

ARBETE OCH HÄLSA

- 1980: 1. Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg: Polyaromater i arbetsmiljön.
2. L.M. Ödkvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll: Ger styren störningar i människans balansapparat?
3. Per Höjerdal och Sven Alenius: Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga – II Provresultat för sexton avskiljare.
4. Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström: Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk
5. Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson: Disocyanater – HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackerare.
6. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
11. Klor Klordioxid.
7. Samuel W Glass and Sten Sundin: Factors effecting vibration levels in impact drills.
8. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
12. Kolmonoxid
9. Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärtteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri.
10. Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Disocyanater – MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri.
11. Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand: Exposition för aceton. Uptag och elimination hos människa.
12. Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold: Karakterisering och identifiering av mögelsvamp med pyrolys-gaskromatografi – Pattern-Recognition (Py-Gc-Pr).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 14. Etylenglykol.
15. Sven Carlsöö: Vibrationers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
16. Per Höjerdal och Sven Alenius: Stoftavskiljare med rensbart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.
17. Lars Friberg: Kriteriedokument för gränsvärden.
Kadmium.
18. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
15. Isopropanol.
19. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
16. Hexan.
20. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
17. 1-Butanol.
21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
18. Koppar.
- 1981: 1. Ingvar Lundberg: Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
2. Ingvar Lundberg: Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
3. Maths Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
4. P C Elmes and J C Wagner: Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
5. Alf Askergren: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
6. Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar: Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
7. Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale: Lyft i sidled – fysiologicaliska och psykologiska reaktioner.
8. Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth: Infraröd strålning och grå starr.
9. Bengt Sjögren: Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
19. Epiklorhydrin.

Arbete och hälsa 1982:12

NORDISKA EXPERTGRUPPEN
FÖR
GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION
31
F T A L A T E R

Kerstin Engström

Åbo, februari 1982

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-131-X
ISSN 0346-7821

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet, København
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt, Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppens nationella grupper. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av fil lic. Kerstin Engström, Åbo Regioninstitut för arbetshygien, Åbo.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1981.09.01 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	<u>Sida</u>
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	10
1. METABOLISK MODELL	10
1.1. Upptag	10
1.1.1. Andningsorgan	10
1.1.2. Mag-tarmkanal	10
1.1.3. Hud och slemhinnor	10
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	11
1.4. Eliminering	13
1.4.1. Andningsorgan	13
1.4.2. Njuror	13
1.4.3. Mag-tarmkanal	14
1.4.4. Andra utsöndringsvägar	14
1.5. Biologiska halveringstider	14
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	14
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	15
3. ORGANEFFEKTER	16
3.1. Hud och slemhinnor	16
3.2. Andningsorgan	16
3.3. Lever	16
3.4. Njuror	17
3.5. Blod och blodbildande organ	17
3.6. Mag-tarmkanal	18
3.7. Hjärta och blodkärl	18
3.8. Centrala nervsystemet	18
3.9. Perifera nervsystemet	18
3.10. Reproduktionsorgan	19
3.11. Foster	19

4. ALLERGI	20
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	20
5.1. Mutationer i modellsystem	20
5.2. Kromosomskador	21
6. CANCEROGENA EFFEKTER	22
7. EXPONERINGSINDIKATORER	22
7.1. Lufthalter	22
7.2. Biologiska indikatorer	22
8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	22
9. FORSKNINGSBEHOV	23
10. DISKUSSION OCH VÄRDERING	23
11. SAMMANFATTNING	24
12. SUMMARY	25
13. LITTERATURREFERENSER	26
Appendix I	35
Referenser till Appendix I	39
Appendix II	41
Referenser till Appendix II	42

BAKGRUND

Ftalater används i plaster som mjukgörare och deras uppgift är att sänka hårdheten och göra materialet lättare att bearbeta samt förbättra fördelningen mellan de olika komponenterna. Polyvinylklorid (PVC) är en plasttyp som alltid förekommer i mjukgjord form och det är också till framställningen av den som största delen av produktionen åtgår. Härvid är det blandningar av olika ftalater, som används och den oftast förekommande ftalaten är bis(2-etylhexyl)ftalat. Endast fem procent av totalproduktionen hamnar utanför plastindustrin, bl a till tillverkning av ammunition, kosmetika, pesticider och industrioljor (14).

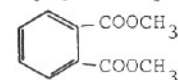
Ftalatexponering i arbetslivet sker vid framställning av ftalater, tillförsel av ftalater till polymeren och vid bearbetning av mjukgjord polymer. Exponering kan också förekomma vid lastning och transport av ftalater, samt vid kvalitetskontroll i samband med framställningen. Användning av med ftalater mjukgjorda plastprodukter (livsmedelsförpackningar, sjukhusartiklar, blodpåsar, vattenledningsrör) kan också medföra exponering i någon mån.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	dimetylftalat (CAS nr 131-11-3)
Systemnamn	1,2-bensendikarboxylsyradimetylester
Synonymer	ftalsyradimetylester, metylftalat, dimetyl-1,2-dikarboxylat, DMP

