

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

Ftalan benzylu butylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 5 mg/m³

NDSCh: -

NDSP: -

Ft - substancja działająca toksycznie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.2006

Weryfikacja dokumentacji: wrzesień 2007

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.10.2007

Słowa kluczowe: BBP, NDS, narażenie zawodowe.

Keywords: BBP, OEL, occupational exposure.

Ftalan benzylu butylu (BBP) jest przezroczystą, oleistą cieczą o słabym zapachu stosowaną przede wszystkim jako dodatek zmiękczający do polimerów. Stosuje się ją powszechnie do produkcji płytek, pianek i wykładzin PCV. Ponadto jest wykorzystywana do produkcji uszczelniaczy (na bazie polisiarczków, poliuretanów, akrylanów), klejów i spoiw (na bazie poliakrylanów i poliocytanu winylu), farb (na bazie poliuretanów i poliakrylanów) oraz atramentów i lakierów (na bazie akrylanów, nitrocelulozy i żywic winylowych).

Podczas narażenia zawodowego na ftalan benzylu butylu znaczenie ma droga inhalacyjna, a w mniejszym stopniu kontakt związku ze skórą. Ze względu na niską prężność par w temperaturze pokojowej podwyższone stężenia ftalanu benzylu butylu mogą wystąpić jedynie w procesach technologicznych przebiegających w podwyższonej temperaturze lub w procesach związanych z występowaniem aerozoli ftalanu benzylu butylu w powietrzu środowiska pracy.

Ftalan benzylu butylu jest związkiem o potwierdzonym szkodliwym działaniu na rozrodczość, natomiast w badaniach dotyczących jego toksyczności układowej najczęściej obserwowanymi skutkami narażenia u zwierząt był wzrost względnej i bezwzględnej masy wątroby i nerek. Skutek ten uznano za skutek krytyczny działania ftalanu benzylu butylu i zaproponowano przyjęcie

* Wartość normatywna ftalanu benzylu butylu jest zgodna z rozporządzeniem dnia 16 czerwca 2009 r. DzU nr 105, poz. 879.

Metoda oznaczania stężenia ftalanu benzylu butylu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2007, nr 1(51).

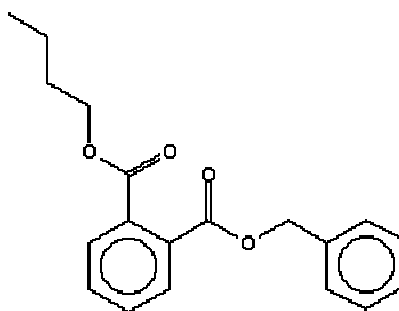
stężenia 5 mg/m³ związku za jego wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS). Zaproponowana wartość zabezpieczy pracowników również przed skutkami szkodliwego działania ftalanu benzylu butylu na rozrodczość. Z uwagi na to, że ftalan benzylu butylu nie wykazuje działania drażniącego, nie ma potrzeby ustalania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) dla tego związku. Zaleca się oznakowanie substancji w wykazie literą „Ft” – substancja działająca toksycznie na płód.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka ftalanu benzylu butylu (IARC 1999; RAR 2004; HSDB 2005):

- wzór sumaryczny $C_{19}H_{20}O_4$
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna ftalan benzylu butylu
- numer CAS 85-68-7
- numer RTECS TH9990000
- numer indeksowy 607-430-00-3
- numer WE 201-622-7
- synonimy: ftalan benzylu n-butylu, ftalan butylu benzylu, ftalan n-butylu benzylu, ester butylowo-fenylometylowy kwasu benzeno-1,2-dikarboksylowego, ester benzylo-
lowo-butylowy kwasu ftalowego i BBP.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne ftalanu benzylu butylu (NTP 1997; IARC 1999; RAR 2004; HSDB 2005):

- postać, wygląd i zapach przezroczysta, oleista ciecz o słabym zapachu
- masa cząsteczkowa 312,35
- temperatura topnienia < - 35 °C

– temperatura wrzenia	370 °C
– pr no par (w temp. 20 ° C)	4 · 10 ⁻⁵ Pa
– g sto par (powietrze = 1)	10,8
– g sto	1,1 g/cm ³ (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalno w wodzie	2,8 mg/l
– rozpuszczalno w innych rozpuszczalnikach:	rozpuszczalny w wi kszo ci rozpuszczalników organicznych, acetonie i etanolu
– temperatura zapłnu	198 °C
– temperatura samozapłnu	425 °C
– współczynnik podział	
oktanol-woda jako log Kow	4,91
– współczynniki przeliczeniowe	1 ppm = 12,78 mg/m ³ .

Ftalan benzylu butylu, zgodnie z tabel 3.2. załącznika VI do rozporz dzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniaj cego i uchylaj cego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniaj cego rozporz dzenie WE nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 161355 ze zm.), został zaklasyfikowany jako działaj cy szkodliwie na rozrodczo i niebezpieczny dla rodowiska:

- Repro. Kat. 2, R61
- Repro. Kat. 3, R62
- N, R50-53.

Symbole te i zwroty rodzaju zagro enia oznaczaj , e ftalan benzylu butylu jest substancją:

- Repro. Kat. 2 ó działaj c szkodliwie na rozrodczo kategorii 2.
- Repro. Kat. 3 ó działaj c szkodliwie na rozrodczo kategorii 3.
- R61 ó mog c dział c szkodliwie na dziecko w Ćnie matki
- R62 ó stwarzaj c mo liwe ryzyko upo ledzenia p dno ci
- N ó niebezpieczn dla rodowiska
- R50 ó działaj c bardzo toksycznie na organizmy wodne
- R53 ó mog c powodowa d ggotrwa c, niekorzystne zmiany w rodowisku wodnym.

Zharmonizowan klasyfikacj oraz oznakowanie substancji stwarzaj cych zagro enie, zgodnie z tabel 3.1. załącznika VI do rozporz dzenia Parlamentu Europejskiego i Rady WE nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji oraz mieszanin, zmieniaj cego i uchylaj cego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniaj cego rozporz dzenie WE nr 1907/2006 (DzUrz WE L 353 z dnia 31.12.2008 r., 161355 ze zm.), przedstawiono w tabeli 1. i na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja i oznakowanie w Unii Europejskiej substancji stwarzających zagrożenia (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008)

Numer indeksowy	Międzynarodowa terminologia chemiczna	Numer WE	Numer CAS	Klasyfikacja		Oznakowanie		Specyficzne stężenia graniczne i współczynniki śmiałości	Uwagi
				Klasa zagrożenia i kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody hasła ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia		
607-430-00-3	BBP; benzyl butyl phthalate	201-622-7	85-68-7	Repr. 1B Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	H360Df H400 H410	GHS08 GHS09 Dgr	H360Df H410		

Objęcie:

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

H360Df – może działać szkodliwie na dziecko w ciąży; podejrzewa się, że działa szkodliwie na płód

H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne

Aquatic chronic 1 – stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego – zagrożenie przewlekłe, kategoria 1.

H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe zmiany.



Substancja działająca na rozrodczość (GHS08, CMR)



Niebezpieczne dla środowiska (GHS09)

Kod hasła ostrzegawczego: Niebezpieczeństwo

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

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe (NTP 1997; CICAD 1999; HSDB 2005; RAR 2005)

Ftalan benzylu butylu (BBP) jest otrzymywany w procesie estryfikacji bezwodnika ftalowego (układ zamknięty przy nadmiarze alkoholu) prowadzonej w temperaturze około 90 °C. Poczatkowy produkt (monobutylowy ester kwasu ftalowego) poddawany jest następnie reakcji z fenylchlorometanem z wytworzeniem ftalanu benzylu butylu. W latach 1994-1997 na terenie Wspólnoty Europejskiej ftalan benzylu butylu produkowano w trzech państwach (Belgii, Niemczech i we Włoszech), a wielkość produkcji wynosiła 45 000 t rocznie, z czego 9000 t eksportowano poza terytorium Unii, a 36 000 t pozostawała w obrocie Wspólnoty Europejskiej. Szacuje się, że do obrotu w 2004 r. na terenie Wspólnoty wprowadzono 19 500 t ftalanu benzylu butylu. W USA ftalan benzylu butylu produkuje tylko jedna firma.

Ftalan benzylu butylu jest stosowany przede wszystkim jako dodatek zmniejszający lepkość do polimerów. Najczęściej stosuje się go do produkcji pianek, pianek i wykładzin PCV. Ponadto jest on wykorzystywany do produkcji uszczelnaczy (na bazie polisiarczków, poliuretanów, akrylanów), klejów i spoiw (na bazie poliakrylanów i poliocetanu winylu), farb (na bazie poliuretanów i poliakrylanów) oraz atramentów i lakierów (na bazie akrylanów, nitrocelulozy i żywicy winylowych). W 2004 r. około 8000 t (41% całkowitej produkcji) było wykorzystane do produkcji materiałów podłogowych (PCV), około 6000 t do produkcji uszczelnaczy (31% całkowitej produkcji), a pozostałe wykorzystywano w innych gałęziach przemysłu do produkcji np.: sztucznej skóry, obuwia, toreb, walizek, farb i lakierów oraz opakowań foliowych (również opakowania do żywności).

Przynależność zawodowa na ftalan benzylu butylu znaczenie ma sposób narażenia, przede wszystkim drogą inhalacyjną, a w mniejszym stopniu kontakt ze skórą. Ze względu na niską paroprężność w temperaturze pokojowej, podwyższone stężenia ftalanu benzylu butylu mogą występować jedynie w procesach technologicznych przebiegających w podwyższonej temperaturze lub w procesach związanych z występowaniem aerozoli ftalanu benzylu butylu w powietrzu środowiska pracy. Oszacowano, przy braku wiarygodnych i kompletnych danych ilościowych, że stężenie ftalanu benzylu butylu w powietrzu środowiska pracy nie przekracza 1 mg/m^3 podczas procesu produkcji ftalanów oraz 2 mg/m^3 podczas produkcji PCV. Zakładając 8-godzinny dzień pracy, inhalacja na poziomie $10 \text{ m}^3/\text{dzień}$ i masę ciała pracownika 70 kg , oszacowano wielkość narażenia na ftalan benzylu butylu w procesie produkcji ftalanów oraz przy produkcji PCV odpowiednio w dawkach: 143 i $286 \text{ }\mu\text{g/kg m.c./dzień}$ (RAR 2004).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra i przedłużona

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych na temat ostrego i przedłużonego działania ftalanu benzylu butylu (BBP) na ludzi.

Obserwacje kliniczne. Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W 5-tygodniowych badaniach działania drażniącego i uczulającego na skórę ftalanu benzylu butylu (BBP) przeprowadzonych na 200 ochotnikach (Monsanto 1980; Hammond i in. 1987) nie obserwowano objawów podrażnienia skóry ani objawów wystąpienia reakcji alergicznej.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono jednoznacznych informacji na temat skutków przewlekłego narażenia ludzi na ftalan benzylu butylu (BBP), ponieważ w większości badań dotyczących

cych działania toksycznego ftalanu benzylu butylu na ludzi w warunkach narażenia zawodowego, pracownicy objęci badaniem byli narażeni na mieszaninę ftalanów, w której ftalan benzylu butylu stanowił nie więcej niż 10%.

Nielsen i in. (1985) poddali badaniu 54 pracowników w wieku 21 ÷ 64 lat pracujących w zakładach przetwórstwa PCV i narażonych inhalacyjnie na estry kwasu ftalowego (PAE), w tym głównie na di-2-etyloheksyloftalan (DEHP), diizodecyloftalan (DIDP) i ftalan benzylu butylu (BBP), z których ostatni stanowił 10%. Średni staż pracy osób poddanych badaniu wynosił 8 lat (od roku do 21 lat pracy). Stężenie PAE w powietrzu środowiska pracy wynosiło od 0,02 do 2 mg/m³ na różnych stanowiskach pracy. Stężenie metabolitów PAE w moczu (U-PAEM) osób narażonych było lekko podwyższone (25; 23 i 18 μmol/l) w porównaniu z grupą kontrolną (17 μmol/l) i było to różnica istotna statystycznie. U żadnego z pracowników nie obserwowano wpływu narażenia na działanie obwodowego układu nerwowego i układu oddechowego. Pewne różnice obserwowano, analizując wyniki testów biochemicznych, jednak badane wskaźniki pozostawały w zakresach wartości prawidłowych.

Milkov i in. (1973) przeprowadzili badanie stanu zdrowia 147 osób (87 kobiet i 60 mężczyzn) narażonych na pary lub aerozole plastyfikatorów ftalanowych, głównie DBP i wyświeftalany 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 częstota i nasilenie wzrastały wraz ze stażem pracy. Zaburzenia czucia, które obserwowano, obejmowały wczesne stadium zmniejszenia pobudliwości receptorów w chwyłach oraz receptorów układu przedśionkowego i czucia skór nego.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Wartości medialnych dawek śmiertelnych ftalanu benzylu butylu (BBP), które uzyskiwano w badaniach do śmiertelnych na szczurach, myszach i królikach, po podaniu zwiżku do ośdkowo, na skór lub dootrzewnowo (brak danych o skutkach ostrego narażenia inhalacyjnego), wskazują, że ftalan benzylu butylu jest substancją o małej toksyczności (tab. 2.). Wartości DL₅₀ po podaniu do ośdkowo wynoszą 2330 ÷ 20 400 mg/kg m.c. (szczur) oraz 4170 i 6160 mg/kg m.c. (mysz; odpowiednio samice i samce). Po aplikacji na skór królika wartość DL₅₀ określono na poziomie > 10 000 mg/kg m.c., natomiast po podaniu ftalanu benzylu butylu dootrzewnowo myszom wartość DL₅₀ wynosiła 4000 ÷ 5000 mg/kg m.c.

