w grupie narażanej.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

toksycznego ftalanu dimetylu przedstawiono w tabeli 4.

Wyniki badań działania mutagennego i geno-

Tabela 4.

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego ftalanu dimetylu (DMP), (CRIS 2010; DMP Hazard Assessment 2007; Final Toxicity 2011; Provisional Reer ... 2007)

Rodzaj testu	Wielkość dawki	Rodzaj komórek	Aktywacja	Bez aktywacji	Wynik
W warunkach in vitro					
Mutacje genowe (test Ames)	10 ÷ 2000 µg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium : TA100, TA1535	+	+	ujemny
	100 ÷ 4000 µg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100		+	dodatni
	1000 µg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	+		ujemny
	33 ÷ 3000 µg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA100; TA1535; TA1537; TA98		+	ujemny
	100 ÷ 5000 µg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA100; TA1535; TA1537; TA98	+		ujemny
	100 ÷ 6666 µg/płytkę	<i>Salmonella</i> Typhimurium: TA100; TA1535; TA1537; TA98	+		ujemny
	0,2 ÷ 0,6 µg/ml 0,1 ÷ 0,6 µg/ml	komórki mysie L5178Y	+	+	ujemny dodatni

cd. tab. 4.

Rodzaj testu	Wielkość dawki	Rodzaj komórek	Aktywacja	Bez aktywacji	Wynik
Aberracje chromosomowe	150 µg/ml 498 µg/ml 1500 µg/ml 498 µg/ml 1500 µg/ml 4980 µg/ml 3060 µg/ml 4080 µg/ml 5100 µg/ml	komórki chomika chińskiego CHO-LB	+	+	ujemny
Aberracje chromatynowe	do 250 µg/ml	limfocyty ludzkie		+	ujemny
Wymiana chromatyd siostrzanych	do 2960 µg/ml	komórki chomika chińskiego CHO-LB	+		dodatni
Transformacja komórkowa		Balb/C-3T3	+		ujemny
W warunkach in vivo					
Aberracje chromosomowe	1,25 g/kg/dzień 1 miesiąc narażenie dermalne	hepatocyty szczurze			niejednoznaczny
Wymiana chromatyd siostrzanych	1,4 g/kg <i>i.p.</i>	komórki szpiku myszy			ujemny
Test dominujących mutacji letalnych	1250 mg/kg/dzień 2 miesiące; 5 dni/tydz. <i>i.p.</i> lub dermalnie	myszy C57B1			ujemny

Badanie mutacji genowych przeprowadzono na szczepach *Salmonella* Typhimurium: TA100, TA1535, TA1537 i TA98 (CRIS 2010; DMP Hazard... 2007; Final Toxicity... 2011; Provisional... 2007)

W eksperymentach stosowano różne ilości DMP/płytke, zarówno w obecności, jak i przy braku układu aktywacyjnego (frakcja S9). W większości przypadków uzyskano wynik ujemny.

W testach z użyciem linii komórkowych chłoniaka myszy stwierdzono, po zastosowaniu aktywacji metabolicznej, wzrost liczby rewerwantów. Dodatnie wyniki uzyskano również w teście wymiany chromatyd siostrzanych, ale tylko po wcześniejszej aktywacji metabolicznej. Ftalan dimetylu nie wywoływał aberracji chromosomowych, o czym świadczą ujemne wyniki testów przeprowadzonych z użyciem komórek jajnika chomika chińskiego, zarówno z aktywa-

cją metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej. Podobnie ujemne wyniki odnotowano w teście transformacji komórek Balb/3T3.

W badaniach przeprowadzonych w warunkach in vivo niejednoznaczne wyniki uzyskano w testach oceniających aberracje chromosomowe z użyciem hepatocytów pochodzących od szczurów narażanych przez 1 miesiąc na dawkę 1,25 g/kg/dzień ftalanu dimetylu podaną na skórę. Natomiast nie stwierdzono wzrostu częstości wymiany chromatyd lub metaplastji w komórkach szpiku myszy otrzymujących dootrzewnowo dawkę 1,4 g/kg ftalanu dimetylu.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących rakotwórczego działania ftalanu dimetylu na ludzi.