Molekylformel $C_6H_4(COOCH_3)_2$

Strukturformel



Svagt aromatisk, oljig vätska

Molekylvikt	194
Kokpunkt	284°C
Ångtryck (20°C)	0,0014 kPa
Densitet	1,194
Omräkningsfaktorer:	1 mg/m ³ = 0,126 ppm
	1 ppm = 7,93 mg/m ³

Kemiskt namn dietylftalat (CAS nr 84-66-2)
 Systemnamn 1,2-bensendikarboxylsyradietylester
 Synonymer etylftalat, DEP
 Molekylformel $C_6H_4(COOC_2H_5)_2$



Färglös, luktlös, oljig vätska
 Molekylvikt 222
 Kokpunkt 295°C
 Ångtryck (70°C) 0,0065 kPa
 Densitet 1,117
 Omräkningsfaktorer $1 \text{ mg/m}^3 = 0,110 \text{ ppm}$
 $1 \text{ ppm} = 9,09 \text{ mg/m}^3$

Kemiskt namn dibutylftalat (CAS nr 84-74-2)
 Systemnamn 1,2-bensendikarboxylsyradibutylester
 Synonymer ftalsyradibutylester, n-butylftalat, DBP

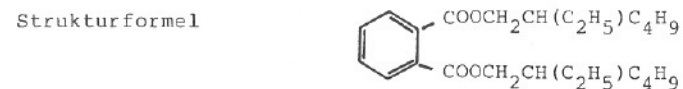
Molekylformel $C_6H_4(COOC_4H_9)_2$



Oljig vätska
 Molekylvikt 278
 Kokpunkt 340°C
 Ångtryck (115°C) 0,013 kPa
 Densitet $1 \text{ mg/m}^3 = 0,088 \text{ ppm}$
 $1 \text{ ppm} = 11,34 \text{ mg/m}^3$

Kemiskt namn bis(2-etylhexyl)ftalat
 (CAS nr 117-81-7)
 Systemnamn 1,2-bensendikarboxylsyra bis-(2-etylhexyl)ester
 Synonymer di(2-etylhexyl)ftalat, dioktylftalat, DEHP

Molekylformel $C_6H_4(COOCH_2CH(C_2H_5)C_4H_9)_2$



Oljig vätska
 Molekylvikt 391
 Kokpunkt (0,67 kPa) 387°C
 Ångtryck (20°C) <0,0013 kPa
 Densitet 0,985
 Omräkningsfaktorer $1 \text{ mg/m}^3 = 0,062 \text{ ppm}$
 $1 \text{ ppm} = 15,87 \text{ mg/m}^3$

Kemiskt namn dioktylftalat (CAS nr 117-84-0)
 Systemnamn 1,2-bensendikarboxylsyradioktylester
 Synonymer ftalsyradioktylester, dioktylftalat, DOP

Molekylformel $C_6H_4(COOC_8H_{17})_2$



Oljig vätska
 Molekylvikt 391
 Kokpunkt (0,53 kPa) 220°C
 Ångtryck (150°C) <0,025 kPa
 Omräkningsfaktorer $1 \text{ mg/m}^3 = 0,062 \text{ ppm}$
 $1 \text{ ppm} = 15,87 \text{ mg/m}^3$

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

1.1.1. Andningsorgan. Inhalationsstudier saknas, men upptag via lungorna sker troligen.

1.1.2. Mag-tarmkanal. Vid peroral tillförsel av engångsdos på 1 g/kg av radioaktiv DEHP till råttas utsöndrades endast c:a halva mängden i urinen (11, 57, 58) medan DBP tillfört i samma dos och på samma sätt utsöndrades nästan helt och hållet i urinen (59).

Resorptionen av DEHP är vid peroral tillförsel dosberoende. Vid tillförsel under 2 dagar av DEHP via fodret, 2 resp 0,01 mg/g foder påvisades praktiskt taget all aktivitet i urinen inom 2 dygn, 92 resp 96 % (58).

1.1.3. Hud och slemhinnor. Dibutylftalat (1 mg/m³) i ångform upptas inte via huden (50). Däremot har det visats att den mera lågmolekylära dietylftalaten i små mängder kan upptas perkutant. Man har nämligen vid direkt applikation av radioaktivt DEP på kaninhud efter 24 hr kunnat finna 9 % av aktiviteten i urinen (6).

1.2. Distribution

Vid intravenös tillförsel av radioaktivt DEHP till råttas visade sig den beräknade skenbara distributionsvolymen vara 341 ml, vilket är en större volym än totala mängden kroppsvätska och talar för ackumulering i andra organ (43). En timme efter injektionen återfann man 71,4 % av den tillförda dosen i den fettlösliga fraktionen, medan 8 % återfanns i vattenlöslig form. Cirka hälften av totala injektionsdosen påträffades i levern och mindre mängder i lungorna, tarmen, mjälten och fettvävnaden (43, 11, 52).

Sju dagar efter injektionen återfanns endast små mängder av radioaktiviteten i de olika vävnaderna, 0,17 % i levern och 2,08 % i fettvävnaden (52). Fördelningen av DEHP i vävnaderna efter 15 månaders regelbunden blodtransfusion (beräknad total dos av DEHP 0,2 mmol (78 mg) var följande: lever 1,7 (0,7), testiklar 1,0 (0,4), hjärta 2,0 (0,8) och fett 5,1 nmol/g (2,0 µg/g) vävnad (17). Efter oral tillförsel av en enstaka dos DBP kunde radioaktivitet uppmätas huvudsakligen i levern, medan aktiviteten i andra vävnader aldrig översteg 1 % av den tillförda dosen (59).