Tabela 2.

Wartości medialnych dawek miertelnych (DL₅₀) uzyskane w badaniach toksyczności ostrej ftalanu benzylu butylu (BBP)

Gatunek zwierząt	Podanie	Dawka letalna, DL ₅₀	Źródło
Szczury Sprague-Dawley	dożyłkowe	20,400 mg/kg	Monsanto 1976a; <i>Hammond</i> i in. 1987
Szczury Fisher-344	dożyłkowe	2330 mg/kg	NTP1982a
Myszy B6C3F1	dożyłkowe	6160 mg/kg () 4170 mg/kg ()	NTP 1982a
Myszy AKR/JL	dożożnowe	4000 ÷ 5000 mg/kg	Monsanto 1983
Myszy Swiss Webster	dożożnowe	3160 mg/kg	<i>Calley</i> i in. 1966
Króliki New Zealand	na skór	> 10 000 mg/kg	<i>Hammond</i> i in. 1987
Szczury	na skór	6700 mg/kg	<i>Statsek</i> 1974

Wśród skutków narażenia ostrego zwierząt na duże dawki ftalanu benzylu butylu obserwowano: utratę apetytu, spadek masy ciała, zmniejszenie aktywności ruchowej, apatię, we krwi leukocytozę, zapalenie, a także padnięcie zwierząt. W badaniach histopatologicznych stwierdzano: stany zapalne śledziony, zmiany krwotoczne w płucach, przebarwienia w troy, ostre zapalenie śródka i jelit oraz zmiany zwyrodnieniowe w OUN (*Calley* i in. 1966; *Statsek* 1974; Monsanto 1976a; 1983; NTP 1982a; *Hammond* i in. 1987).

Ftalan benzylu butylu podawany na skór zwierząt nie wykazywał działania drażniącego. Królikom New Zealand podano na nieuszkodzoną skór 0,5 ml nierozcieńzonego ftalanu benzylu butylu na 24 h, myszom natomiast podawano na skórucha 30 µl roztworu ftalanu benzylu butylu o stężeniach: 1,44; 14,4; 144 lub 1440 mM. W obu przypadkach nie obserwowano podrażnienia skóry zwierząt (Monsanto 1976a; 1983; *Hammond* i in. 1987).

Podanie 0,1 ml nierozcieńzonego ftalanu benzylu butylu do worka spojówkowego oka królików New Zealand wywołało lekkie podrażnienie po 1 ÷ 24 h, które po 48 h ustąpiło. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych o działaniu drażniącym ftalanu benzylu butylu na układ oddechowy.

Ftalan benzylu butylu podawany myszom i wnikom morskim dożożnowo, na skór oraz wstrzykiwany w poduszki śpiwte cie obrznięcia macowiny usznej (MEST) nie wywoływał wystąpienia reakcji alergicznej podobnej z zastosowanych dawek. Nie obserwowano również reakcji krzyżowej po podaniu bezwodnika ftalowego (PA), który jest substancją działającą uczulającą na ludzi (Monsanto 1983).

W dwóch badaniach grupom po 6 szczurów (samców) podawano przez 14 dni dożyłkowo zgębnikiem ftalan benzylu butylu w dziennych dawkach: 160; 480 lub 1600 mg/kg m.c. (w pierwszym badaniu) oraz 480 lub 1600 mg/kg m.c. (w drugim badaniu). Dłone zwierząt nie padły, natomiast dawka 1600 mg/kg m.c. spowodowała zmniejszenie przyrostu masy ciała. W obu dowiadzeniach przedmiotem badań histopatologicznych były troya i gonady mskie. W pierwszym badaniu po podaniu najwyższej dawki obserwowano zmiany zanikowe ze zmniejszeniem masy

gonad oraz znaczne zwiększenie średniej masy w trobie (120% średniej masy w trobie w grupie kontrolnej). Natomiast zmiany na poziomie komórkowym występowały po narażeniu na dawki od 480 mg/kg m.c. ftalanu benzylu butylu i były zależne od wielkości dawki, przy czym po dawce 480 mg/kg m.c. były to zmiany minimalne (u 1/6 szczurów występowały zmiany > 5% w kanalikach nasiennych), a największa dawka zwiększyła powodowała wzrost liczby peroksyosomów w w trobie. W drugim badaniu obserwowano zmiany zanikowe w obrębie gonad po podaniu największej dawki zwiększenia, natomiast zmiany na poziomie komórkowym w w trobie nie występowały (Lake i in. 1978; Hammond i in. 1987).

W trzytygodniowym eksperymencie (GLP) na szczurach rasy Fisher (5 osobników tej samej płci w grupie) badano działanie ftalanu benzylu butylu na w trobie, podając zwiększenie w paszy w dawkach: 0; 639; 1278 lub 2662 mg/kg m.c./dzie. U wszystkich zwierząt otrzymujących ftalan benzylu butylu występował wzrost masy bezwzględnej i względnej w trobie, a w grupie otrzymującej największą dawkę obserwowano również zmniejszenie masy i zmiany zanikowe gonad mskich. U zwierząt otrzymujących największą dawkę ftalanu benzylu butylu występowały również zmniejszenie liczby komórek zasadochłonnych w w trobie. U samic po każdej dawce, a u samców po najmniejszej dawce występował obniżenie poziomu lipidów w osoczu, przy czym poziom triglicerydów był wyższy u samic, a wyższy u samców, podczas gdy poziom cholesterolu obniżył się u obu płci. Umiarkowany wzrost liczby peroksyosomów w w trobie występował u obu płci po narażeniu na największą dawkę zwiększenia (Barber i in. 1987).

W innym 28-dniowym do wiadczeniu, 4- ÷ 7-tygodniowym szczurom Sprague-Dawley (grupy po 5 ÷ 10 osobników obu płci) podawano ftalan benzylu butylu w paszy w dawkach: 500; 1000; 1500; 2000; 3000 lub 4000 mg/kg m.c./dzie. W grupach otrzymujących większe dawki ftalanu benzylu butylu padły tylko samce ó 2/5 samców padły po dawce 1500 mg/kg m.c./dzie, 8/10 po dawce 2000 mg/kg m.c., 7/10 po dawce 3000 mg/kg m.c. i 9/10 po dawce 4000 mg/kg m.c. U zwierząt, które padły, obserwowano liczne krwotoki wewnętrzne oraz zmiany zanikowe w gonadach mskich (po największej dawce). Po dawkach ftalanu benzylu butylu większych od 1000 mg/kg m.c. obserwowano zależnie od dawki zmniejszenie przyrostu masy ciała, bardziej wyraźne u samców niż u samic. Dawki od 2000 ÷ 4000 mg/kg m.c. ftalanu benzylu butylu u części zwierząt powodowały (głównie u samców) chodzenie na sztywnych tylnych łapach i krwawienie w okolicach nozdrzy (po największych dawkach). Obserwowano, zaczynając od dawki 1500 mg/kg m.c./dzie zmiany histopatologiczne w obrębie gonad mskich, których częstotliwość była zależna od wielkości dawki. Kilka szczurów, które przeżyły po podaniu największej dawki zwiększenia, pozostawiono na 4 tygodnie w celu określenia odwracalności zmian. Po okresie obserwacji stwierdzono, że utrzymały się zmiany zanikowe w gonadach mskich (Hammond i in. 1987).

W kolejnym 28-dniowym do wiadczeniu stanowiłym cząść badania wpływu ftalanu benzylu butylu na rozrodczość Piersma i in. (2000) podawali zwiększenie czterotygodniowym szczurom samcom (po 3 w grupie) zwiększeniem w dawkach: 0; 270; 350; 450; 580; 750; 970; 1250; 1600 lub 2100 mg/kg m.c./dzie. Sekcje wykonano 24 h po podaniu ostatniej dawki, a badaniu poddano: w trobie, nerki, grasic, tarczyc, łożysko oraz gonady. Nie zaobserwowano zmian w ilości spożywanej paszy, natomiast nieistotnie statystycznie zmniejszenie przyrostu masy ciała występowało

od dawki 1250 mg/kg m.c. Statystycznie istotny wzrost wzgl. masy w troyby obserwowano od dawki 750 mg/kg m.c./dzie ftalanu benzylu butylu, po której wyst. powa. równie zale. ny od wielko. ci dawki, ale nieistotny statystycznie, wzrost wzgl. masy nerek. Podobnie zale. ne od wielko. ci dawki zmniejszenie masy grasicy i tarczycy by. nieistotne statystycznie. Nie obserwowano. adnych zmian w. ledzionie. Zale. ne od wielko. ci dawki zmniejszenie wzgl. dnej masy gonad obserwowano od dawki 750 mg/kg m.c., a zmiany istotne statystycznie od dawki 1250 mg/kg m.c./dzie. W badaniach histopatologicznych stwierdzono zaawansowane zmiany zanikowe gonad po podaniu ftalanu benzylu butylu w dawce powy. ej 970 mg/kg m.c. na dzie. Poziom FSH wzrós. istotnie po dawkach $\times 1250$ mg/kg m.c., a wzrost poziomu testosteronu by. istotny statystycznie od dawki 450 mg/kg m.c.

W 28-dniowym do wiadczeniu inhalacyjnym (GLP) szczury Sprague-Dawley (4 grupy po 20 samców lub samic w wieku 6 ÷ 8 tygodni) nara. ano na pary i aerozole ftalanu benzylu butylu. Zwierz. ta nara. ano 4 tygodnie na ftalan benzylu butylu o st. eniach: 0; 360; 1000 lub 2100 mg/m³ (pojemno. komory 1570 l) 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Skutki dzia. enia toksycznego ftalanu benzylu butylu obserwowano jedynie w grupie nara. onej na zwi. zek o najwi. kszym st. eniu ftalanu benzylu butylu w powietrzu, a by. to: statystycznie istotne zmniejszenie przyrostu masy cia. (33% samce, 13% samice), zwi. kszone liczba zwierz. t, które pad. (3/20 samców, 4/20 samic) oraz u samców zmiany zanikowe w obr. bie ledziony i gonad (Monsanto 1981).

W innym 28-dniowym badaniu inhalacyjnym szczury Sprague-Dawley (4 grupy po 5 samców lub samic w wieku 6 ÷ 8 tygodni) nara. ano na pary i aerozole ftalanu benzylu butylu. Zwierz. ta nara. ano 4 tygodnie na ftalan benzylu butylu o st. eniach: 0; 49; 144 lub 526 mg/m³ (pojemno. komory 500 l) 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. W grupie nara. onej na zwi. zek o najwi. kszym st. eniu wyst. pi. zmniejszenie przyrostu masy cia. (17 ÷ 19%) i by. to jedyny obserwowany skutek nara. enia (Hammond i in. 1987).

Omawiane wyniki bada. przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Toksyczno. przed. ona ftalanu benzylu butylu (BBP)

Warunki do wiadczenia	Warto. ci NOAEL/LOAEL	Skutki nara. enia	Pi. miennictwo
Nara. enie do o. edkowe			
Szczury Sprague-Dawley ó grupa 6 samców, 2 tygodnie, podawanie do o. edkowo z. ennikami dawek: 160; 480 lub 1600 mg/kg m.c./dzie	NOAEL: 160 mg/kg m.c./dzie	dawka 480 mg/kg m.c./dzie : zmiany histopatologiczne w j. drach u 1/6 szczurów, dawka 1600 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy cia., zwi. kszenie masy w troyby, wzrost liczby peroksysomów w hepatocytach, zmiany zanikowe i zmniejszenie masy gonad m. skich	Lake i in. 1978
Szczury Wistar ó grupy po 10 samców i samic, 2 tygodnie, podawanie do o. edkowo z. ennikami dawek: 160; 480 lub 1600 mg/kg m.c./dzie	NOAEL: 480 mg/kg m.c./dzie	dawka 1600 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy cia., zmiany zanikowe w gonadach m. skich	Hammond i in. 1987

cd. tab. 3.