W eksperymencie przeprowadzonym na zwierzętach badano ftalan dimetylu pod kątem inicjacji lub promocji guzów skóry. Badania wykonano na myszach samcach Swiss CD-1 ($n = 50$). W eksperymencie oceniającym inicjację, ftalan dimetylu podawano na skórę raz w tygodniu (przez rok) w ilości 0,1 ml z dodatkiem lub bez dodatku znanego inicjatora nowotworów skóry (octanu 12-*o*-tetradekanoiloforbolu) lub promotora (7,12-dimetylobenzantracenu). Według autorów (NTP 1995) na podstawie częstości występowania nowotworów skóry (brodawczak lub rak płaskokomórkowy) w grupach narażanych w stosunku do grup kontrolnych ftalan dimetylu nie wykazywał aktywności jako inicjator lub promotor kancerogenezy. W IARC nie dokonano oceny ryzyka działania rakotwórczego ftalanu dimetylu dla ludzi (ACGIH 2006).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o wpływie ftalanu dimetylu (DMP) na rozrodczość.

Na podstawie wyników doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach, narażanych dożołądkowo w trakcie trwania ciąży lub przed osiągnięciem dojrzałości płciowej na ftalan dimetylu, uznano, że związek ten działa dużo słabiej niż inne ftalany, np. ftalan butylobenzenu. Uważa się, że ftalan dimetylu nie wykazuje toksyczności reprodukcyjnej.

Foster poddał ocenie histopatologicznej jądra samców szczurów narażanych na ftalan dimetylu (*Foster i in.* 1980). Zwierzęta otrzymywały dożołądkowo dawkę 1400 mg/kg/dzień związku przez 4 kolejne dni. Dobę po ostatniej dawce sprawdzano wagę jąder oraz poddano je ocenie histopatologicznej. Na podstawie wyników badań nie wykazano żadnych uszkodzeń czy atrofii. W przeciwieństwie do ftalanu dimetylu, podobne dawki ftalanu di-*n*-pentylu lub di-*n*-heksylu wywoływały zmniejszenie masy jąder oraz zanik kanalików nasiennych (utrata spermatocytów).

Podobne wyniki uzyskał *Kwack* w doświadczeniu przeprowadzonym na samcach szczurów (Sprague-Dawley) narażanych dożołądkowo (sondą) na dawkę 500 mg/kg/dzień (4 tygodnie) ftalanu dimetylu (*Kwack i in.* 2009). Na podstawie wyników badań nie stwierdzono zmian w: masie jąder, najądrzy oraz liczbie i ruchliwości plemników (tab. 5).

Tabela 5.

Wartości NOAEL i LOAEL dla ftalanu dimetylu (DMP)

Gatunek zwierząt	Rodzaj narażenia, mg/kg/dzień	Czas narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg/dzień	Wartość LOAEL, mg/kg/dzień	Skutki	Piśmiennictwo
Toksyčność ostra i przewlekła						
Szczury Sprague-Dawley ♂	dożołądkowa 0 lub 1400 sonda $n = 12$	4 dni	1400	–	– brak zmian w masie ciała i masie jąder – brak zmian histopatologicznych w jądrach	<i>Foster i in.</i> 1980
Szczury Wistar ♂	dożołądkowa 0,2% z diety $n = 10$	1 tydzień	–	1862	– ↑ masy wątroby – ↓ poziomu cynku w wątrobie – zmiany bezwzględnej i względnej masy jąder – ↓ stężenie testosteronu w surowicy	<i>Oishi, Hiraga</i> 1980

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Rodzaj narażenia, mg/kg/dzień	Czas narażenia	Wartość NOAEL, mg/kg/dzień	Wartość LOAEL, mg/kg/dzień	Skutki	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley ♂	dożoładkowa 0 lub 0,5% z diety $n = 8$	21 dni	107	–	– brak zmian w masie ciała – brak wpływu na biosyntezę lipidów	<i>Bell i in. 1978</i>
Szczury Sprague-Dawley ♂	dożoładkowa 0 lub 500 sonda $n = 12$	4 tygodnie	500	–	– brak zmian w masie ciała i nerek – brak zmian w masie jąder, najądrzy oraz liczbie i ruchliwości plemników – ↑ stężenia ALP w surowicy	<i>Kwack i in. 2009</i>
Szczury F-344 ♀	dożoładkowa: 0; 2; 4 lub 8% z diety $n = 10$	2 lata	1834	3668	– zmiany tempa wzrostu w grupach otrzymujących 4 i 8% DMF – przewlekłe zapalenie nerek w grupie otrzymującej 8% DMF	<i>Lehman 1955</i>
Toksyčność prenatalna						
Szczury Sprague-Dawley ♀ ciężarne	dożoładkowa: 0; 0,25; 1,0 lub 5% z diety $n = 29 \div 30$	między 6. a 15. dniem	800	3600	– ↓ masy ciała płodów i spożycia paszy w grupie otrzymującej największą dawkę – ↑ względnej masy wątroby w grupie otrzymującej największą dawkę – brak wpływu na nerki – brak wpływu na rozrodczość	<i>Field i in. 1993</i>
Myszy CD-1 ♀ ciężarne	dożoładkowa: 0 ; 3,500 lub 5000 sonda $n = 43 \div 50$	między 6. a 13. dniem ciąży	3500	5000	– padnięcie 28% zwierząt narażanych na największą dawkę – brak wpływu na rozrodczość	<i>Hardin i in. 1987; Plasterer i in. 1985</i>
Szczury Sprague-Dawley ♀ ciężarne	dożoładkowa 0 lub 750 sonda		750	–	– padnięcie 1/5 narażanych zwierząt	<i>Gray i in. 2000</i>