DEHP har påträffats i lever, mjälte, lungor eller fettvävnad hos både patienter, som erhållit och inte erhållit blodtransfusion (18, 57). Ftalater i fettvävnad från olycksfallsoffer har också påträffats i en annan undersökning (26). Mängden DBP varierade från 0,3 (0,1) till 0,9 nmol/g (0,3 ppm) och DEHP från 0,8 (0,3) till 2,6 nmol/g (1,0 ppm). DEHP-koncentrationen i placenta från kvinnor, som fött normala barn har bestämts till 0,15 ± 0,05 nmol/g (0,06 ± 0,02 ppm) (36). Detta tyder på att överföring av ftalater från modern till fostret är möjligt, vilket redan tidigare påvisats i djurförsök med råttor (48).

1.3. Biotransformation

Tidigare antogs allmänt att biotransformationen av ftalsyraestrar sker genom spjälkning av båda esterbindningarna, varvid ifrågavarande alkoholer och ftalsyra skulle uppkomma. Det har i alla fall senare visat sig att av totala mängden metaboliter ftalsyrans andel är liten (5, 18). Biotransformationen av ftalsyraestrarna sker huvudsakligen genom hydrolys av en esterbindning, varvid motsvarande monoestrar uppkommer. Denna hydrolys kan åstadkommas *in vitro*

av preparat från såväl lever, njure, lunga som tarm (8, 22). LAKE (22) använde preparat från såväl råttor som människa och erhöll inga väsentliga skillnader vad hydrolysen beträffar. Dimetyl-, dietyl- och di-n-butylftalat omvandlades snabbare än di-n-oktyl-, dietylhexyl- och dicyklohexylftalat. Leverpreparat hade större enzymaktivitet än lung- och njurpreparat (8). Leverns mikrosomala fraktion hade dubbelt större aktivitet än den mitokondriala fraktionen. Hydrolys av DEHP till monoetylhexylftalat (MEHP) kan också ske i blod (39). Vid uppbevaring av blod i blodpåsar innehållande DEHP ökade nämligen inte enbart koncentrationen av DEHP utan också MEHP.

ALBRO (4) har närmare undersökt ftalaternas metabolism hos råttor och kunde konstatera att bildningen av monoestrar blev mer betydande med växande alkylkedja (metyl < butyl < n - oktyl = etylhexyl). Utsöndring av intakt ftalsyraester och fri ftalsyra var obetydlig, utom för dimetylftalat, där esterns andel utgjorde 8,1 och syrans 14,4 %. Den resterande delen av DMP utsöndrades i form av monoester. DBP, DEHP och DOP igen utsöndras främst i form av motsvarande monoestrar och oxidationsprodukter av dem. Oxidationen sker antingen vid ändkolatomen (ω -oxidation) eller närmast föregående kolatom (ω -1-oxidation), varvid primära eller sekundära alkoholgrupper uppkommer, vilka ofta oxideras vidare till motsvarande syra eller keton. Sålunda har fyra oxidationsprodukter av MBP (monobutylftalat) och tio av MEHP påvisats i urinen (4, 53). Inga väsentliga skillnader i DBP-metabolismen hos råttor, hamster och marsvin förekom (53).

Däremot förekommer skillnader i metabolismen hos primater och gnagare, sålunda förekommer glukuronidkonjugering i större omfattning hos den förra, medan hos den senare oxidation av monoesterns alkylkedja föredras (3). 80 % av DEHP-metaboliterna hos transfusionspatienter har visat sig utsöndras i glukuronidform (35). Kemiskt kunde MEHP och åtta olika oxidationsprodukter av MEHP påvisas. Den dominerande metaboliten var mono-(2-etyl-3-karboxylpropyl)ftalat (24 %), DRAVIAM (12) däremot kunde inte finna annat än MEHP och ftalsyra i urinen från dialyspatienter, vilket möjligen berodde på okänsligare analysmetoder.

1.4. Eliminering

- 1.4.1. Andningsorgan. Vid oral tillförsel av radioaktivt di-n-butylftalat till råttor utsöndrades mindre än 0,1 % i form av CO₂ via utandningen (59).
- 1.4.2. Njuror. RUBIN (42) fann inom loppet av 24 h 60 och 90 % av den beräknade tillförda DEHP dosen i form av metaboliter i urinen från två patienter som nyss erhållit blodtransfusion. Inom loppet av 8 h har man i en annan undersökning funnit över 50 % av den tillförda dosen i urinen (35). 80 % av metaboliterna utsöndrades i glukuronid-form. Förutom hos människa sker glukuronidbildning även hos apa, marsvin och kanin (2). Utsöndringen av DEHP hos råttor är unik, konjugering sker nämligen inte, istället förekommer oxidation av alkylkedjan i större omfattning (5, 11). Däremot konjugeras ca hälften av tillförd DBP-dos hos råttor (53). Förhållandet MBP-glukuronid/fri MBP är ännu större hos marsvin 1,5 och hamster 2,3. Elimineringen av tillförd DBP är snabb, ca 90 % utsöndrades i urinen inom loppet av 48 h (53, 59).