Warunki do wiadczenia	Warto ci NOAEL/LOAEL	Skutki nara enia	Pi miennictwo
Szczury Cpb-WU ó grupy po 3 samców w wieku 4 tygodni, 4 tygodnie nara enie, podawanie do o€dkowo zg€bnikiem dawek: 0; 270; 350; 450; 580; 750; 970; 1250; 1600 lub 2100 mg/kg m.c./dzie	NOAEL: 580 mg/kg m.c./dzie dla toksyczno ci uk€dowej (wzrost masy w troby)	dawka × 450 mg/kg m.c./dzie : zmniejszony poziom testosteronu, dawka × 750 mg/kg m.c./dzie : zwi kszenie masy w troby, zale ne od dawki zmniejszenie masy gonad m skich (statystycznie istotne od dawki 1250 mg/kg m.c./dzie), dawka × 970 mg/kg m.c./dzie : wyra ne zmiany zanikowe w gonadach m skich	<i>Piersma</i> i in. 2000
Szczury Sprague-Dawley ó grupy po 5 ÷ 10 samców i samic, 4 tygodnie, podawanie z pasz dawek: 500; 1000; 1500; 2000; 3000 lub 4000 mg/kg m.c./dzie	NOAEL: 1000 mg/kg m.c./dzie	dawki × 1500 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy cia€a, zmiany zanikowe w gonadach m skich, dawki × 2000 mg/kg m.c./dzie : chodzenie na sztywnych €pach, krwawienie w okolicach nozdrzy	<i>Hammond</i> i in. 1987
Nara enie inhalacyjne			
Szczury Sprague-Dawley ó grupy po 5 samców i samic, 4 tygodnie, nara enie inhalacyjne: 49; 144 lub 526 mg/m ³	NOAEL: 144 mg/m ³	st enie 526 mg/m ³ : zmniejszenie masy cia€a	<i>Hammond</i> i in. 1987
Szczury Sprague-Dawley ó grupy po 20 samców i samic, 4 tygodnie, nara enie inhalacyjne: 360; 1000 lub 2100 mg/m ³	NOAEL: 1000 mg/m ³	st enie 2100 mg/m ³ : zmniejszenie masy cia€a, zmiany zanikowe w gonadach m skich i ledzionie	Monsanto 1981

Toksyczno€ć podprzewlekła i przewlekła

Z dost pnych danych piemiennictwa wynika, e skutki dzia€nia toksycznego ftalanu benzylu butylu (BBP) w warunkach nara enia podprzewlek€go i przewlek€go oceniano prawie wy€cznie na podstawie wyników bada na szczurach. Opisano tylko pojedyncze badania na myszach i psach. W wi kszo ci do wiadcze zwierz ta nara ano do o€dkowo, a w kilku przypadkach inhalacyjnie. Dost pne wyniki bada wskazuj , e ftalan benzylu butylu jest zwi zkiem o stosunkowo ma€ej toksyczno ci uk€dowej, je li nie bra pod uwag jego szkodliwego dzia€nia na rozrodczo . Skutki dzia€nia szkodliwego obserwowano po nara eniu na dawki powy ej 200 mg/kg m.c./dzie po podaniu do o€dkowym oraz powy ej 200 mg/m³ w przypadku nara enia inhalacyjnego. Bez wzgl du na drog podania, najcz ciej obserwowano, oprócz szkodliwego dzia€nia na rozrodczo , niekorzystne dzia€nie ftalanu benzylu butylu na w trob i nerki (Monsanto 1982; *Hammond* i in. 1987; NTP 1997;), rzadziej natomiast wyst powa€ zmiany parametrów krwi (NTP 1982b; 1997). Szczegó€we informacje dotycz ce opisanych bada wraz z warto ciami NOAEL/LOAEL przyj tymi przez autorów przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła ftalanu benzylu butylu (BBP)

Warunki do wiadczenia	Wartości NOAEL/LOAEL	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie do ośrodkowe			
Szczury Wistar ó grupy po 10 samców i samic, 3 miesiące, podawanie z pasz dawek około: 151; 381 lub 960 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (samce): 151 mg/kg m.c./dzie	dawka 151 mg/kg m.c./dzie : lekkie zwi kszenie wzgl dnej masy w troby i masy k tnicy u samic, dawka × 381 mg/kg m.c./dzie : zwi kszenie wzgl dnej masy nerek u samców i samic, zmniejszenie pH moczu samców, zmiany histopatologiczne w w trobie i trzustce u samców, dawka 960 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie przyrostu masy ciała, zwi kszenie masy w troby, lekka anemia	<i>Hammond</i> i in. 1987
Szczury Fisher 344 ó grupa 15 samców, 26 tygodni, podawanie z pasz dawek: 30; 60; 180; 550 lub 1660 mg/kg m.c./dzie	NOAEL: 180 mg/kg m.c./dzie	dawka 180 i 550 mg/kg m.c./dzie : sporadycznie zwi kszenie liczby erytrocytów, dawka 550 mg/kg m.c./dzie : wzrost st enia hemoglobiny w erytrocytach wzrost wzgl dnej masy w troby, dawka 1660 mg/kg m.c./dzie : anemia, zmniejszenie przyrostu masy ciała, j der i naj drzy, zmniejszenie liczby plemników, zmiany histopatologiczne w j drach, naj drzach, prostatie i nerkach	NTP 1997
Szczury Fisher 344 ó grupy 15 samców, 10 tygodni, podawanie z pasz dawek: 20; 200 lub 2200 mg/kg m.c./dzie	NOAEL: 200 mg/kg m.c./dzie dla toksyczności uk adowej	dawka 2200 mg/kg m.c./dzie : zmiany bezwzgl dnej i wzgl dnej masy organów wewn trznych, minimalna anemia	NTP 1997
Szczury F344/N ó grupy po 60 samców i samic, 2 lata, podawanie z pasz dawek: 120; 240 lub 500 mg/kg m.c. (samcom) oraz 300; 600 lub 1200 mg/kg m.c. (samicom)	NOAEL (samce): 240 mg/kg m.c. (wzrost masy nerek) LOAEL (samice): 300 mg/kg m.c. (zwi kszone cz sto wyst powania nefropatii)	samce: dawka × 120 mg/kg m.c.: wzrost wzgl dnej masy nerek (najwi kszy ó 10-procentowy po dawce 500 mg/kg m.c.) dawka 500 mg/kg m.c.: zmniejszenie masy ciała, zmiany parametrów hematologicznych samice: dawka × 300 mg/kg m.c.: zwi kszone cz sto wyst powania nefropatii dawka 600 mg/kg m.c.: wzrost wzgl dnej masy nerek dawka 1200 mg/kg m.c.: zmniejszenie masy ciała, zmiany parametrów hematologicznych	NTP 1997
Szczury F344 ó grupy po 50 samców i samic, 2 lata, podawanie z pasz dawek 360 lub 720 mg/kg m.c./dzie	LOAEL (samice): 360 mg/kg m.c.	dawka × 360 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy ciała u samic (samce padły w wyniku krwawienia wewn - trznego)	NTP 1982b

cd. tab. 4.

Warunki do wiadczenia	Warto ci NOAEL/LOAEL	Skutki nara enia	Pi miennictwo
Szczury Sprague-Dawley ó grupy po 10 samców i samic, 3 miesi ce, podawanie z pasz dawek oko ó: 188; 375; 750; 1125 lub 1500 mg/kg m.c./dzie Szczury Charles River CD ó grupy po 10 samców i samic, 6 tygodni, podawanie z pasz dawek: 500; 1500 lub 3000 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (samice): 375 mg/kg m.c./dzie NOAEL (samce): 750 mg/kg m.c./dzie	dawka × 750 mg/kg m.c./dzie : wzrost masy nerek i w troby u samic dawka × 1125 mg/kg m.c./dzie : wzrost masy w troby u samców brak dzia ania neurotoksycznego	<i>Hammond i in. 1987</i> <i>Robinson 1991</i>
Nara enie do ódkowe			
Myszy B6C3F1 ó 90 dni, podawanie z pasz dawek: 240; 464; 946; 1850 lub 3750 mg/kg m.c./dzie	LOEL (samce): 224 mg/kg m.c./dzie NOEL (samice): 946 mg/kg m.c./dzie	dawka × 240 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie cia a samców; dawka × 1850 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy cia a samic	NTP 1982b; <i>Hammond i in. 1987</i>
Nara enie do ódkowe			
Psy Beagle ó grupy po 3 samców i samice, 3 miesi ce, podawanie z pasz dawek: 400; 1000 lub 1850 mg/kg m.c./dzie (samcom) oraz: 700; 1270 lub 1973 mg/kg m.c./dzie (samicom)	NOAEL (samce): 1850 mg/kg m.c./dzie NOAEL (samice): 1973 mg/kg m.c./dzie	dawka 1850 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy cia a samców; dawka 1973 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy cia a samic	<i>Hammond i in. 1987</i>
Nara enie inhalacyjne			
Szczury Sprague-Dawley ó grupy po 25 samców i samic, 13 tygodni, nara enie inhalacyjne: 51; 218 lub 789 mg/m ³	NOAEL: 218 mg/m ³	st enie × 218 mg/m ³ : plamy z moczu na futrze, stroszenie sier ci, ósienie st enie 789 mg/m ³ : statystycznie istotny wzrost wzgl dnej masy w troby i nerek, zmniejszenie st enia glukozy we krwi	Monsanto 1982

W kilku badaniach toksyczno ci podprzewlek ój i przewlek ój ftalanu benzylu butylu opisanych szczegó ówo w opracowaniu *Hammonda* i in. (1987) u szczurów nara anych na ftalan benzylu butylu obserwowano g ównie istotny statystycznie wzrost masy w troby i nerek. W jednym z bada ó szczury Sprague-Dawley (10 samców lub samic w grupie) otrzymywa ó pasz zawieraj c ftalan benzylu butylu przez trzy miesi ce, dawki oszacowano na poziomie: 188; 375; 750; 1125

lub 1500 mg/kg m.c. dziennie. Obserwowane zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt (zarówno samców, jak i samic) otrzymujących najwyższych dawek ftalanu benzylu butylu było niemiernie duże ze względu na brak pomiarów ilości spożywanego pokarmu w ciągu całego okresu narażenia. Natomiast wspomniany istotny statystycznie wzrost względnej masy w troyce wystąpił u samic po podaniu dawek 750 mg/kg m.c. i wyższych (wzrost 16-procentowy wystąpił po dawce 750 mg/kg, 25-procentowy po dawce 1125 mg/kg i 31-procentowy po dawce 1500 mg/kg), a u samców po dawce 1125 mg/kg i wyższych (wzrost 19-procentowy wystąpił po dawce 1125 mg/kg i 29-procentowy po dawce 1500 mg/kg). Istotny statystycznie wzrost względnej masy nerek wystąpił natomiast u samic po dawce 750 mg/kg m.c./dzień i wyższych (wzrost 16-procentowy po dawce 750 mg/kg, 25-procentowy po dawce 1125 mg/kg i 31-procentowy po dawce 1500 mg/kg). W badaniach histopatologicznych w troyce, gonadach i tarczycy nie stwierdzono zmian zależnych od narażenia na ftalan benzylu butylu.

W innym trzymiesięcznym badaniu grupy 27 ÷ 45 szczurów obu płci otrzymujących paszę zawierającą około 151; 381 lub 960 mg/kg m.c./dzień ftalanu benzylu butylu. Zmniejszenie przyrostu masy ciała obserwowano we wszystkich grupach badanych, jednak tylko w grupie otrzymującej najwyższą dawkę ftalanu benzylu butylu nie stwierdzono zmniejszenia ilości spożywanej paszy. W grupie otrzymującej najwyższą dawkę zwiększył się natomiast lekki niedokrwistość, a w grupach otrzymujących średnie i najwyższą dawkę zmniejszenie pH moczu. Istotny wzrost względnej masy w troyce u samców zaobserwowano w grupie otrzymującej dawkę 960 mg/kg m.c./dzień ftalanu benzylu butylu (28-procentowy wzrost w porównaniu z grupą kontrolną) oraz wzrost względnej masy nerek po dawce 381 mg/kg m.c./dzień (8-procentowy wzrost w porównaniu z grupą kontrolną) i 960 mg/kg m.c./dzień (13-procentowy wzrost w porównaniu z grupą kontrolną). U samic istotny wzrost względnej masy w troyce i krticy wystąpił we wszystkich grupach badanych (w troyce o 4-, 5- i 21-procentowy wzrost odpowiednio po dawkach: 151; 381 lub 960 mg/kg m.c./dzień; krtica o 12-, 19- i 27-procentowy wzrost odpowiednio po dawkach: 151; 381 lub 960 mg/kg m.c./dzień), podczas gdy bezwzględny wzrost masy nerek obserwowano od dawki 381 mg/kg m.c./dzień (8- i 19-procentowy wzrost odpowiednio po dawkach: 381 i 960 mg/kg m.c./dzień). U samców otrzymujących dawki \times 381 mg/kg m.c./dzień ftalanu benzylu butylu wystąpiły zmiany histopatologiczne w troyce i tarczycy, a po dawce 960 mg/kg m.c./dzień obserwowano ogniskowe zmiany martwicze w troyce. Badanych zmian histopatologicznych nie zaobserwowano u samic.

W badaniach toksyczności podprzewlekłej prowadzonych na psach rasy Beagle (*Hammond* i in. 1987) nie stwierdzono skutków szkodliwego działania ftalanu benzylu butylu po narażeniu do ośmiu tygodni. Podobnie w badaniach działania neurotoksycznego ftalanu benzylu butylu prowadzonych na szczurach (*Robinson* 1991) i kurach (*Monsanto* 1992) nie stwierdzono istotnych neuropatii wynikających z narażenia na ftalan benzylu butylu.