Działanie embriotoksyczne i teratogenne

Ciężarne szczury Sprague-Dawley ($n = 30$) narażano na łtalan dimetylu (DMP) podawany wraz z paszą o stężeniach: 0-; 0,25-; 1,0- lub 5-procentowych, co odpowiadało dawkom: 200; 800 lub 3600 mg/kg/dzień. Narażenie trwało od 6. do 15. dnia ciąży. Ocenie poddano: liczbę przypadków resorpcji płodów, liczebność płodów żywych w miocie, masę

ciała płodów oraz częstość występowania wad rozwojowych. Autorzy stwierdzili: zmniejszenie masy ciała płodów oraz zmniejszenie zużycia paszy w grupie narażanej na największą dawkę łtalanu dimetylu (*Field i in. 1993*). Ponadto, w grupie zwierząt narażonych na dawkę 3600 mg/kg/dzień łtalanu dimetylu stwierdzono zwiększenie względnej masy wątroby. Nie ma danych w dostępnym pi-

śmiennictwie na temat badań histopatologicznych. Nie stwierdzono natomiast żadnych skutków embriotoksycznego lub teratogennego działania ftalanu dimetylu. Dawki ftalanu dimetylu wynoszące 800 oraz 3600 mg/kg przyjęto odpowiednio za wartości NOAEL oraz LOAEL związku.

W badaniu przeprowadzonym na ciężarnych samicach myszy CD-1, które narażano dożołądkowo (sondą) na ftalan dimetylu między 6. a 13. dniem trwania ciąży, nie stwierdzono ujemnych skutków działania tego związku ani na matki, ani na potomstwo. Ftalan dimetylu podawano w dawkach 3500 lub 5000 mg/kg/dzień. W grupie zwierząt narażanej na największą dawkę odnotowano 28-procentowe padnięcia zwierząt. Dawkę tę uznano za wartość LOAEL (patrz. tab. 5.), (Hardin i in. 1987; Plasterer i in. 1985).

Podanie na skórę ciężarnych szczurów dawki do 2380 mg/kg/dzień ftalanu dimetylu między 6. a 15. dniem lub 1. a 20. dniem

trwania ciąży nie wywołało żadnych zmian rozwojowych u potomstwa. Po dootrzewnym podaniu związku ciężarnym szczurom Sprague-Dawley (5., 10. i 15. dnia ciąży) stwierdzono: zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie resorpcji oraz zwiększony odsetek płodów z wadami kośćca (Toxicity... 2011).

Aby potwierdzić hipotezę, że estry ftalanów odpowiedzialne za zmiany w układzie rozrodczym u płodów płci męskiej mogą powodować deformacje w tkankach zależnych od androgenów, podawano dożołądkowo dawki 750 mg/kg/dzień ftalanu dimetylu (oraz innych ftalanów) ciężarnym samicom przez 14 dni ciąży aż do trzech dni po urodzeniu. Odsetek samców z wrodzonymi zmianami był istotnie większy w grupie narażanej na inne ftalany niż ftalan dimetylu (Gray i in. 2000).

W ACGIH ftalan dimetylu zaklasyfikowano do grupy II, co wskazuje na prawdopodobnie bardzo słabe działanie teratogenne związku (ACGIH 2006).

TOKSYKOKINETYKA

Estry ftalanów są łatwo wchłaniane z: przewodu pokarmowego, jamy otrzewnej, płuc i skóry (HSDB 2012; NTP 1995; DMP Hazard... 2007).

Absorpcja ftalanów przez skórę jest odwrotnie proporcjonalna do długości bocznego łańcucha alifatycznego – najlepiej wchłaniają się ftalany z najkrótszymi łańcuchami, czyli dimetylo- i dietyloftalan (Kluwe 1982).