1.4.3. Mag-tarmkanal. Ca 10 % av tillförd DBP utsöndras i faeces vid såväl oral som intravenös tillförsel till råttor (53). Hos råttor utsöndras tillförd DEHP 40 % i faeces medan den biliära exkretionen beräknades till 14 % (11, 52).

1.4.4. Andra utsöndringsvägar. Andra utsöndringsvägar känner man inte till.

1.5. Biologiska halveringstider

Eliminering av DEHP från blodet hos sex transfusionspatienter har beräknats ske med en hastighet av $2,83 \pm 0,45$ % per minut, vilket ger en halveringstid i blodet på i medeltal $28,0 \pm 4,3$ min (42).

Eliminering av DEHP från blodet efter intravenös tillförsel av 500 (200 mg) och $0,3 \mu\text{mol}$ (0,1 mg)/kg visade sig följa ett biexponentiellt förlopp hos råttor (43). Vid tillförsel av den större dosen var $T_{1/2}$ för den snabbare fasen ca 9 min och varade i drygt 30 min, medan den andra fasens halveringstid var 22 min. De motsvarande värdena för den mindre dosen var 4,5 och 22 min.

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Distributionen påverkas i någon mån av den tillförda dosen. Framförallt ökade upptaget i fettvävnaden vid tillförsel av en diet innehållande $13 \mu\text{mol}$ DEHP/g (5000 ppm) jämfört med $3 \mu\text{mol}/\text{g}$ (1000 ppm) (11). Såsom redan tidigare nämnts förekommer väsentliga skillnader i metabolismen hos gnagare och människa, vilket ifrågasätter extrapolering av av ftalater framkallade fysiologiska effekter hos råttor till människa. Därtill är de metaboliska data som i detta nu föreligger hos människa erhållna på basen av undersökningar av patienter, vilka oftast erhållit medicinering, som i sin tur kan ha påverkat metabolismen.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Ftalater, som upptagits i organismen undergår snabbt hydrolys. Vad deras toxicitet beträffar är det knappast produkterna själva, utan deras metaboliter, som står för effekten. Omvandlingen (hydrolys, oxidation och konjugering) sker främst i levern och njurarna vilka sålunda måste betraktas som målorgan. REDDY (37) har medelst råttexperiment påvisat att DEHP ger upphov till induktion av peroxisomproliferation och härmed ökad enzymaktivitet och ökad peroxisomal fettsyraoxidation med hypolipidemi som följd. Fettsyraoxidationen i sin tur leder till ansamling av väteperoxid och andra reaktiva mellanprodukter (hydroxylradikaler, superoxidmolekyler och atomärt oxygen), vilka kan reagera med DNA. Med andra ord antas ftalaterna (eller metaboliter av dem) inte i sig själva kunna medföra carcinogen risk utan denna risk antas uppkomma genom de förändringar i enzymaktivitet som ftalaterna åstadkommer i organismen. Hur denna mekanism påverkas av de ovan beskrivna metaboliska skillnaderna är tills vidare oklart.

Vissa ftalsyraestrar (mol.vikt >250, DOP undantaget) har visat sig ge upphov till testikulär atrofi. Mekanismen bakom denna effekt är inte känd i detalj, men ett visst samband mellan effekten och ökad utsöndring av Zn i urinen - lägre halt av Zn i testiklarna, torde existera. Oklart är dock om dessa ftalater kan bilda Zn-komplex och på detta sätt påskynda utsöndringen och i vilken grad alkylkedjans längd och konstitution i så fall inverkar. Utsöndring via glukuronidbildning kan möjligen också spela en viss roll i detta avseende (9, 33).

3. ORGANEFFEKTER

Uppgifter angående ftalaternas organeffekter baserar sig nästan enbart på djurförsök.

3.1. Hud och slemhinnor

Vid intradermal applikation av tolv olika ftalater på möss erhöles mild, men tydlig irritationsreaktion för endast dimetyl-, dietyl- och bis(2-metoxietyl)-ftalat. Ingen ögonirritation kunde noteras, då samma estrar testades på kanin (23).

3.2. Andningsorgan

Intravenös administration av blod innehållande DEHP till råttor har visat sig ge upphov till dos-relaterade lungödem, ofta med död som följd. Vid tillförsel av en dos på 19 (7,7) - 33 μmol (13 mg) DEHP per kg råttor, förekom allvarliga skador på lungvävnaden hos samtliga sex försöksdjur och två dog 90 min efter tillförseln (40). DEHP har i en annan undersökning visat sig påskynda makrofagernas fagocytiska förmåga i alveolerna, varvid ökat utsläpp av lysosomala hydrolaser förekom, vilka antogs vara bidragande orsak till uppkomsten av vävnadsskador (7).

3.3. Lever

Tre av 27 patienter uppvisade toxisk hepatit efter behandling med en hemodialysenhet (30). Orsaken antogs bero på dietylftalat i perfusatet (45 - 90 μmol (10 - 20 mg) /l perfusat), som härrörde sig från dialysenhetens PVC-slangar.