W badaniach NTP w kierunku działania rakotwórczego ftalanu benzylu butylu prowadzonych dwukrotnie w 1982 i 1997 r. wśród nienowotworowych skutków narażenia obserwowano głównie zmiany w obrębie nerek i w troyce oraz zmniejszony przyrost masy ciała. W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego ftalanu benzylu butylu (NTP 1982b) szczurom (50 samic/samców w gru-

pie) podawano z pasz dawki około: 360 lub 720 mg/kg m.c./dzie 7 dni w tygodniu przez okres 28 ÷ 103 tygodni, natomiast myszom podawano w ciągu 90 dni dawki około: 240; 464; 946; 1875 lub 3750 mg/kg m.c./dzie ftalanu benzylu butylu przez 7 dni w tygodniu. Rednia masa ciała szczurów samic narażonych na ftalan benzylu butylu była mniejsza niż w grupie kontrolnej w przebiegu całego do wiadczenia. Samce padały przed zakończeniem do wiadczenia z przyczyn niezwiązanych z narażeniem na ftalan benzylu butylu. W przypadku myszy nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości poza zmniejszonym przyrostem masy ciała we wszystkich grupach samców i w grupach samic otrzymujących dwie największe dawki ftalanu benzylu butylu. W nowszych badaniach NTP (1997) przez 24 miesiące szczurom samcom (po 60 zwierząt w grupie) podawano pasz zawierając około: 120; 240 lub 500 mg/kg m.c./dzie, a samicom: 300; 600 lub 1200 mg/kg m.c. dziennie w ciągu 7 dni w tygodniu. Przeważnie narażonych zwierząt była taka sama jak w grupie kontrolnej. Zmniejszenie masy ciała wystąpiło tylko w grupach otrzymujących największe dawki ftalanu benzylu butylu. Zmiany w parametrach hematologicznych były minimalne i sporadyczne. W szóstym miesiącu u samców otrzymujących największą dawkę zwiastowało wystąpienie minimalne zmniejszenie liczby erytrocytów i wzrost średniego stężenia hemoglobiny w krwinkach, a u samic otrzymujących największą dawkę wystąpiło zmniejszenie hematokrytu po 15 miesiącach badania, natomiast w 6. i 15. miesiącu oraz pod koniec badania obserwowano w tej grupie obniżony poziom trijodotyroniny. W 15. miesiącu badania bezwzględna masa nerek u samic otrzymujących dawkę 600 mg/kg m.c. ftalanu benzylu butylu oraz względna masa nerek we wszystkich grupach samców i w grupach samic otrzymujących dawkę 1200 mg/kg m.c. ftalanu benzylu butylu były istotnie większe niż w grupie kontrolnej. Po dwóch latach czystość występowania mineralizacji nerek była istotnie mniejsza w grupach samic otrzymujących ftalan benzylu butylu w porównaniu z grupą kontrolną (grupa kontrolna ó 43/50, dawka 300 mg/kg ó 34/50, dawka 600 mg/kg ó 37/50, dawka 1200 mg/kg ó 35/50). Czystość występowania nefropatii u narażonych samic (34/50; 47/50; 43/50; 45/50) oraz hiperplazji nabłonka przejściowego nerek w grupie samic otrzymujących średnią dawkę (0/50; 3/50; 7/50; 4/50) były istotnie większe niż w grupie kontrolnej. Rodzaje i czystość występowania zmian nowotworowych indukowanych przez ftalan benzylu butylu opisano w rozdziale dotyczącym działania rakotwórczego.

W ramach prac NTP przeprowadzono w National Cancer Institute badania nad ftalanem benzylu butylu w kierunku jego szkodliwego działania na rozrodczość, w których przed kojarzeniem podawano jednemu szczurom zwiastek z diet w dawkach: 30; 60; 180; 550 lub 1660 mg/kg m.c./dzie przez 26 tygodni, natomiast drugim ó dawki ftalanu benzylu butylu: 0; 20; 200 lub 2200 mg/kg m.c./dzie przez 10 tygodni. Wzrost względnej i bezwzględnej masy wagi ciała wystąpił po dawkach 550 i 1660 mg/kg m.c./dzie (narażenie 26-tygodniowe) oraz 2200 mg/kg m.c./dzie (narażenie 10-tygodniowe). W grupach otrzymujących największe dawki zwiastowało obserwowano lekkie niedokrwistość oraz wzrost stężenia hemoglobiny w krwinkach w przebiegu całego badania. Skutki związane z działaniem ftalanu benzylu butylu na rozrodczość opisano w rozdziale dotyczącym jego działania embriotoksycznego, teratogennego i wpływu na rozrodczość (NTP 1997).

Toksyczne działanie ftalanu benzylu butylu po narażeniu inhalacyjnym badano w 13-tygodniowym do wiadczeniu na szczurach (GLP). Cztery grupy zwierząt po 25 samców i samic (6 ÷

8-tygodniowych) narażano inhalacyjnie 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu na ftalan benzylu butylu o stężeniach: 51; 218 lub 789 mg/m³. Nie obserwowano zmian masy ciała szczurów narażonych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Po narażeniu zwierząt na działanie ftalanu benzylu butylu o stężeniach 218 i 789 mg/m³ u obu płci zaobserwowano plamy moczu na futrze, stroszenie sierści i śsienie, ale były to zmiany nieistotne statystycznie. Istotny statystycznie wzrost względnej i bezwzględnej masy w troy i nerek wystąpił u zwierząt obu płci narażonych na zwiżek o największym stężeniu 789 mg/m³. U samców stwierdzono 21- i 15-procentowy wzrost masy (odpowiednio w troy i nerek), natomiast u samic 12- i 15-procentowy wzrost masy (odpowiednio w troy i nerek). U samców narażonych na największą dawkę wystąpił ponadto obniżenie poziomu glukozy we krwi. Wartość NOAEC dla zwierząt obu płci narażonych inhalacyjnie 13 tygodni, 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu ustalono na poziomie 218 mg/m³ (Monsanto 1982).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

W badaniach opisanych w dostępnym piśmiennictwie ftalan benzylu butylu (BBP) 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 (Kurata 1976; Valencia 1985; Bishop 1987; Galloway 1987; LeBoeuf 1996; Monsanto 1976b; 1976c; 1976d; 1985; Ashby i in. 1997; NTP 1997). Wyniki dostępnych badań i przyjęte kryteria klasyfikacji pozwoliły ekspertom Unii Europejskiej na przyjęcie założenia, że ftalan benzylu butylu nie powinien być rozpatrywany jako substancja mutagenna. Wyniki dostępnych badań przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5.

Działanie mutagenne ftalanu benzylu butylu (BBP)

Rodzaj testu	Dawki	Skutki	Piśmiennictwo
Testy w warunkach in vitro (bakterie, grzyby)			
<i>Salmonella</i> Typhimurium ó szczy: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, mutacje pierwotne z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej	0,1 µl/płtka 1 µl/płtka 5 µl/płtka 10 µl/płtka	negatywne	Monsanto 1976b
<i>Salmonella</i> Typhimurium ó szczy: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, mutacje pierwotne z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej	0,001 µl/płtka 0,01 µl/płtka 0,1 µl/płtka 1 µl/płtka 5 µl/płtka 10 µl/płtka	negatywne	Monsanto 1976c

cd. tab. 5.

Rodzaj testu	Dawki	Skutki	Pi miennictwo
<i>Salmonella</i> Typhimurium ó szczepy: TA98, TA100, TA1535, TA1537, mutacje pierwotne z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej	100 µg/płtka 333 µg/płtka 1000 µg/płtka 3333 µg/płtka 10 000 µg/płtka	negatywne	NTP 1997
<i>Escherichia coli</i> ó mutacje pierwotne	30 mg/płtka	negatywne	Kurata 1975
<i>Bacillus subtilis</i> ó test naprawy DNA	30 mg/płtka	negatywne	Kurata 1975
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ó szczep D4, mutacje pierwotne	0,1 µl/płtka 1 µl/płtka 5 µl/płtka 10 µl/płtka	negatywne	Monsanto 1976b
Testy w warunkach in vitro (komórki ssaków)			
Komórki chłoniaka myszy L5178Y TK ó mutacje pierwotne z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej	0,08 µl/ml 0,16 µl/ml 0,32 µl/ml 0,65 µl/ml 1,25 µl/ml 2,5 µl/ml 5 µl/ml	negatywne	Monsanto 1976d
Komórki chłoniaka myszy L5178Y TK ó mutacje pierwotne z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej	5 nl/ml 10 nl/ml 20 nl/ml 30 nl/ml 40 nl/ml 60 nl/ml	negatywne	NTP 1997
Komórki jajnika chomika chińskiego ó test wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) aberracje chromosomowe (CA) z aktywacją i bez aktywacji metabolicznej	do 1250 mg/ml	negatywne lub słabe pozytywne	Galloway i in. 1987
Komórki zarodka chomika syryjskiego ó test transformacji komórkowej: ó badanie 24-godzinne	25 µg/ml 50 µg/ml 100 µg/ml 150 µg/ml 250 µg/ml	negatywne	LeBoeuf 1996
ó badanie 7-dniowe	1 µg/ml 2,5 µg/ml 10 µg/ml 20 µg/ml	negatywne pozytywne pozytywne negatywne	Monsanto 1985
Komórki BALB/3T3 ó test transformacji komórkowej	10 nl/ml 20 nl/ml 40 nl/ml 80 nl/ml 160 nl/ml	negatywne	Monsanto 1985
Testy w warunkach in vivo			
<i>Drosophila melanogaster</i> ó recesywne mutacje letalne sprzężone z płcią	250 ppm 10 000 ppm 50 000 ppm	negatywne	Valencia i in. 1985

cd. tab. 5.

Rodzaj testu	Dawki	Skutki	Pi miennictwo
Komórki szpiku kostnego myszy ó test wymiany chromatyd siostrzanych (SCE) aberracje chromosomowe (CA) dawki podane do ylnie	1250 mg/kg m.c. 2500 mg/kg m.c. 5000 mg/kg m.c.	po najwi kszej dawce s- pozytywne, w te cie wymia- ny chromatyd siostrzanych po 23 i 42 h oraz w te cie aberracji chromosomo- wych po 17 h; negatywne po 36 h po wszystkich dawkach	NTP 1997
Szczury (samice) ó test mikrojdrowy BBP podany w paszy w okresie ci y i laktacji	182,6 µg/kg m.c.	negatywne	Ashby i in. 1997
Myszy ó dominuj ce mutacje letalne BBP podany podskórnice	400 ÷ 600 mg/kg m.c. 1280 ÷ 1840 mg/kg m.c. 3200 ÷ 4560 mg/kg m.c.	negatywne	Bishop 1987

Działanie rakotwórcze na ludzi

W dost pnym pi miennictwie nie ma danych dotycz cych rakotwórczego dzia-
nia ftalanu benzylu butylu (BBP) na ludzi.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Ftalan benzylu butylu (BBP) pod wzgl dem dzia-
nia rakotwórczego badano na szczurach i my-
szach, którym zwi zek ten podawano do o-
dkowo. U myszy nie obserwowano wzrostu cz sto ci
wyst powania nowotworów, natomiast wyniki bada-
przeprowadzonych na szczurach omówiono
w dalszej cz ci dokumentacji.

W przeprowadzonych w latach osiemdziesi tych XX w. badaniach NTP (1982b) szczurom
(50 osobnikom ka dej p-
ci w grupie) podawano przez 28 ÷ 103 tygodni ftalan benzylu butylu w
paszy w dawkach oko-
360 lub 720 mg/kg m.c. 7 dni w tygodniu. rednia masa cia-
zwierz t
otrzymuj cych ftalan benzylu butylu by-
mniejsza w przebiegu ca-
ego badania ni masa cia-
zwierz t z grupy kontrolnej. W badaniu dzia-
nia rakotwórczego ftalanu benzylu butylu wzi to
pod uwag jedynie zmiany nowotworowe obserwowane u samic, poniewa w ród samców zaob-
serwowano niewyja niony wzrost liczby zwierz t, które pad-
w czasie trwania eksperymentu. U
samic otrzymuj cych wi ksz-
dawk zwi zku wyst pi-
statystycznie istotny wzrost cz sto ci wy-
st powania bia-
czek monocytarnych (grupa kontrolna ó 7/49, po mniejszej dawce ó 7/49, po
wi kszej dawce ó 18/50). Natomiast cz sto-
wyst powania gruczolakow-
kniaków sutka u samic

malą wraz ze wzrostem dawki (grupa kontrolna ó 13/50, mała dawka ó 11/49, duża dawka ó 4/50). W czasie tych samych badań w identycznych warunkach do wiadczałnych narządów myszy (dawki: 840 lub 1680 mg/kg m.c.), przy czym nie stwierdzono wzrostu częstości występowania nowotworów w żadnej z badanych grup.