Wchłanianie

Nie ma danych ilościowych na temat stopnia i szybkości absorpcji ftalanu dimetylu (DMP) po narażeniu inhalacyjnym ludzi i zwierząt.

Ftalan dimetylu łatwo wchłania się drogą pokarmową. W wyniku dożołądkowego narażenia szczurów na ftalan dimetylu (samce CD Charles River) w moczu uzyskanym w ciągu

24 h stwierdzono obecność ftalanów. Stanowiły one 44,6% podanej sondą dawki związku (około 1 g). W skład wykrytych ftalanów wchodziły: wolny kwas ftalowy (14,4%), ftalany monometylu (77,5%) i związki macierzysty (8,1%), (Albro, Moore 1974).

Na podstawie wyników badań, wykonanych w warunkach *in vitro* z użyciem komórek jelita cienkiego pochodzących od szczurów Sprague-Dawley, stwierdzono, że ftalan dimetylu jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a podczas absorpcji przez błony śluzowe ulega znacznej hydrolizie do monoestrów przy udziale esterazy (White i in. 1980).

Wykazano, na podstawie wyników badań dotyczących wchłaniania ftalanu dimetylu przez skórę przeprowadzonych na szczurach, że w

ciągu 7 dni wchłonięciu ulega około 40% zastosowanej dawki związku. Porównano stopień wchłaniania przez skórę szczurów kilku estrów łtalanów (*Elsisi* i in. 1989). W tym celu na skórę szczurów (samce F344) наносzono dawki $30 \div 40$ mg/kg znakowane izotopem węgla ^{14}C i rozpuszczone w etanolu łtalan, w tym łtalanu dimetylu, co odpowiadało $5 \div 8$ mg/cm² skóry (157 mmol/kg). W modelach badania wchłaniania przez skórę w warunkach in vitro wykazano, że łtalan dimetylu wchłania się przez naskórek zarówno szczurów, jak i ludzi, przy czym bardziej jest przepuszczalny naskórek szczurów. Szybkość wchłaniania związku przez naskórek u ludzi wynosiła $2,5 \div 4$ µg/cm²/h, natomiast u szczurów wartość ta wynosiła $40 \div 50$ µg/cm²/h i zależała od stosowanych rozpuszczalników (uzyskano nawet 10-krotne różnice). W przypadku naskórka ludzkiego zależność ta była znacznie słabsza. Dla skóry ŝwińskiej maksymalna szybkość wchłaniania łtalanu dimetylu wynosiła 3 µg/cm²/h (*Scott* i in. 1987; *Hilton* i in. 1994).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach in vitro uważa się, że proces hydrolizy łtalanu dimetylu do monoestrów u ludzi zachodzi z podobną szybkością jak u gryzoni. Uwzględniając wskaźniki wchłaniania łtalanu dimetylu przez skórę, oszacowano wielkość dawki moŝliwej do wchłonięcia tą drogą w ciągu godziny na 0,5 mg/kg (przy założeniu, że powierzchnia skóry obu rąk wynosi 720 cm², a masa ciała – 60 kg).

Rozmieszczanie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat dystrybucji łtalanu dimetylu (DMP) w organizmie po inhalacyjnym lub doŝołądkowym narażeniu ludzi czy zwierząt. Po zakończeniu 7-dniowego narażenia dermalnego szczurów na znakowany izotopem łtalan dimetylu wykonano pomiar radioaktywności w: mózgu, rdzeniu kręgowym, płucach, wątrobie,

śledzionie, jelitach, nerkach, jądrach oraz w tkance tłuszczowej i mięśniowej zwierząt (*Elsisi* i in. 1989). Najwyższy poziom radioaktywności odnotowano w tkance mięśniowej (0,6%) i tłuszczowej (0,3%), w pozostałych tkankach (mózgu, rdzeniu kręgowym i jądrach) poziom ten wynosił < 0,5%. Uwzględniając poziom radioaktywności w skórze oraz wydalanie, łączny odzysk wynosił 66%. Wyniki te wskazują, że łtalan dimetylu jest w znacznym stopniu wchłaniany przez skórę.