Oral tillförsel av DEHP till såväl råttor (0,35 % av födan i 12 mån) som vessla (1 % av födan i 14 mån) gav upphov till ökning i relativ levervikt (21, 31). I en annan undersökning har förändringen i enzymaktivitet hos vessla studerats (20). Aktiviteten av succinatdehydrogenas, cytokromoxidas, katalas och alkoholdehydrogenas var fördröjd medan aktiviteten av NADPH-cytokrom-c-reduktas och cytokrom b_5 var förhöjd. Hos råttor däremot fann LAKE (21) att alkohol dehydrogenasaktiviteten förhöjdes, vilket tyder på ett visst artberoende. Dessutom ökade mängden mikrosomalt protein och cytokrom P-450 kraftigt. Aktiviteten av glukos-6-fosfatas, anilin-4-hydroxylas och mitokondrialt succinatdehydrogenas däremot sjönk. DEHP i kosten påskyndar lipidmetabolismen i levern med hypolipidemi som följd hos såväl råttor som möss (28, 38). Transfusion av blod innehållande DEHP till rhesusapa (totalt 7 st) under ett års tid (total kumulativ dos 0,2 mmol (69,3 mg) eller 0,05 mmol (21,3 mg) /kg) ledde hos fyra till störningar i kinetiken av exogent tillförd sulfobromoptalein (BSP) (17). Efter slutförda försök förekom dessutom i sex av sju fall histologiska förändringar. Vid en vidare uppföljningsperiod på 14 månader kunde ovannämnda störningar fortfarande konstateras i 3 fall, vilket tyder på en viss irreversibilitet.

3.4. Njuror

Inga uppgifter föreligger.

3.5. Blod och blodbildande organ

Osäkra data rörande blodförändringar föreligger (27). En tendens till sänkt antal av blodplättar, leukocyter, retikulocyter och Hb-nivå uppges. Avsaknad av kvantitativa data och kontrollgrupp gör uppgiften svårbedömbär.

3.6. Mag-tarmkanal

Uppgifter saknas.

3.7. Hjärta och blodkärl

Uppgifter saknas.

3.8. Centrala nervsystemet

Lukttröskeln för DBP i ett försök med 19 försökspersoner konstaterades variera mellan 0,26 och 1,47 mg/m³ (25).

Inverkan av DEHP (i.p. 1,3 mmol (500 mg) /kg) på råttors beteende (självstimulans av hypothalamus och spontant löpande på fritt roterande trumma) har undersökts av RUBIN (41). Självtstimulansbeteendet sjönk 70 % jämfört med kontrollgruppen medan löpandet nästan upphörde helt.

3.9. Perifera nervsystemet

Hos personer som arbetat i plastindustri och utsatts för blandningar av ftalater (dibutyl-, dioktyl-, diisobutyl- och bensylbutylftalat) i halter, som varierat från 1,7 till 66 mg/m³ har 47 fall (totalt 147 personer) av polyneuropati påträffats (27). Antalet fall ökade med anställningstiden. Som symptom uppgavs bl a smärta i lägre extremiteterna, domning och spasmer. Uppgiften är dock svårbedömbär då det troligen är fråga om exponering i mindre omfattning också för andra ämnen (trikresylfosfat, dioktylsebacat, dibutyl- och dioktyladipat). Bland arbetstagare som jobbar med framställning av ftalater

(DMP, DEP, DBP och DOP) har också perifera nervskador beskrivits (12 fall av totalt 23 st) (13). Frekvensen var dos-relaterad och inga fall konstaterades vid anställningstider under två år. Uppmätta ftalathalter varierade från <1 till 60 mg/m³, med tidsvägda medelvärden på 5 mg/m³.

3.10. Reproduktionsorgan

DBP i kosten (6 mmol (2000 mg) DBP/kg) till råttor har konstaterats ge upphov till markant minskning av relativa testikelvikten (9). Vid histologiska undersökningar av testiklarna kunde minskning i både spermatocyter och spermatogonia konstateras (9). Testikelatrofi har också påvisats efter tillförsel av dibutyl- och di-isobutylftalat (2 % i kosten), medan dimetyl-, dietyl- och dioktylftalat inte framkallade ifrågasättande effekt (33). Alderns betydelse för uppkomst av DEHP-framkallad testikelatrofi vid en dos på 7 mmol (2800 mg) kg/dag har undersökts av GRAY (15). Sålunda var effekten tydlig hos 4 veckor gamla råttor, medan ingen förändring kunde ses i 15 veckor gamla försöksdjur. I 10 veckor gamla djur var testikelvikten oförändrad medan 5 - 50 % uppvisade histologiska förändringar. Effekten var reversibel om DEHP-behandlingen upphörde vid den tidpunkt råttorna normalt uppnår sexuell mognad.