W nowszych badaniach NTP (1997) nad działaniem rakotwórczym ftalanu benzylu butylu szczury otrzymywały 7 dni w tygodniu dawki: 120; 240 lub 500 mg/kg m.c. (samce) oraz 300; 600 lub 1200 mg/kg m.c. (samice) przez 24 miesiące. Grupy badane liczyły po 60 zwierząt każdej płci. Przeważnie zwierzęta obu płci narządów na ftalan benzylu butylu były zbliżone do przeważnie zwierząt w grupie kontrolnej. Nie obserwowano klinicznych objawów narządów na ftalan benzylu butylu. W grupach otrzymujących najwyższe dawki zwiększo obserwowano zmniejszenie masy ciała, natomiast średnia masa ciała w pozostałych grupach była porównywalna z wynikami otrzymanymi w grupie kontrolnej w przebiegu całego badania. W badaniach krwi nie stwierdzano istotnych nieprawidłowości. W szóstym miesiącu narządów na ftalan benzylu butylu u samców otrzymujących najwyższe dawki wystąpiło zmniejszenie liczby erytrocytów i wzrost średniego stężenia hemoglobiny w krwinkach, natomiast u samic otrzymujących najwyższe dawki wystąpiło zmniejszenie hematokrytu po 15 miesiącach badania, a w 6. i 15. miesiącu oraz pod koniec badania obserwowano w tej grupie obniżony poziom trijodotyroniny we krwi. Po dwóch latach obserwowano istotny statystycznie wzrost częstości występowania gruczolaków z komórek zrazikowych trzustki (grupa kontrolna ó 3/50, kolejne dawki ó 2/49, 3/50 i 10/50) oraz gruczolaków i raków razem (3/50, 2/49, 3/50 i 11/50). Ponadto wzrost częstości występowania zmian rozrostowych z komórek zrazikowych trzustki również był istotny statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną (4/50, 0/49, 9/50 i 12/50). Brodawczaki nabłonka przewodu moczowego zaobserwowano u jednej samicy z grupy kontrolnej i u dwóch otrzymujących najwyższe dawki ftalanu benzylu butylu, natomiast wzrost częstości występowania zmian rozrostowych w obrębie nabłonka przewodu moczowego u samic otrzymujących najwyższe dawki był istotny statystycznie (4/50, 0/50, 1/50 i 10/50). We wnioskach z powyższego badania uznano, że istnieją dowody na działanie rakotwórcze ftalanu benzylu butylu u szczurów samców (gruczolaki zrazikowokomórkowe trzustki oraz gruczolaki i raki ścienne), natomiast skutki jego działania u samic są niejednoznaczne.

Singletary i in. (1997) zaobserwowali hamujący wpływ ftalanu benzylu butylu na indukcję nowotworów sutka u szczurów samic. Grupom 27 samic podawano ftalan benzylu butylu w dawce 250 lub 500 mg/kg m.c. na dzień dośledkowo w oleju kukurydzianym na 7 dni przed takim samym podawaniem 31 mg/kg m.c. na dzień dimetylobenzo-[a]-antracenu (DMBA). Po 15 tygodniach szczury zabito w celu oceny częstości występowania nowotworów sutka. Ftalan benzylu butylu nie wpłynął na przyrost masy ciała zwierząt, a występowanie nowotworów sutka w grupie wstępnie otrzymującej ftalan benzylu butylu było istotnie mniejsze niż u samic, którym podawano tylko DMBA (58 i 71% odpowiednio dla dawek 250 i 500 mg/kg m.c./dzień). Liczba nowotworów u szczurów również była istotnie mniejsza (4 dla samego DMBA i 1,6 po dawce 250 mg/kg BBP oraz 1,2 po dawce 500 mg/kg BBP).

Wyniki badań działania rakotwórczego ftalanu benzylu butylu są niejednoznaczne. Ekspert Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) zaliczył ftalan benzylu butylu do grupy 3., czyli do substancji nieklasyfikowanych pod względem ich działania rakotwórczego na ludzi. Ekspert Unii Europejskiej, którzy zajmują się klasyfikacją substancji chemicznych, nie zaklasyfikowali ftalanu benzylu butylu do żadnej ze zdefiniowanych kategorii rakotwórczości, ze względu na brak genotoksycznego działania zwierzęcego.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość ludzi

Ftalan benzylu butylu (BBP) 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 upłodnienia płodu). Opisane w piśmiennictwie badania epidemiologiczne w kierunku działania na rozrodczość dotyczą narażenia na grupy zwierząt jak są ftalany, a opublikowane wyniki potwierdzają ich szkodliwe działanie na płód (Duty i in. 2003; Latini i in. 2006; Queiroz i in. 2006) i płód (Weuve i in. 2006; Marsee i in. 2006). Nie znaleziono natomiast danych dotyczących szkodliwego działania czystego ftalanu benzylu butylu na rozrodczość ludzi.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość zwierząt

Działanie ftalanu benzylu butylu (BBP) na rozrodczość badano u zwierząt do wiadczałnych podaniu do ośrodkowym. Wśród najczęstszych skutków narażenia obserwowano: zmniejszenie płodności i względnej masy oraz zmiany zanikowe w gonadach męskich, zmiany degeneracyjne w najdrzach, prostaty, pcherzykach nasiennych i zmiany hormonalne. Jeśli chodzi o działanie ftalanu benzylu butylu na potomstwo, to najczęściej obserwowano: wzrost częstości resorpcji płodów, zmniejszoną masę urodzeniową i wady rozwojowe płodu. Wśród wszystkich dostępnych badań szkodliwego działania ftalanu benzylu butylu na rozrodczość, najmniejsze wyznaczone wartości NOAEL wynoszą: dla szkodliwego działania na płód 20 mg/kg m.c./dzie (zmniejszenie masy urodzeniowej szczurów), a dla zaburzeń płodności 100 mg/kg m.c./dzie (zmniejszenie masy macicy u samic oraz obniżony poziom testosteronu, zmniejszenie masy gonad, najdrzy i pcherzyków nasiennych i zmniejszenie liczby plemników u samców oraz zmiany bez wpływu na zdolność do zapłodnienia i donoszenia ciąży). Przedstawione wartości NOAEL są znacznie mniejsze od wartości wyznaczonych dla toksyczności układowej ftalanu benzylu butylu (Agrawal i in. 1985; Ema i in. 1990; 1991; 1992a,b,c; 1993; 1994; 1998; Monsanto 1993; Piersma i in. 1995; Gray i in. 2000; Nagao i in. 2000; NTP 1989; 1990; 1997; 2000; Uriu-Adams i in. 2001; NTP-CERHR 2003; Tyl i in. 2004). Szczegółowe opisy dostępnych wyników badań nad działaniem ftalanu benzylu butylu na rozrodczość wraz z określonymi przez badaczy wartościami NOEL/NOAEL/LOAEL podano w tabeli 6.

Tabela 6.

Działanie reprotoksyczne i teratogenne ftalanu benzylu butylu (BBP)

Warunki do wiadczenia	Warto ci NOAEL/LOAEL	Skutki nara enia	Pi miennictwo
Szczury Sprague-Dawley ó badanie dwupokoleniowe, grupy po 30 samców i samic, podawanie z pasz dawek: 0; 50; 250 lub 750 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (pódn) 250 mg/kg m.c./dzie zmniejszono cz sto krycia i wska niki pódn ci po dawce 750 mg/kg m.c./dzie NOAEL (skutki rozwojowe) 50 mg/kg m.c./dzie zmniejszenie odlegóci pónowo-odbytniczej u módych z pokolenia F ₁ i F ₂ po dawce 250 mg/kg m.c./dzie NOAEL (toksyczno ukóadowa ó matki) 250 mg/kg m.c./dzie wzrost masy w troby i nerek po dawce 750 mg/kg m.c./dzie	dawka 750 mg/kg m.c./dzie : obni ona cz sto krycia i obni one wska niki pódn ci w pokoleniu rodziców F ₁ dawka 250 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie odlegóci pónowo-odbytniczej u módych z pokolenia F ₁ i F ₂ ; dawka 750 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy i zmiany histopatologiczne w obr bie narz dów rozrodczych u módych samców z pokolenia F ₁ i F ₂ ; dawka 750 mg/kg m.c./dzie : wzrost bezwzgl dnej i wzgl dnej masy w troby i wzgl dnej masy nerek	Tyl i in. 2004
Szczury Sprague-Dawley ó badanie dwupokoleniowe, grupy po 25 samców i samic, podawanie zgóbnikiem dawek: 0; 20; 100 lub 500 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (skutki rozwojowe) 20 mg/kg m.c./dzie zmniejszenie masy ciaó u módych po dawce 100 mg/kg m.c./dzie NOAEL (pódn) nie okre lono NOAEL (narz dy rozrodcze) 100 mg/kg m.c./dzie	dawka 100 mg/kg m.c./dzie : u samic istotny wzrost masy nerek, wzrost poziomu FSH u samców; dawka 500 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie przyrostu masy ciaó u samców, zale ny od dawki, wzrost masy nerek u obu póci, wzrost masy w troby u samców, istotne zmniejszenie masy jajników u samic, obni enie poziomu testosteronu u samców; dawka 100 mg/kg m.c./dzie : zmniejszona masa urodzeniowa; dawka 500 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie odlegóci pónowo-odbytniczej, opó nienie oddzielenia napletka u samców, zmiany histopatologiczne w obr bie j der, obni enie poziomu testosteronu u dojrzaóych samców, ponadto po odstawieniu istotnie zmniejszona masa j der, naj drzy i p cherzyków nasiennych, zmniejszenie liczby plemników w naj drzach BBP nie wpó n ó na przebieg porodu i okresu laktacji	Nagao i in. 2000

cd. tab.6.

Warunki do wiadczenia	Warto ci NOAEL/LOAEL	Skutki nara enia	Pi miennictwo
Szczury Fisher 344 ó badanie 14-dniowe, grupy po 50 dojrzałych samców, podawanie z diet dawek: 312; 625; 1250 lub 2500 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (narz dy rozrodcze) 625 mg/kg m.c./dzie LOAEL (w troba i nerki) 312 mg/kg m.c./dzie	dawka × 1250 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy ci a, grasicy, naj drzy i prostaty, zmiany histopatologiczne w j drach, prostacie i p cherzykach nasiennych, obecno zmian martwiczych w nabonku kanalikowym, podwy szony poziom LH i FSH	<i>Agrawal i in.</i> 1985
Szczury Cpb-WU (czterotygodniowe) ó badanie 28-dniowe, grupy po 3 samców, podawanie zgnikiem dawek: 0; 270; 350; 450; 580; 750; 970; 1250; 1600 lub 2100 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (narz dy rozrodcze) 750 mg/kg m.c./dzie NOAEL (w troba) 580 mg/kg m.c./dzie	dawka 450 mg/kg m.c./dzie : obni enie poziomu testosteronu; dawka 750 mg/kg m.c./dzie : wzrost masy w troby; dawka 970 mg/kg m.c./dzie : atrofia j der; dawka 1250 mg/kg m.c./dzie : istotne statystycznie zmniejszenie masy j der	<i>Piersma i in.</i> 2000
Szczury Cpb-WU (ci arne samice) ó badanie 28-dniowe, grupy po 10 lub 25 samic, podawanie zgnikiem mi dzy 6. a 15. lub 6. a 20. dniem ci y dawek: 0; 270; 350; 450; 580; 750; 970; 1250; 1600 lub 2100 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (toksyczno uk ódowa ó matki) 450 mg/kg m.c./dzie (nara enie mi dzy 6. a 20. dniem) 580 mg/kg m.c./dzie (nara enie mi dzy 6. a 15. dniem) NOAEL (m óde) 270 mg/kg m.c./dzie (nara enie mi dzy 6. a 20. dniem) 350 mg/kg m.c./dzie (nara enie mi dzy 6. a 15. dniem)	po dawkach 580 mg/kg m.c. (nara enie mi dzy 6. a 20. dniem) i 750 mg/kg m.c. (nara enie mi dzy 6. a 15. dniem) m óde (nara enie mi dzy 6. a 20. dniem): dawka 270 mg/kg mc: zmniejszenie wzgl dnej masy j der; dawka 350 mg/kg m.c.: zmniejszenie masy urodzeniowej dawka 580 mg/kg m.c.: zaburzenia migracji j der; m óde (nara enie mi dzy 6. a 15. dniem): dawka 450 mg/kg m.c.: zmniejszenie masy urodzeniowej	
Szczury Fisher 344 ó badanie 10-tygodniowe, grupy po 15 samców, podawanie z diet dawek: 20; 200 lub 2200 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (p ódno) 200 mg/kg m.c./ dzie	dawka 2200 mg/kg m.c./dzie : zmiany w morfologii krwi, zmniejszenie masy ci a, prostaty, j der, zmiany degeneracyjne w kanalikach nasiennych, brak ci y po kojarzeniu z nienara anymi samicami	NTP 1997
Szczury Fisher 344 ó badanie 26-tygodniowe, grupy po 15 samców, podawanie z diet dawek: 0; 180; 550 lub 1660 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (p ódno , plemniki) 550 mg/kg m.c./ dzie	dawka 1660 mg/kg m.c./ dzie : zmniejszenie p ódno ci, zmniejszenie masy j der i naj drzy, zmniejszenie st enia plemników w naj drzach, zmiany degeneracyjne w j drach i naj drzach	NTP 1997

cd. tab.6.