Metabolizm

Analiza metabolitów obecnych w moczu uzyskanym od szczurów w ciągu 24 h po doŝołądkowym podaniu łtalanu dimetylu (DMP) wykazała obecność głównie monometylołtalanu (77,5%) i wolnego kwasu łtalogo (14,4%), (*Albro, Moore* 1974). Podobne wyniki uzyskali *Kozumbo* i *Rubin* (1991), badając metabolity w 24-godzinnej próbce moczu uzyskanej od szczurów, które otrzymały jednorazowo, dootrzewnowo dawkę 2 g/kg m.c. łtalanu dimetylu. Ponad 97% łtalanów obecnych w moczu stanowił łtalan monometylu.

Na podstawie wyników badań in vitro wykazano, że w ciągu 2 h w homogenacie wątroby 97% łtalanu dimetylu uległo hydrolizie do monometylowej pochodnej, podczas gdy skóra wykazywała ograniczoną aktywność hydrolityczną (*Kozumbo, Rubin* 1991; *Kozumbo* i in. 1982; *Kaneshima* i in. 1978). Na podstawie wyników innych badań wykazano, że oprócz wątroby, zdolność hydrolizy łtalanu dimetylu do łtalanu monometylu (MMP) mają również komórki błony śluzowej jelita: szczurów, pawianów oraz ludzi (*White* i in. 1980; *Lake* i in. 1977). Na podstawie tych wyników wykazano, że łtalan dimetylu jest szybko metabolizowany do łtalanu monometylu i kwasu łtalogo przez wątrobę i komórki śluzowe jelita, natomiast w skórze metabolizm zachodzi stosunkowo wolno. Suge-

ruje się, że ftalany o krótkim łańcuchu alkoholu (np. DMP), mają większą toksyczność ostrą będącą wynikiem szybkiego rozkładu i tworzenia monoestrów (związków 4-krotnie bardziej toksycznych w porównaniu z substancją pierwotną).

Zarówno w badaniach wykonanych w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* stwierdzono również obecność metanolu i formaldehydu.

Wydalanie

Narażenie: dożołądkowe, dootrzewnowe i dermalne szczurów na ftalan dimetylu (DMP), wykazało obecność w moczu monometyloftalanu. We wszystkich eksperymentach dominowa-

ło wydalanie z moczem. W ciągu 24 h z moczem zostało wydalone 6% podanej dawki ftalanu dimetylu, a z kałem – 0,1%.

Wykazano, na podstawie pomiaru aktywności próbek moczu i kału (24-godzinne próby) uzyskanych od zwierząt podczas 7-dniowego narażenia (skóra) na ftalan dimetylu, że wskaźnik wydalania związku z moczem był na stałym poziomie i wynosił $6 \div 7,5\%$ podanej dawki. Skumulowana dawka wydalania z moczem i kałem po 7-dniowym narażeniu wynosiła około 39%. Autorzy wykazali, że wraz ze wzrostem długości bocznego łańcucha alkilowego zmniejsza się ilość związku wydalanego z moczem w ciągu 24 h (*Elsisi i in.* 1989).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Powszechne stosowanie estrów kwasu ftalowego doprowadziło do skażenia środowiska i narażenia ludzi. Na podstawie wyników kilku badań epidemiologicznych wykazano, że narażenie na te substancje, zwłaszcza w okresie prenatalnym, skutkuje wystąpieniem zaburzeń rozwojowych. Można przypuszczać, że u podłoża tego działania leżą zaburzenia endokrynologiczne. Jednak powinowactwo ftalanów do receptora estrogenowego (ER) jest małe, co wskazuje na inny mechanizm działania (*Okamoto i in.* 2011). Ftalan dimetylu nie wykazuje powinowactwa do receptora estrogenowego, o czym świadczą wyniki badań *in vitro* przeprowadzonych na komórkach szczurzych – nie udało się zapobiec wiązaniu estradiolu z receptorem w komórkach macicy (*Toda i in.* 2004; *Nakai i in.* 1999). Brak aktywności estrogenowej ftalanu dimetylu oraz brak aktywności mitotycznej w badaniach *in vitro* udowodnili *Harris i in.* (1997), przeprowadzając eksperymenty z użyciem wrażliwych komórek raka piersi.

Liu i in. (2005) podali, że w wyniku prenatalnego narażenia szczurów na niektóre ftalany (np. ftalan dibutyłu, ftalan dietyloheksyłu) stwierdzono wystąpienie: spodziectwa, wnetrostwa oraz zmniejszenia produkcji plemników. Zmian takich nie odnotowano po narażeniu na ftalan dimetylu, co wskazuje, że związek ten nie jest toksyczny dla męskich narządów płciowych.