3.11. Foster

Oral eller intraperitoneal tillförsel av DEHP i höga doser till såväl råttor som mus har visats ge upphov till ökad fetal dödlighet och fosterresorption samt minskad födelsevikt (29, 31, 45, 46, 60). Ett klart dos-effektsamband förelåg med en noll-effektdos på 0,18 mmol (70 mg) /kg/dag. Den embryonala utvecklingen påverkades dessutom ofta; bland de

registrerade abnormiteterna kan nämnas anoftalmi och skelettanomalier (förlängda och sammanvuxna revben, onormala skallben). LEWANDOWSKI (24) kunde däremot inte påvisa vare sig teratogen eller fetotoxisk effekt efter intravenös tillförsel av plasmasolubilisat DEHP till gravida råttor (0,003 - 0,013 mmol (1,4 - 5,3 mg) DEHP/kg/dag). Liknande resultat erhöles för intravenös tillförsel av MEHP (0,005 - 0,04 mmol (1,4 - 11,38 mg) /kg/dag) till gravida kaniner (55). Vid motsvarande undersökningar med DBP på råttor och mus har såväl teratogena som fetotoxiska effekter påvisats, men noll-effekt-dosen var betydligt högre nämligen 1 mmol (350 mg) /kg/dag (45, 46).

4. ALLERGI

Uppgifter saknas.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

Ftalaternas mutagenicitet har undersökts medelst ett flertal bakterietester. Resultaten har för det mesta varit negativa (19, 34, 49, 61), med undantag för DMP och DEP, vilka båda uppvisade mutagenicitet hos *S. typhimurium* (TA-100) med modifierad Ames'test enligt BALZINGER och BUEDING (19). Denna aktivitet försvann om testen utfördes i närvaro av leverhomogenat, vilket antogs bero på uppkomst av motsvarande monoestrar, som visade sig sakna mutagen aktivitet. Genom användning av vätskesuspensionsbakterietest och lång inkubationstid erhöles svag mutagenicitet utom för DEP och DMP även för DBP, men inte för DOP, DEHP och diisodecylftalat (44). Positivt resultat för

MEHP har erhöles hos *E. coli* och *S. typhimurium* (TA-100) (56, 60). TOMITA (56) har efter metabolisk aktivering (med S-9) också för DEHP lyckats framkalla mutagenicitet hos *S. typhimurium* (TA-100).

Positivt utfall i dominant letala mutationer hos hanmöss vid administration av närapå letala doser av DEHP (1/3, 1/2 och 2/3 av LD₅₀) har visats (47).

5.2. Kromosomskador

THIESS (54) har undersökt tio arbetstagare, vilka i 10 - 30 års tid varit sysselsatta med tillverkning av DEHP. Kromosomaberrationernas antal i blodlymfocytterna varierade från 1 till 10 % (medeltal 5,3 %). Jämfört med kontrollvärden (1 till 9 %, medeltal 5,5 %) kunde inga kromosomförändringar konstateras. Uppmätta luftkoncentrationerna var dock mycket låga 0,09 - 0,16 mg/m³ (0,006 - 0,01 ppm).

Inverkan av DEHP på kromosomer i humanleukocyter har också undersökts in vitro (10, 51). Förhöjt antal kromosomaberrationer kunde inte konstateras vid jämförelse med kontrollprov. Likaså har negativt resultat erhöles för DEHP och DBP med in vitro-tester på hamsterceller (1, 16). Ökat antal kromosomskador (gaps, breaks, translocations) erhöles dock för DBP (16) med motsvarande testsystem. Mutagen aktivitet har påvisats för DEHP och MEHP med in vitro-tester på embryonala hamsterceller efter transplacental applikation av DEHP (MEHP) i höga doser, 0 - 54 mmol (15.000 mg) /kg, till gravida honor (56). Kromosomaberrationer förekom i 24 % av cellerna, jämfört med 3 % i kontrollgruppen.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

NCI (National Cancer Institute) har nyligen visat att DEHP har cancerframkallande effekt hos såväl möss som råttor (32). De tillförda doserna i födan var betydligt större (8 (3000) - 16 $\mu\text{mol/g}$ (6000 ppm) för möss och 16 (6000) - 32 $\mu\text{mol/g}$ (12000 ppm) för råttor under två års tid) än de doser, som använts i tidigare experimentella försök med negativt utfall (34). Både hepatocellulära carcinom och adenom förekom bland de registrerade fallen.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

Luftens halt av ftalater kan bestämmas med tillgängliga analysmetoder, jfr Appendix II. Vid bestämning av lufthalterna är det skäl att beakta att ftalaterna kan förekomma i både aerosol- och ångform.

7.2. Biologiska indikatorer

I princip bör man kunna använda blodets eller urinens halt av ftalater eller deras metaboliter som ett exponeringsmått. Hittills föreligger emellertid icke tillräckliga data för att man skall kunna nyttja dessa indikatorer.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Dos-respons samband för av ftalater framkallade effekter på människa finns inte att tillgå. Ökat antal polyneuropatifall vid högre exponering och längre anställningstid har konstaterats (13). Fastställandet av ett dos-respons samband är i alla fall inte möjligt på grund av den undersökta gruppens storlek (totalt 23 st) och brist på exponeringsdata.

Vid vidare uppföljning av sex av de ovannämnda fallen medelst kliniska och EEG-undersökningar ett år efter att exponeringen upphört hade hälften tillfrisknat, två hade försämrad sjukdomsbild och en oförändrad. Irreversibilitet kunde också ses i effekterna på levern (störningar i BSP-kinetik och histologiska förändringar) efter transfusion av DEHP i plasma till rhesus-apor (17).