Warunki do wiadczenia	Warto ci NOAEL/LOAEL	Skutki nara enia	Pi miennictwo
Szczury Sprague-Dawley (ci arne samice) ó grupy po 27 ÷ 30 samic, podawanie z diet mi dzy 6. a 15. dniem ci y dawek: 419; 1102 lub 1641 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (toksyczno układowa ó matki) 419 mg/kg m.c./dzie NOAEL (móde) 419 mg/kg m.c./dzie	dawka 1102 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie przyrostu masy ciała matek, dawka 1641 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie przyrostu masy ciała matek i módych, wzrost cz sto ci obumierania i wad rozwojowych u pódów	NTP 1989; 1990
Myszy Swiss DC-1 (ci arne samice) ó grupy po 27 ÷ 30 samic, podawanie z diet mi dzy 6. a 15. dniem ci y dawek: 182; 910 lub 2330 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (toksyczno układowa ó matki) 182 mg/kg m.c./dzie NOAEL (móde) 182 mg/kg m.c./dzie	dawka × 910 mg/kg m.c./dzie : lekkie zmniejszenie przyrostu masy ciała matek, wzrost cz sto ci obumierania i wad rozwojowych u pódów	
Szczury Sprague-Dawley (ci arne samice) ó grupy po 5 samic, podawanie zgēbnikiem od 14. dnia ci y do 3. dnia po porodzie dawki 750 mg/kg m.c./dzie		matki ó brak danych móde: u 84% módych ó wady rozwojowe (ukłód rozrodczy) stwierdzone 3 ÷ 4 mies. ycia, w pierwszych dwóch tygodniach ycia: zmniejszenie odległ ci pēiowo-odbytniczej, relatywnie mniejsza masa j der, naj drzy i prostaty	Gray i in. 2000
Szczury RIVM-bred WU ó grupy po 10 samców i samic, podawanie zgēbnikiem dawek: 250; 500 lub 1000 mg/kg m.c./dzie podawanych 14 dni przed i w okresie kojarzenia	NOEL (masa urodzeniowa) 250 mg/kg m.c./ dzie NOAEL 500 mg/kg m.c./ dzie	dawka 500 mg/kg m.c./dzie : lekko zmniejszona masa urodzeniowa dawka 1000 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy ciała, liczby ci , prze ywalno ci módych, masy urodzeniowej i masy naj - drzy oraz zmiany degeneracyjne w j drach	Piersma i in. 1995
Szczury Wistar ó badanie 1-pokoleniowe, podawanie z diet : 0,2; 0,4 lub 0,8-procentowego BBP)	NOAEL (w troba i nerki; rodzice) 0,4% (dawki: 206 i 217 mg/kg m.c./dzie) NOAEL (pēdno i skutki rozwojowe) 0,8% (dawki: 418 i 446 mg/kg m.c./dzie)	dawki: 418 i 446 mg/kg m.c./dzie : zmniejszony przyrost masy ciała i zmniejszona ilo spo ywanego pokarmu u matek, lekki wzrost bezwzgl dnej i wzgl dnej masy w troby u samic	Monsanto 1993
Szczury Wistar ó (ci arne samice), podawanie z pasz mi dzy zerowym a 20. dniem ci y dawek: 185; 375; 654 i 974 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (toksyczno układowa ó matki) 375 mg/kg m.c./ dzie NOAEL (móde) 185 mg/kg m.c./ dzie	dawki × 375 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie przyrostu masy ciała matki dawka 375 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie liczby pódów w miocie, dawka 645 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie przyrostu masy ciała pēdu, dawka 974 mg/kg m.c./dzie : całowita resorpcja	Ema i in. 1990; 1991

cd. tab.6.

Warunki do wiadczenia	Warto ci NOAEL/LOAEL	Skutki nara enia	Pi miennictwo
Szczury Wistar ó (ci arne samice), podawanie z g€bnikiem mi dzy 7. a 15. dniem ci y dawek: 500; 750 lub 1000 mg/kg m.c./dzie	LOAEL (toksyczno ukła- dowa ó matki) 500 mg/kg m.c./ dzie NOAEL (m€de) 500 mg/kg m.c./ dzie	dawka 500 mg/kg m.c./dzie : zmniejszona ilo spo ywanej paszy, dawka 750 mg/kg m.c./dzie : zmniejszona ilo spo ywanej paszy i spadek przyrostu masy cia€ samic, zmniejszenie masy urozeniowej, wady rozwojowe, dawka 1000 mg/kg m.c./dzie : bardzo du o matek pad€, ca€o- wita resorpcja u wszystkich samic	<i>Ema i in.</i> 1992a
Szczury Wistar ó (ci arne samice), podawanie z pasz mi dzy zerowym a 20., mi dzy zerowym a 7., mi dzy 7. a 16. i 16. a 20. dniem ci y dawki 974 mg/kg m.c./dzie		wzrost cz sto ci poronie po nara eniu mi dzy zerowym a 20., zerowym a 7. i 7. a 16. dniem ci y; skutki teratogenne po nara eniu mi dzy 16. a 20. dniem ci y grupa kontrolna: brak skutków nara enia	<i>Ema i in.</i> 1992b
Szczury Wistar ó (ci arne samice), podawanie z pasz mi dzy zerowym a 20., mi dzy zerowym a 11. i 11. a 20. dniem ci y dawki 974 mg/kg mc/dzie		we wszystkich grupach zmniej- szenie przyrostu masy cia€ kompletna resorpcja po nara eniu mi dzy zerowym a 20. i zerowym a 11. dniem ci y skutki teratogenne po nara eniu mi dzy 11. a 20. dniem ci y. grupa kontrolna: brak skutków nara enia	<i>Ema i in.</i> 1992c
Szczury Wistar ó (ci arne samice), podawanie z g€bnikiem mi dzy 7. a 9., 10. a 12., 13. a 15. dniem ci y da- wek: 600; 750 lub 1000 mg/kg m.c./dzie	NOAEL (m€de) 600 mg/kg m.c./ dzie	nara enie mi dzy 7. a 9. dniem dawki × 750 mg/kg m.c./ dzie : zmniejszenie masy cia€ p€dów, zwi kszone liczb wad rozwojo- wych nara enie mi dzy 13. a 15. dniem: dawki × 750 mg/kg m.c./dzie : zwi kszone liczb wad rozwojo- wych nara enie mi dzy 10. a 12. dniem: dawki × 1000 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie masy cia€ p€dów, wzrost liczby resorpcji	<i>Ema i in.</i> 1993
Szczury Wistar ó (ci arne samice), podawanie z pasz od pocz tku ci y do zabicia w 7., 9. lub 11. dniu ci y dawki: 974 mg/kg m.c./dzie		wzrost cz sto ci poronie u zwie- rz t zabitych 11. dnia, u wszystkich samic zmniejszenie masy jajników i macicy oraz obni enie poziomu progesteronu we krwi grupa kontrolna: brak skutków nara enia	<i>Ema i in.</i> 1994
Szczury Wistar ó (ci arne samice (10 ÷ 14) w grupie, samice z ci urojon (11 ÷ 13) w grupie,	LOAEL (toksyczno ukła- dowa ó matki) 250 mg/kg m.c./ dzie NOAEL (m€de)	dawki × 250 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie przyrostu masy cia€ matki dawka × 750 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie obj to ci macicy i	<i>Ema i in.</i> 1998

cd. tab.6.

Warunki do wiadczenia	Warto ci NOAEL/LOAEL	Skutki nara enia	Pi miennictwo
<p>podawanie zg€bnikiem mi dzy zerowym a 8. dniem ci y dawek: 250; 500; 750 lub 1000 mg/kg m.c./dzie</p> <p>Szczury Wistar ó ci arne samice (9 ÷ 16) w grupie, podawanie zg€bnikiem 11., 12. i 13. dnia ci y dawek: 250; 1000; 1500 lub 2000 mg/kg m.c./dzie zwierz ta zabijano 20. dnia ci y</p>	250 mg/kg m.c./ dzie	<p>spadek poziomu progesteronu we krwi u samic z ci urojon dawka × 750 mg/kg m.c./dzie : zmniejszenie liczby implantacji na szczura</p> <p>dawki × 1000 mg/kg m.c./dzie : skutki toksyczne u matek, dawki × 1500 mg/kg m.c./dzie : zwi kszone liczba zniszczonych p€dów, zmniejszenie masy urodzeniowej, wady rozwojowe (opó nienie kostnienia szkieletu i rozszczep podniebienia, znieksza€ cenia eber)</p>	<i>Uriu-Adams i in. 2001</i>

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wyst powanie skutków toksycznych zarówno po nara eniu do o€dkowym, jak i inhalacyjnym na ftalan benzylu butylu (BBP) wskazuje, e zwi zek wch€niania si z przewodu pokarmowego i p€c. Nie ma dok€dnych danych ilo ciowych dotycz cych szybko ci wch€niania ftalanu benzylu butylu tymi drogami zarówno u zwierz t do wiadczalnych, jak i u ludzi. Pewne poziomy radioaktywno ci po podaniu do o€dkowym ftalanu benzylu butylu znakowanego w glem ¹⁴C stwierdzano w: w trobie, nerkach i jelicie cienkim, przy czym wyniki dost pnych bada wskazuj , e ftalan benzylu butylu i jego metabolity nie ulegaj kumulacji materialnej w tkankach.

Na podstawie wspó€czynnika podzia€i oktanol ó woda ó log Kow (4,91) oraz masy cz steczkowej ftalanu benzylu butylu (312,35) mo na przypuszcza , e wch€nianie zwi zku przez skór jest ma€. Ponadto wiadomo, e szybko wch€niania ftalanu dibutylu (DBP) przez skór wynosi 1,7 ÷ 1,9 µg/cm²/h u ludzi i jest znacznie mniejsza ni u szczurów (39,2 ÷ 43,2 µg/cm²/h), (*Mint, Hotchkiss* 1993). Ftalan dibutylu w stosunku do ftalanu benzylu butylu ma zbli on mas cz steczkow (278), d€go € cucha bocznego i lipofilno , log- Kow wynosi dla ftalanu dibutylu ó 4,57.

W innym badaniu przeprowadzonym na szczurach (*Elsisi i in.* 1989) na ogolon skór karku (1,3 cm rednicy) aplikowano 30 ÷ 40 mg/kg m.c. ftalanu benzylu butylu (5 ÷ 8 mg/cm²). Po 7 dniach 30% podanej dawki zosta€ wydalone z moczem i ka€m, 4,6% dawki oznaczono w tkance mi niowej i 0,5% w mózgu, rdzeniu kr gowym i j drach, a 45% pozosta€ w miejscu aplikacji. W opisanym badaniu nie ma szczegó€wych informacji co do warunków nara enia.

Rozmieszczenie [¹⁴C]-BBP po podaniu do o€dkowym badano u szczurów, podaj c zwierz - tom zwi zek w dawkach: 16; 160 lub 1600 mg/kg m.c. Próbkki moczu i ka€i pobierano przez 5 dni, nast pnie zwierz ta zabijano w celu oceny poziomu radioaktywno ci w poszczególnych tkankach. Najwi ksze st enia znacznika wyst powa€ w: w trobie, nerkach, jelicie cienkim i zawarto ci

jelita grubego. Jednak poziomy ^{14}C określone we wszystkich tkankach były relatywnie niskie, co pozwoliło autorom badania przyjąć, że ftalan benzylu butylu nie kumuluje się w tkankach, ale jest prawie w całości metabolizowany i wydalany z organizmu. Ponad 80% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 5 dni, natomiast blisko 20% stwierdzono w treści jelita grubego szczurów podczas autopsji (Lake i in. 1978).

Metabolizm i wydalanie

Ftalan benzylu butylu (BBP) jest w jelicie cienkim i w trobie szczurów hydrolyzowany do ftalanu monobutylu (MBuP) i alkoholu benzylowego oraz w mniejszym stopniu do ftalanu monobenzylu (MBeP) i n-butanolu. Zarówno u dorosłych, jak i młodych szczurów stosunek ftalanu monobutylu do ftalanu monobenzylu w moczu wynosi około 3:1 (Agarwal i in. 1985). Oba metabolity oznaczano równie w ścisłości. Brak jest danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących metabolizmu i wydalania ftalanu benzylu butylu po narażeniu inhalacyjnym.