Na podstawie wyników badania w warunkach *in vitro* wykazano również, że główny metabolit ftalanu dimetylu – monometyloftalan, nie wpływa na produkcję estradiolu w warstwie ziarnistej pęcherzyków Graafa jajników szczurzych (*Lovekamp, Davis* 2001). Natomiast według innych autorów, monometyloftalan (w badaniach *in vitro*) wywołuje oddzielenie się komórek zarodka od komórek Sertolego (komórka zrębowa jądra), lecz obserwowany skutek jest 10 000 razy słabszy niż skutek wywołany innym ftalanem (DMP Hazard... 2007).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Przeprowadzono badania pracowników zatrudnionych przy produkcji sztucznych skór, którzy byli narażeni na różne łtalan y stosowane jako plastyfikatory (*Milkova i in. 1973*). Wśród 147 robotników (87 kobiet, 60 mężczyzn) 75% badanych miało 40 lub mniej lat. Okres zatrudnienia wynosił $0,5 \div 19$ lat. Oznaczone stężenia w miejscu pracy w powietrzu dla stosowanych plastyfikatorów (mieszaniny estrów) wahały się od 1,7 do 66 mg/m³. Do najczęstszych objawów klinicznych obserwowanych u robotników należały: ból, drętwienie, skurcze kończyn górnych i dolnych. Objawy te występowały u osób zatrudnionych ponad 6 lat. Badania neurologiczne wykazały

u 47 osób (32%) polineuropatie, natomiast 49,6% badanych zaklasyfikowano jako osoby zasadniczo zdrowe. U 81 osób zdiagnozowano zaburzenia funkcji przedsionków, w 78% wykazano depresję receptorów przedsionkowych. Ponadto u osób narażonych stwierdzono zaburzenia neurosomatyczne związane z obniżeniem progu pobudliwości receptorów węchowych.

Test płatkowy wykonany u 1532 pacjentów, w którym zastosowano mieszaninę składającą się z 2% łtalanu dimetylu, 2% dietylołtalanu i 2% dibutylołtalanu (podawanego w wazelinie), wykazał tylko u jednego pacjenta reakcję dodatnią (DMP Hazard... 2007).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia na łtalan dimetylu (DMP) zwierząt doświadczalnych omówiono w rozdziałach:

„Działanie toksyczne na zwierzętach” i „Odległe skutki działania toksycznego” oraz przedstawiono w tabelach 3. i 4.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

nych dla łtalanu dimetylu (DMF) w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 6.

Obowiązujące wartości normatywów higienicz-

Tabela 6.

Wartości dopuszczalnych stężeń łtalanu dimetylu (DMF) przyjęte w różnych państwach (RTECS 2012)

Państwo/instytucja/organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSch, mg/m ³	Rok
Australia	5	–	2008
Belgia	5	–	2002
Dania	3	–	2002
Filipiny	5	–	1993

cd. tab. 6.

Państwo/instytucja/organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³	Rok
Finlandia	5	10	2009
Francja	5	–	2006
Korea	5	–	2006
Meksyk	5	10	2004
Nowa Zelandia	5	–	2002
Norwegia	3	–	1999
Peru	5	–	2005
Polska	5	10	1999
Szwajcaria	5	–	2006
Szwecja	3	5	2005
USA:			
– ACGIH	5	–	2006
– OSHA	5	–	
– NIOSH	5	–	
Wielka Brytania	5	10	2007

W większości państw stężenie ftalanu dimetylu wynoszące 5 mg/m³ stanowi dopuszczalną wartość narażenia zawodowego. Inne wartości obowiązują jedynie w: Norwegii, Danii oraz Szwecji (3 mg/m³).

Podstawy proponowanych wartości NDS i NDSCh

Podstawą proponowanej przez ACGIH (2006) wartości TLV(TWA) dla ftalanu dimetylu (DMP) była mała toksyczność ostra (bez względu na drogę podania) związku oraz brak wpływu na rozrodczość obserwowane na podstawie wyników badań na zwierzętach laboratoryjnych. Za skutki krytyczne będące wynikiem narażenia na ftalan dimetylu uznano: podrażnienie górnych dróg oddechowych, zmianę masy ciała i uszkodzenie wątroby. Najmniejsza wartość NOAEL dla ftalanu dimetylu, ustalona na podstawie zwiększenia masy wątroby i zmniejszenia masy ciała narażanych zwierząt, wynosiła 800 mg/kg/dzień. Dawka ta, wyliczona w eksperymencie oceniającym wpływ związku na rozwój (3,6 g/kg/dzień), była największą z testowanych dawek.