Vad beträffar ftalaternas cancerogena och teratogena effekter ökade antalet fall med dosens storlek i de tidigare beskrivna experimentella undersökningarna.

9. FORSKNINGSBEHOV

Undersökningar rörande olika upptagsvägars (via inandning, genom huden) betydelse hos människa behövs.

Utveckling av biologiskt exponeringstest för uppskattning av exponering skulle vara värdefull hjälp vid bedömning av hälsorisen.

Ytterligare undersökningar rörande de metaboliska skillnaderna arter emellan och deras betydelse för uppkomst av olika effekter (testikelatrofi och induktion av peroxisomproliferation) behövs.

Fortsatta studier på djur och människor för att bedöma eventuell cancerogen effekt är nödvändiga.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Av tillgängliga data att döma är ftalaternas akut-toxicitet obetydlig.

De långtidseffekter som beskrivits i litteraturen lämpar sig inte som underlag för fastställande av ett hygieniskt gränsvärde. De baserar sig nämligen nästan enbart på djurförsök, där tillförselsättet och dosens storlek avviker från betingelserna vid yrkesbetingad ftalatexponering. De några fall av polyneuropati, som beskrivits hos människa är inte tillräckligt dokumenterade.

I fråga om genotoxiska effekter kan vissa ftalater antas ha en svag mutagen effekt.

Vad beträffar cancerogena effekter finns indikationer på ökad tumörfrekvens vid tillförsel av DEHP i stora doser till mus och råtta. Resultatet är svårt att tolka, vid bedömning av cancerrisk hos människa, på grund av metaboliska skillnader mellan gnagare och primater.

11. SAMMANFATTNING

Ftalater. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1982:12

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Tillräckligt väldokumenterade dos-respons-samband saknas i alla fall för ett sådant ställnings-tagande. Ftalater har låg akuttoxicitet. Ftalater som tillförts i stora doser har visats framkalla testikelskador och teratogena verkningar hos djur. Dessutom har efter långtidstillförsel av höga doser leverskador konstaterats. Vissa indikationer på cancerogen och svag mutagen effekt föreligger.

Nyckelord: Hygieniskt gränsvärde, ftalater, ftalsyrastrar, mjukgörare.

12. SUMMARY

Phthalates. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1982:12

A critical review on the toxicity of phthalates is presented. Phthalates have low acute toxicity. Animal experiments after administration of high doses of phthalates have demonstrated teratogenic effects, testicular atrophy, hepatic effects and hypolipidemia. They have also been shown to be weak carcinogens and mutagens. There are only a few human studies available, but two reports indicate an increased risk for polyneuropathy. Metabolic differences between man and rodents exist, which make the extrapolation of data from rodents to man difficult. Reliable dose indicators are not available.

In Swedish: 61 references.

Keywords: Occupational exposure limits, phthalates, phthalic acid esters, plasticizers.

13. LITTERATURREFERENSER

1. ABE, S., SASAKI, M. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Nat. Cancer. Inst.* 58 (1977) 1635 - 41.
2. ALBRO, P.W. Thresholds for absorption and species differences in the metabolism of DEHP. Conference on phthalates. Washington D.C. (1981). Avskrift kan erhållas från dokumentalist G Heimbürger.
3. ALBRO, P.W., HASS, J.R., PECK, C.C., ODAM, B.G., CORBETT, J.T., BAILEY, F.J., BLATT, H.E., BARRETT, B.B. Identification of the metabolites of di-(2-ethylhexyl)phthalate in urine from the African green monkey. *Drug Metab. Disp.* 9 (1981) 223 - 225.
4. ALBRO, P.W., MOORE, B. Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J. Chromatogr.* 94 (1974) 209 - 218.
5. ALBRO, P.W., THOMAS, R., FISHBEIN, L. Metabolism of diethylhexylphthalate by rats, isolation and characterization of the urinary metabolites. *J. Chromatogr.* 76 (1973) 321 - 330.
6. AUTIAN, J. Toxicity and health threats of phthalate esters: Review of the literature. *Environm. Hlth. Perspec.* 3 (1973) 3 - 26.
7. BALLY, M., OPHEIM, D.J., SHERTZER, H.G. Di-(2-ethylhexyl)phthalate enhances the release of lysosomal enzymes from alveolar macrophages during phagocytosis. *Toxicol.* 18 (1980) 49 - 60.
8. CARTER, J.E., ROLL, D.B., PETERSEN, R.V. The in vitro hydrolysis of di-(2-ethylhexyl)phthalate by rat tissues. *Drug Metab. Disp.* 2 (1974) 341 - 344.
9. CATER, B.R., COOK, M.W., GANGOLLI, S.D., GRASSO, P. Studies on dibutylphthalate-induced testicular atrophy in the rat: effect on zinc metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 41 (1977) 609 - 618.
10. MCCREANOR, H.R. What's in a blood bag. *Lancet* (1973) 560 - 561.
11. DANIEL, J.W., BRATT, H. The absorption, metabolism and tissue distribution of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol.* 2 (1974) 51 - 65.
12. DRAVIAM, E.J., KERKAY, J., PEARSON, K. Separation and quantitation of urinary phthalates by HPLC. *Anal. Lett.* 13 (1980) 1137 - 1155.
13. GILIOLI, R., FILIPPINI, G., BULGHERONI, C., MASSETTO, N., TERRANA, T., BOERI, R. Studio neurologico trasversale e longitudinale di una popolazione operaia addetta alla produzione di ftalati. *Med. Lavoro* 69 (1975) 620 - 631.
14. GRAHAM, P. R. Phthalate ester plasticizers - Why and how they are used. *Environm. Hlth. Perspec.* 3 (1973) 3 - 12.
15. GRAY, T., BUTTERWORTH, K. Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4 (1980) 452 - 455.
16. ISHIDATE, M., ODASHIMA, S. Chromosome tests with 134 compounds on chinese hamster cells in vitro - a screening test for chemical carcinogens. *Mutat. Res.* 48 (1977) 337 - 354.