Szczury Fischer-344 otrzymywały dośrodkowo ftalan benzylu butylu znakowany w gładkim ^{14}C w dawkach: 2; 20; 200 lub 2000 mg/kg m.c. i dołącznie dawkę 20 mg/kg m.c. Po 24 h od podania dośrodkowo dawek 2 ÷ 200 mg/kg m.c. 61 ÷ 74% dawki zostało wydalone z moczem, 13 ÷ 19% z kałami, a po 96 h zostało wydalone 92 ÷ 98% dawki, z czego 71 ÷ 80% z moczem i 18 ÷ 23% z kałami. Natomiast po podaniu dawki 2000 mg/kg m.c. po 24 h 16% zostało wydalone z moczem, a 57% z kałami. Po 96 h zostało wydalone 22 i 72% dawki odpowiednio z moczem i kałami. Wśród metabolitów obecnych w moczu oznaczono pochodne monoftalanów (10 ÷ 42% dawki) oraz ich glukuroniany (2 ÷ 12% dawki). Po 4 h od wstrzyknięcia dołącznie 20 mg/kg m.c. ftalanu benzylu butylu 53 ÷ 58% dawki zostało wydalone z ścisłości, w której nie stwierdzono związku w postaci niezmięnionej, natomiast wśród metabolitów oznaczono ftalany monobutylu i monobenzylu (odpowiednio 44 i 16% dawki), glukuroniany ftalanów monobutylu i monobenzylu (odpowiednio 26 i 13% dawki) oraz ładowe ilości wolnych monoestrów (2% dawki) i innych niezidentyfikowanych metabolitów (14% dawki). Okres półtrwania zarówno ftalanu benzylu butylu, jak i monoestrów autorzy badania określili na poziomie około 6 h we wszystkich tkankach (Eigenberg i in. 1986).

Ftalan benzylu butylu podawano szczurom samicom dośrodkowo w oleju kukurydzianym w dawkach: 150; 475; 780 lub 1500 mg/kg m.c./dzie przez trzy kolejne dni (Nativelle i in. 1999). Metabolity obecne w moczu oznaczano kolejno po 24, 48 i 72 h od rozpoczęcia do wiadczenia i były to ó ftalan monobutylu (MBuP) i ftalan monobenzylu (MBeP) stanowiły odpowiednio 29 ÷ 34% i 7 ÷ 12% wszystkich metabolitów. Ponadto w moczu oznaczono kwas hipurowy (51 ÷ 56%) będący głównym metabolitem kwasu benzoowego i niewielkie ilości kwasu ftalowego oraz innych metabolitów. W moczu zwierząt nie stwierdzono niezmięnionej formy ftalanu benzylu butylu. Stężenia metabolitów w moczu były mniejsze po większych dawkach ó ogólnie metabolity wydalone z moczem stanowiły: 58; 54; 43 i 30% odpowiednio po dawkach: 150; 475; 780 i 1500 mg/kg m.c./dzie.

Badano (Monsanto 1997a) wydalanie ftalanu benzylu butylu z moczem oraz stężenia związku we krwi u młodych szczurów samic (20- ÷ 22-dniowych) w 24 h po jednorazowym podaniu związku do ośdkowo i podskórnio w dawkach: 1; 10 lub 100 mg/kg m.c. Stężenia ftalanu benzylu butylu i ftalanu monobenzylu we krwi pozostawały poniżej poziomu oznaczalności (0,04 mg/l) we wszystkich badanych grupach po obu drogach podania, natomiast średnie stężenie ftalanu monobutylu wynosiło 0,14 mg/l po podaniu do ośdkowym 100 mg/kg ftalanu benzylu butylu oraz 0,37 mg/l po podaniu podskórnio tej samej dawki. We wszystkich grupach badanych głównymi metabolitami w moczu były ftalany: monobutylu i monobenzylu. Po podaniu do ośdkowym w postaci ftalanu monobutylu wydaliły się w moczu: 10,4; 2,5 i 1,8% dawki odpowiednio po dawkach: 1; 10 i 100 mg/kg ftalanu benzylu butylu (średnie stężenia w moczu: 1,87; 6,6 i 34,45 mg/l), natomiast po podaniu ftalanu monobenzylu odpowiednio: 0; 0,5 i 0,5% (średnie stężenia w moczu: 1; 1,5 i 11,58 mg/l). Po podaniu podskórnym dawk: 1; 10 lub 100 mg/kg ftalanu benzylu butylu z moczem wydaliły się odpowiednio: 10,5; 4,3 i 9% dawki w postaci ftalanu monobutylu (średnie stężenia w moczu: 1,89; 8,15 i 238,45 mg/L) oraz 2,6; 4,7 i 2,5% w postaci ftalanu monobenzylu (średnie stężenia w moczu: 0,53; 10,22 i 70,2 mg/L). Ogólnie po podaniu do ośdkowym z moczem wydaliły się: 15,4; 3 i 2,3% ftalanu benzylu butylu podanego w dawkach: 1; 10 lub 100 mg/kg. Po podaniu podskórnym tych samych dawek wydaliły się z moczem odpowiednio: 13,1; 9 i 11,5%. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że po narażeniu na ftalan benzylu butylu zarówno u dorosłych, jak i młodych szczurów wydalanie z moczem ftalanu monobutylu jest większe niż ftalanu monobenzylu, natomiast procent wydalanej dawki jest większy u szczurów dorosłych.

Lake i in. (1978) badali metabolizm ftalanu benzylu butylu w warunkach *in vitro* z wykorzystaniem tkanek nienarażonych szczurów (w troby i jelita cienkiego) oraz rozmieszczenie i wydalanie związku po do ośdkowym podaniu jednej dawki i wielu dawek związku. [¹⁴C]-BBP ulegał hydrolyzie zarówno w preparacie tkankowym wykonanym z w troby szczura, jak i z komórek luzówki jelita cienkiego. Szybkość hydrolyzy była proporcjonalna do stężenia ftalanu benzylu butylu w tkance oraz do czasu inkubacji. Ponieważ w preparatach nie stwierdzono wolnych kwasów ftalowych, dlatego przyjęto założenie, że produktami hydrolyzy były ftalan monobutylu i/lub ftalan monobenzylu (brak oznaczenia jako ilościowych i ilościowych). W drugiej części badania szczurom podawano do ośdkowo [¹⁴C]-BBP w dawkach: 16; 160 lub 1600 mg/kg przez 5 dni. Ponad 80% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 5 dni i około 20% stwierdzono w treści jelita grubego szczurów podczas autopsji.

Anderson i in. (2001) badali wydalanie ftalanu monobutylu i monobenzylu w trzech grupach ochotników (po 7 osób w grupie). Pierwszej grupie nie podano ftalanów, drugiej i trzeciej podano d₄-BBP w margarynie spożywczej. Grupie drugiej podano 168 ÷ 255 µg d₄-BBP, a grupie trzeciej 336 ÷ 510 µg d₄-BBP. Poziom monoestrów ftalanowych w moczu badano na dzień przed podaniem ftalanu benzylu butylu oraz pierwszego, drugiego i szóstego dnia po podaniu związku. W większej części próbek moczu pobranych przed podaniem ftalanu benzylu butylu stwierdzono śladowe ilości nieznaczonych ftalanów monobutylu i monobenzylu. Większość podanej dawki została wydalona z moczem po pierwszych 24 h od podania, przy czym w grupie otrzymanej mniej

dawki 67% wydalanych metabolitów stanowi ftalan monobenzylu, nie oznaczono natomiast ftalanu monobutyłu. W grupie otrzymującej wiksze dawki ftalanu benzylu butylu 78% stanowi ftalan monobenzylu, natomiast 6% ftalan monobutyłu. W drugim i szóstym dniu po podaniu ftalanu benzylu butylu nie stwierdzono monoestrów ftalanowych w moczu narażonych ochotników. Autorzy badania podali, że po podaniu ¹³C-ftalanu dibutyłu wśród metabolitów wydalonych z moczem po 24 h ftalan monobutyłu stanowi 64 i 73% odpowiednio w grupie otrzymującej małą (255 µg) i dużą dawkę (510 µg). Na podstawie otrzymanych wyników autorzy badania stwierdzili, że poziom ftalanu monobenzylu w moczu stanowi wskaźnik narażenia na ftalan benzylu butylu, natomiast poziom ftalanu monobutyłu w moczu świadczy o poziomie narażenia na ftalany dibutyłu.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych wyjaśniających mechanizm działania toksycznego ftalanu benzylu butylu (BBP). Sugerowano, że mechanizm determinujący działanie teratogenne niektórych związków chemicznych szkodliwie działających na rozrodczość polega na indukowaniu przez nie zmian w metabolizmie cynku u matek, co w rezultacie prowadzi do indukcji syntezy metalotioneiny w wątrobie i zmniejszenia ilości cynku dostarczanego do zarodka. *Uriu-Adams i in.* (2001) podjęli próby weryfikacji tej hipotezy, podając ciążnym samicom szczu-
ra Wistar ftalan benzylu butylu w dawkach: 0; 250; 1000; 1500 lub 2000 mg/kg m.c./dzień od 11. do 13. dnia ciąży. W 20. dniu ciąży zwierzęta zabijano. Skutki toksycznego działania ftalanu benzylu butylu na organizmy matek oraz skutki działania teratogenne były widoczne w grupach otrzymujących dawki $\times 1000$ mg/kg m.c./dzień, natomiast nie obserwowano u matek istotnych różnic w stężeniu metalotioneiny o lekki wzrost wystąpił tylko w grupach otrzymujących dwie największe dawki. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy uznali, że zmiany w metabolizmie cynku nie leżą u podstaw mechanizmu teratogennego działania ftalanu benzylu butylu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji na temat działania łącznego ftalanu benzylu butylu (BBP) z innymi związkami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabelach 3. i 5. przedstawiono zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt do wiadczalnych na ftalan benzylu butylu (BBP). Wartości NOAEL w poszczególnych badaniach są zróżnicowane i wahają się w przedziale $151 \div 1973$ mg/kg m.c./dzień dla toksyczności układowej (głównie zmiany masy w wątrobie i nerkach) oraz $20 \div 1000$ mg/kg m.c./dzień dla skutków zwi-

zanych z działaniem ftalanu benzylu butylu na rozrodczo po nara eniu do oŁdkowym. W bada niach toksyczno ci ftalanu benzylu butylu w warunkach nara enia inhalacyjnego szczurów warto ci NOAEL okre lano na poziomie 144 ÷ 1000 mg/m³.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie ustalono wartości najwyższego dopuszczalnego st enia (NDS) ftalanu benzylu butylu (BBP). Warto ci NDS innych ftalanów podano w tabeli 7. W Europie normatywy higieniczne ftalanu benzylu butylu dla 8-godzinnego dnia pracy ustalono jedynie w Szwecji i Darii (3 mg/m³ ó warto obowi zuj ca zarówno dla ftalanu benzylu butylu, jak i ftalanów ogólnie) oraz w Irlandii i Anglii (5 mg/m³). Jedynie w Szwecji przyj to st enie 5 mg/m³ ftalanu benzylu butylu za warto najwy szego dopuszczalnego st enia chwilowego (NDSCh) zwi zku.

Tabela 7.

Istniejące normatywy higieniczne ftalanu benzylu butylu (BBP), (RAR 2004; ACGIH 2005; RTECS 2005)

Pa stwo/rok wydania	Warto NDS, mg/m ³	Warto NDSCh, mg/m ³
Austria (2006)	3	5
Szwecja (2005)	3 ^a	5
Dania (2002)	3 ^a	ó
Irlandia (2002)	5	ó
Nowa Zelandia (2001)	5	ó
Wielka Brytania (2005)	5	ó

^a ó warto ci przyj te dla ftalanu benzylu butylu (BBP) oraz ftalanów ogólnie

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Ftalan benzylu butylu (BBP) jest zwi zkiem o potwierdzonym szkodliwym działaniu na rozrodczo . Skutki tego działania obserwowano wyŁcznie po nara eniu do oŁdkowym. Warto ci NOAEL dla działania na rozrodczo wyznaczano na poziomie 100 ÷ 1000 mg/kg m.c./dzie (co odpowiada nara eniu inhalacyjnemu 700 ÷ 7000 mg/m³). Pomimo i ftalan benzylu butylu jest uwa any za zwi zek o stosunkowo maŁej toksyczno ci, pewne zmiany w obr bie narz dów we wn trznych obserwowano u zwierz t po znacznie mniejszych dawkach ni powoduj ce szkodliwe działanie na rozrodczo . W wi kszoci bada działania toksycznego ftalanu benzylu butylu na

szczury obserwowano zwiększenie względnej i bezwzględnej masy w tarczycy i nerkach, dlatego objawy te przyjęto za skutek krytyczny.

W 13-tygodniowym doświadczeniu na szczurach (GLP) zwierzęta narażano inhalacyjnie na ftalan benzylu butylu o stężeniach: 51; 218 i 789 mg/m³ 6 h dziennie przez 5 dni w tygodniu. Istotnie statystycznie wzrost względnej i bezwzględnej masy w tarczycy i nerkach wystąpił u zwierząt obu płci narażanych na ftalan benzylu butylu o stężeniu 789 mg/m³ (Monsanto 1982). Autorzy eksperymentu uznali stężenie 218 mg/m³ za wartość NOAEL, ponieważ po narażeniu na zwiększenie o tym stężeniu nie wystąpiły istotne zmiany względnej i bezwzględnej masy w tarczycy i nerkach u szczurów.