Na podstawie dostępnych danych wykazano, że narażenie na ftalan dimetylu wiąże się najprawdopodobniej z minimalnym ryzykiem

wystąpienia negatywnych skutków dotyczących reprodukcji. Ftalan dimetylu wchodzi w skład wielu produktów konsumenckich (w tym środków odstraszających owady), więc w dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia na temat jego negatywnych skutków dla zdrowia. Wynik rocznego eksperymentu NTP przeprowadzonego w celu oceny działania rakotwórczego ftalanu dimetylu był ujemny. Nie ma w dostępnym piśmiennictwie informacji o innych długoterminowych badaniach oceniających toksyczność ftalanu dimetylu. Brak jest również wystarczających danych na temat jego działania drażniącego/uczulającego, dlatego nie ustalono wartości chwilowej TLV-STEL ftalanu dimetylu. Wartość TLV-TWA ftalanu dimetylu na poziomie 5 mg/m³ ma zapewnić, według ACGIH (2006), dostateczną ochronę przed potencjalnymi ogólnoustrojowymi skutkami narażenia.

Autorzy niniejszego artykułu nie znaleźli w dostępnym piśmiennictwie danych dających podstawę do zmiany obowiązującej (5 mg/m³) wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) ftalanu dimetylu. Również nie ma danych uzasadniających istnienie obowiązującej wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) ftalanu dimetylu.

Zaproponowano, aby wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla frakcji wdychalnej ftalanu dimetylu wynosiła 5 mg/m³. Nie ma podstaw do ustalenia wartości NDSCh oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicz-

nym (DSB) ftalanu dimetylu. Ze względu na słabe wchłanianie substancji przez skórę oraz słabe działanie fetotoksyczne nie ma również podstaw do oznakowania ftalanu dimetylu literami: „Sk” oraz „Ft”.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

*lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

Zakres badania wstępnego

Badanie obowiązkowe: ogólne badanie lekarskie.

Badania pracowniane: badanie ogólne moczu, OB, morfologia krwi, małoobrazkowe zdjęcie rtg. klatki piersiowej.

Zakres badań okresowych

Badanie obowiązkowe: ogólne badanie lekarskie.

Badania pracowniane: badanie ogólne moczu, OB, morfologia krwi, małoobrazkowe zdjęcie rtg. klatki piersiowej.

Częstotliwość badań okresowych

Przy przekroczeniach wartości NDS badanie co 4 lata, a przy stężeniach od 1/2 wartości NDS do wartości NDS częstotliwość badań określa lekarz.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodat-

kowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przerostowe, zanikowe i alergiczne nieżyty górnych dróg oddechowych, przewlekłe zapalenie oskrzeli, dychawica oskrzelowa, zapalne i alergiczne choroby skóry.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) Dimethyl phthalate.
- Albro P.W., Moore B. (1974) Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rats urine. *J. Chromatogr.* 94, 209–218.
- Bell F.P., Patt C.S., Brundage B., Gillies P., Phillips W.A. (1978) Studies on lipid biosynthesis and cholesterol content of liver and serum lipoproteins in rats fed various phthalate esters. *Lipids* 13, 66–274.
- CCRIS (2010) [komputerowa baza danych].
- DMP Hazard Assessment (2007) Dimethyl phthalate (DMP) CAS No. 131-11-3.
- Draize J., Alvarez E., Whitesell M.F. i in. (1948) Toxicological investigations of compounds proposed for use as insect repellants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 93, 26–39.
- Elsisi A.E., Carter D.E., Sipes I.G. (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12, 70–277.
- Field E.A., Price C.J., Sleet R.B., George J.D., Marr M.C., Myers C.B., Schwetz B.A., Morrissey R.E. (1993) Developmental toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. *Teratology* 48, 33–44.
- Foster P.M., Thomas L.V., Cook M.W., Gangolli S.D. (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54, 392–398.
- Gray L.E., Ostby J., Furr J. (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sci.* 58, 350–365.
- Hardin B.D., Schuler R.L., Burg J.R., Booth G.M., Hazelden K.P., Mackenzie K.M., Piccirillo V.J., Smith K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen Carcinog. Mutagen.* 7, 29–48.
- Harris C.A., Henttu P., Parker M.G., Sumpter J.P. (1997) The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ. Health Perspect.* 105, 802–811.
- Hauser R., Calafat A.M. (2005) Phthalates and human health. *Occup. Environ. Med.* 62, 806–818.
- Hilton J., Woollen B.H., Scott R.C., Auton T.R., Trebilock K.L., Wilks M.F. (1994) Vehicle effects on *in vitro* percutaneous absorption through rat and human skin. *Pharm. Res.* 11, 1396–1400.
- HSDB (2012) [komputerowa baza danych].
- IUCLID. Dimethyl phthalate (2000).
- Kaneshima H., Yamaguchi T., Okui T. (1978) Studies on the effects of phthalate esters on the biological system (part 2) *in vitro* metabolism and biliary excretion of phthalate esters in rats. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 20, 502–509.
- Kluwe W.M. (1982) Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. *Environ. Health Perspect.* 45, 3–10.
- Kozumbo W.J., Kroll R., Rubin R.J. (1982) Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.* 45, 103–109.
- Kozumbo W.J., Rubin R.J. (1991) Mutagenicity and metabolism of dimethyl phthalate and its binding to epidermal and hepatic macromolecules. *J. Toxicol. Environ. Health* 33, 29–46.
- Kwack S.J., Kim K.B., Kim H.S. (2009) Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J. Toxicol. Environ. Health A* 72, 1446–1454.
- Lake B.G., Phillips J.C., Linnell J.C., Gangolli S.D. (1977) The *in vitro* hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 239–248.
- Lehman A.J. (1955) Insect repellants. *Q Bull. Assoc. Food Drug Off US* 19, 87–99.
- Liu K., Lehmann K.P., Sar M., Young S.S., Gaido K.W. (2005) Gene expression profiling following *in utero* exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Bio. Repro.* 73, 180–192.
- Lovekamp T.N., Davis B.J. (2001) Mono-(2-ethylhexyl)phthalate suppresses aromatase transcript levels and estradiol production in cultured rat granulosa cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 172, 217–224.
- McLaughlin R.S. (1946) Chemical burns of the human cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 29, 1355–1362 [cyt. za DMP 2007].
- Milkov L.E., Aldyreva M.V., Popova T.B., Lopukhova K.A., Makarenko Yu.L., Malyar L.M., Shakhova T.K. (1973) Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC Resins. *Environ. Health Perspect.* 175–178.
- Nakai M., Tabita Y., Asai D., Yakabe Y., Shimoyozu T., Noguchi M., Takatsuki M., Shimohigashi Y. (1999) Binding characteristics of dialkyl phthalates for the estrogen receptor. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 254, 311–314.
- NTP, National Toxicology Program. Chemical Repository (1991) Dimethyl phthalate. Radian Corporation.
- NTP, National Toxicology Program (1995) Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate (Cas nr 84-66-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice with dermal inhalation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate (Cas nr 131-11-3) in male swiss (CD-1) mice. Technical Report Series nr 429.
- Oishi S., Hiraga K. (1980) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 35–41.
- Okamoto Y., Ueda K., Kojima N. (2011) Potential risks of phthalate esters: acquisition of endocrine-disrupting activity Turing environmental and metabolic processing. *J. Health Sci.* 57, 497–503.

- Plasterer M.R., Bradshaw W.S., Booth G.M., Carter M.W., Schuler R.L., Hardin B.D. (1985) Developmental toxicity of 9 selected compounds following prenatal exposure in the mouse. *J. Toxicol. Environ. Health* 15, 25–38.
- Provisional peer reviewed toxicity values for dimethyl phthalate (2007). CASRN 131-11-3. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati.
- 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 67/548/WSG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006.
- RTECS (2012) [komputerowa baza danych].
- Scott R.C., Dugard P.H., Ramsey J.D., Rhodes C. (1987) *In vitro* absorption of some *o*-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ. Health Perspec.* 74, 223–228.
- The Merck Index (1983) *Enyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 10. ed., Merck & Co., Inc., Rahway, New York, U.S.A.
- Timofievskaya L.A. i in. (1976) [W:] Major problems of remote after-effects of exposure to occupational poisons. *Collected scientific works* [Red.] A.K. Plyasunov, M. Pashkova. 40–43 [cyt. za DMP 2007].
- Toda C., Okamoto Y., Ueda K., Hashizume K., Ipoh K., Kojima N. (2004) Unequivocal estrogen receptor-binding affinity of phthalate esters featured with ring hydroxylation and proper alkyl chain size. *Arch. Biochem. Biophys.* 431, 16–21.
- Toxicity review for dimethyl phthalate (2011) DMP, CASRN 131-11-3.
- White P.D., Carter D.E., Earnest D., Mueller J. (1980) Absorption and metabolism of three phthalate diesters by the rat small intestine. *Food Cosmet. Toxicol.* 18, 383–386.