Wartość NDS ftalanu benzylu butylu obliczono na podstawie wzoru:

$$NDS = \frac{NOAEL}{UF} = \frac{NOAEL}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{218 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 5} = 5,45 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

UF – współczynnik niepewności równy iloczynowi następujących współczynników:

A = 2 – współczynnik związany z różnicami osobniczymi zwierząt,

B = 2 – współczynnik związany z różnicami między gatunkowymi,

C = 2 – współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do przewlekłych (narażenie trwało 13 tygodni),

D = 1 – zastosowanie wartości NOAEL,

E = 5 – współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych i jest związany z działaniem teratogennym i wpływem na rozrodczość).

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń oraz porównania z wartościami NDS przyjętymi w Polsce dla innych ftalanów (tab. 8.) proponuje się przyjęcie stężenia 5 mg/m³ ftalanu benzylu butylu za wartość NDS zwierzęcego. Oszacowano, że zaproponowana wartość NDS odpowiada wartościom NOAEL na poziomie poniżej 1 mg/kg m.c. po narażeniu do ostrych. Skutki działania toksycznego ftalanu benzylu butylu po podaniu tą drogą obserwowano po dawkach co najmniej dziesięciokrotnie większych. Wartość NDS na poziomie 5 mg/m³ powinna zabezpieczyć przed skutkami szkodliwego działania ftalanu benzylu butylu na rozrodczość, które obserwowano również po relatywnie większych dawkach.

Tabela 8.

Porównanie istniejących wartości NDS i DL₅₀ ftalanów

Rodzaje ftalanów	Wartości NDS/NDSch przyjęte w Polsce	Wartości TWA/STEL/skutek krytyczny (ACGIH)	Wartości DL ₅₀ , mg/kg
Ftalan dimetylu, DMP (131-11-3)	5/10	5 / - / podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych	6800
Ftalan dietlu, DEP (84-66-2)	5/15	5 / - / podrażnienie górnych dróg oddechowych	1000 ÷ 8600

cd. tab. 8.

Rodzaje ftalanów	Warto ci NDS/NDSch przy tej w Polsce	Warto ci TWA/STEL/skutek krytyczny (ACGIH)	Warto ci DL ₅₀ , mg/kg
Ftalan dibutyłu, DBP (84-74-2)	5/10	5 / - / uszkodzenie j der, podrażnienie oczu i górnych dróg oddechowych	8000 ÷ 20000
Ftalan benzylu butyłu, BBP (85-68-7)	proponycja 5/6	- / - / -	2000 ÷ 20 400
Ftalan bis(2-etyloheksyłu), DEHP (117-81-7)	1/5	5 / - / podrażnienie dolnych dróg oddechowych	25 000 ÷ 34 000

Z uwagi na fakt, że ftalan benzylu butyłu nie wykazuje działania drażniącego, nie ma potrzeby ustalania wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) dla tego związku. Zaleca się oznakowanie substancji w wykazie literami szFtö oznaczającymi substancje działające 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.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań.

Częstość badań okresowych: co 3 ÷ 4 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin na-

st pnego badania, je eli stwierdzi, e jest to niezb dne do prawidowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakonczaniem aktywnosci zawodowej

Ogólne badanie lekarskie.

Badania pomocnicze: w zale no ci od wskaza .

Narzady (układy) krytyczne

Układ rozrodczy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Ci a.

U w a g a

Lekarz sprawuj cy opiek profilaktyczn powinien poinformowa kandydatów do pracy i pracowników, e ftalan benzylu butylu jest zaklasyfikowany jako substancja dziaaj ca szkodliwie na rozrodczo ó mo e upo ledza pędno i dziaa szkodliwie na pęd.

PIŚMIENNICTWO

Agarwal D.K. i in. (1985) Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic system of male rats. *Toxicology* 35, 1896206.

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].

Ashby J. i in. (1997) Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalates from conception to weaning. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 26, 1026118.

Barber E.D. i in. (1987) Peroxisome induction on seven phthalate esters. *Toxico. Indust. Health* 2, 7622.

Bishop J.B., Teaf C.M., Bhooshan B. (1987) Assessment of fetal death rate among in utero progeny of B6C3F1 and CD-1 mice after subcutaneous injections of males with butyl bezyl phthalate (BBP). *Environmental Mutagenicity Society (EMS)* 9, suppl. 8, 15 [abstract].

Calley D., Autian J., Guess W.L. (1966) Toxicology of a series of phthalate esters. *J. Pharm. Sci.* 55, 1586162.

CICAD, Concise International Chemical Assessment Document 17 (1999) Butyl benzyl phthalate. Geneva, World Health Organization.

Duty S. i in. (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14, 4 i 3, 2696277.

- Eigenberg D.A.* i in. (1986) Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J. Tox. Environ. Health* 17, 4456456.
- Elsisi A.E., Carter D.E., Sipes I.G.* (1989) Dermal absorption of diesters in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 12, 70677.
- Emm M.* i in. (1990) Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. *J. Appl. Toxicol.* 10, 3396343.
- Emm M., Itami T., Kawasaki H.* (1991) Evaluation of the embryolethality of butyl benzyl phthalate by conventional and pair-feeding studies in rats. *J. Appl. Toxicol.* 11, 39642.
- Emm M., Itami T., Kawasaki H.* (1992a) Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J. Appl. Toxicol.* 12, 57661.
- Emm M., Itami T., Kawasaki H.* (1992b) Embryolethality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J. Appl. Toxicol.* 12, 1796183.
- Emm M., Itami T., Kawasaki H.* (1992c) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicology Letter* 61, 167.
- Emm M., Itami T., Kawasaki K.* (1993) Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology* 79, 11619.
- Emm M.* i in. (1994) Embryolethality of butyl benzyl phthalate during early pregnancy in rats. *Reprod. Toxicol.* 8, 2316236.
- Emm M., Miyawaki E., Kawashima K.* (1998) Reproductive effects on butyl benzyl phthalate in pregnant and pseudopregnant rats. *Reprod. Toxicol.* 12, 1276132.
- Galloway S.M.* i in. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluation of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10, 16175.
- Gray Jr L.E.* i in. (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Science* 58, 3506365.
- Hammond B.G.* i in. (1987) A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. *Toxicol. Ind. Health* 3, 79698.
- Harper H.A., Rodwell V.W., Mayes P.A.* (1977) Review of physiological chemistry. Los Altos, Lange Medical Publications.
- IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 73. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Lyon.
- Kurata H.* (1976) Studies on the mutagenic effects on phthalates. Report to Ministry of health and Welfare (Japan). Scientific Research on food hygiene program (1975) [cyt. za: RAR 2004].
- Lake B.G.* i in. (1978) Studies on the metabolism and biological effects of n-butyl benzyl phthalate in the rat, BIBRA. Report 232/78, Project no. BB-76-312. Monsanto study BB-76-032.
- Latini G.* i in. (2006) Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology* 21, 226(2-3), 9068.
- LeBoeuf R.A.* i in. (1996) The pH 6.7 Syrian hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mut. Res.* 356, 85-127.
- Mallette F.S., von Haam E.* (1952) Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. *Arch. Ind. Hyg. Occ. Med.* 6, 2316236.
- 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), 80569.
- Mint A., Hotchkiss S.A.M.* (1993) Percutaneous absorption of dimethyl phthalate and di-n-butyl phthalate through rat and human skin in vitro. Prediction of Percutaneous Penetration, vol. 3B.
- 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, 1756178.
- Monsanto (1976a) Project no. Y-76-54. Acute oral toxicity rats. Acute dermal toxicity rabbits. Acute eye irritation rabbits. Primary skin irritation rabbits [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1976b) Project no. BO-76-017. Microbial plate assay [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1976c) Project no. LF-76-124C. Mutagenicity plate assai. Santicizer 160 [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1976d) Project no. BO-76-243-244. Mutagenicity testing of S-160 and benzyl chloride [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1980) Project no. SH-79-0006. Human repeat insult patch test with santicizer 160 (BBP) [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1981) Project no. ML-79-016/790047. Report no. MSL 1497. Sub-acute inhalation toxicity of santicizer 160 as an aerosol-vapour administrated for four weeks to Sprague-Dawley rats [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1982) Project no. 790179/ML-79-114. Report no. MSL-2713. Thirteen-week inhalation toxicity of santicizer 160 plasticizer vapour-aerosol to Sprague-Dawley rats [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1983) Project no. JH-81-302. Investigation of santicizer 160 (benzylbutyl phthalte) as a potential allergen [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1985) Project no. XX-85-069 (1985). Evaluation of santicizer 160 in the in vitro transformation of Balb/3T3 cell assai. Final Report. [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1992) Project no. AR-77-407. Evaluation of butyl benzyl phthalate in laying hens [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1993) Report xx-93-9101 (TNO Report v92.570). Dietary one-generation reproduction study with butyl benzyl phthalate in rats [cyt. za: RAR 2004].

Monsanto (1997) Monsanto report no. CTL/R/1322. Butyl benzyl phthalate: comparative systemic exposure study following administration by oral and subcutaneous routes in immature female rats [cyt. za: RAR 2004].

Nagao T. i in. (2000) Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reproductive Toxicology* 14, 5136532.

Nativelle C. i in. (1999) Metabolism of n-butyl benzyl phthalate in the female Wistar rat. Identification of new metabolites. *Food Chem. Toxicol.* 37, 9056917.

Nielsen J., Aakesson B., Skerfving S. (1985). Phthalate ester exposure ó Air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 46 (11), 6436647.

NTP, National Toxicology Program (1982a) Technical Report serie No. 217. NIH publication no. 82-1773. Carcinogenesis bioassay of di(2-ethylhexyl)phthalate in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study).

NTP, National Toxicology Program (1982b) NTP-80-25, NIH Publication no. 82-1769. Technical report serie no. 213. Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study).

NTP, National Toxicology Program (1989) NTP Report No. 89-246. Final report developmental toxicity evaluation of butyl benzyl phthalate administered in feed to CD rats on gestational day 6 to 15.

NTP, National Toxicology Program (1990) NTP report no. 90-114. Final report developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in CD-1-Swiss mice.

NTP, National Toxicology Program (1995) Report no. 460, NIH publication no. 95-3376. Effects of dietary restriction on toxicology and carcinogenesis studies in F344/N rats and B6C3F1 mice.

NTP, National Toxicology Program (1997) Report no. 458, NIH publication no. 97-3374. Toxicology and carcinogenesis studies of butyl benzyl phthalate in F344/N rats (feed studies).

NTP-CERHR (2003) Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of butyl benzyl phthalate (BBP). NIH Publication no. 03-4487.

Piersma A.H., Verhoef A., Dortant P.M. (1995) Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. *Toxicology* 99, 1916197.

Piersma A.H. i in. (2000) Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. *Reprod. Toxicology* 14, 4176425. From the report: *Piersma A.H.* i in. (1999) Developmental

and testicular toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat and the impact of study design. RIVM report no. 650040 001 [cyt. za: RAR 2004].

Queiroz E.K., Waissmann W. (2006) Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saude Publica* 22(3), 485693 [abstrakt].

RAR, Risk Assessment Report (2004) Benzyl butyl phthalate, Draft March [<http://ecb.jrc.it/>]

Robinson E.C. (1991) Lack of neuropathological changes in rats after exposure to butyl benzyl phthalate. *J. Toxicol. Environ. Health* 32, 3456347.

Singletary K., MacDonald C., Wallig M. (1997) The plasticizer benzyl butyl phthalate (BBP) inhibits 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary DNA adduct formation and tumorigenesis. *Carcinogenesis* 18, 166961673.

Statsek N.K. (1974) Hygienic studies of some esters of phthalic acid and of polyvinylchloride materials plasticized by them. *Gig. Sanit.* 6, 25628.

Tyl R.W. i in. (2004) Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reproductive Toxicology* 18, 2416264.

Uriu-Adams J.Y. i in. (2001) Effects of butyl benzyl phthalate on reproduction and zinc metabolism. *Toxicology* 159, 55668.

Valencia R. i in. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagenesis*. 7, 3256348.

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.

ANNA PAŁASZEWSKA-TKACZ, SŁAWOMIR CZERCZAK

Benzyl butyl phthalate

A b s t r a c t

Benzyl butyl phthalate (BBP) is a clear, oily liquid with a slight odour. It is used mostly as a plasticizer for polyvinyl chloride in vinyl floor tiles, vinyl foam and carpet backing. Furthermore, it is used in the production of sealants (polysulfide-, polyurethane-, or acrylic-based), adhesives (polyacrylic- and polyvinylacetate-based), paints (polyurethane- and polyacrylic-based), lacquers and inks (acrylic-, nitrocellulose- and vinyl resin-based).

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 BBP can only occur during technological processes where the temperature is elevated or BBP aerosols are generated.

The reprotoxic activity of benzyl butyl phthalate has been confirmed, while in systemic toxicity studies increases in relative liver and kidney weights have been the most often observed effects. This effect was considered critical when the Polish OEL value of BBP was developed. It was agreed that the proposed value of 5 mg/m³ protected workers from the reproductive toxicity of BBP, too. It is also recommended to label BBP, in the Polish inventory of OELs, with the letters "Ft", a substance toxic to the foetus.