17. JACOBSON, M.S., KEVY, S.V., GRAND, R.J. Effects of a plasticizer leached from polyvinyl chloride on the subhuman primate: a consequence of chronic transfusion therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 89 (1977) 1066 - 1079.
18. JAEGER, R.J., RUBIN, R.J. Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues. *The new Engl. J. Med.* 287 (1972) 1114 - 1118.
19. KOZUMBO, W., RUBIN, R. Mutagenicity of phthalate esters. Conference on phthalates, Washington D.C. (1981). Avskrift kan erhållas från dokumentalist G Heimbürger.
20. LAKE, B.G., BRANTON, B.G. GANGOLLI, S.D., BUTTERWORTH, K.R., GRASSO, P. Studies on the effects of orally administered di(2-ethylhexyl)phthalate in the ferret. *Toxicol.* 6 (1976) 341 - 356.
21. LAKE, B.G., GANGOLLI, S.D., GRASSO, P., LLOYD, A.G. Studies on hepatic effects of orally administered di-(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 32 (1975) 355 - 367.
22. LAKE, B.G., PHILLIPS, J.C., LINNELL, J.C., GANGOLLI, S.D. The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39 (1977) 239 - 248.
23. LAWRENCE, W.H., MALIK, M., TURNER, J.E., SINGH, A.R., AUTIAN, J. A toxicological investigation of some acute, short-term and chronic effects of administering di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalate esters. *Environm. Res.* 9 (1975) 1 - 11.

24. LEWANDOWSKI, M., FERNANDES, J., CHEN, T. Assessment of the teratogenic potential of plasma soluble extracts of diethylhexylphthalate plasticized polyvinylchloride plastics in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54 (1980) 141 - 147.
25. MEN'SHIKOVA, T.A. Hygienic evaluation of dibutylphthalate in relation to the use of polymer finishes in shipboard living quarters. *Hygiena & Sanit.* 36 (1971) 349 - 353.
26. MES, J., COFFIN, D.E., CAMPBELL, D.S. Di-n-butyl- and di-2-ethylhexylphthalate in human adipose tissue. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* 12 (1977) 721 - 725.
27. MILKOV, L.E., ALDYREVA, M.V., POPOVA, T.B., LOPUKHOVA, K.A., MAHAVENKO, Yu, L., MALYAR, L.M., SHAKHOVA, T.K. Health status of workers exposed to phthalate plasticizers in the manufacture of artificial leather and films based on PVC resins. *Environm. Hlth. Perspec.* 3 (1973) 175 - 178.
28. MORTON, S.J., RUBIN, R.J. Effects of dietary di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on hepatic lipid metabolism. *Pharmacologist* 20 (1978) 249.
29. NAKAMURA, Y., YAGI, Y., TOMITA, I., TSUCHIKAWA, K. Teratogenicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate in mice. *Toxicol. Lett.* 4 (1979) 113 - 117.
30. NEERGARD, J., NIELSEN, B., FAURBY, V., CHRISTENSEN, P., NIELSEN, O. Plasticizers in PVC and the occurrence of hepatitis in a hemodialysis unit. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 5 (1971) 141 - 145.

31. NIKONOROW, M., MAZUR, H., PIEKACZ, H. Effects of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26 (1973) 253 - 259.
32. NTP: Carcinogenesis bioassay of di-(2-ethylhexyl)-phthalate. National Toxicology Program Research Triangle Park, NC, DHHS Publication number (NIH) (1981) 81 - 1773.
33. OISHI, S., HIRAGA, K. Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53 (1980) 35 - 41.
34. OMORI, Y. Recent progress in safety evaluation on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. *Environm. Hlth. Perspec.* 17 (1976) 203 - 209.
35. PECK, C.C., ALBRO, P.W., HASS, J.R., ODAM, D.G., BARRET, B.B., BAILEY, F.J. Metabolism and excretion of the plasticizer di-2-ethylhexyl-phthalate in man. *Clin. Res.* 26 (1978) 101A.
36. POOLE, C.F., WIBBERLEY, D.G. Determination of di-(2-ethylhexyl)phthalate in human placenta. *J. Chromatogr.* 132 (1977) 511 - 518.
37. REDDY, J.K. Hepatic peroxisomal enzyme changes induced by plasticizers. Conference on phthalates. Washington D.C. (1981). Avskrift kan erhållas från dokumentalist G Heimbürger.
38. REDDY, J.K., MOODY, D.E., AZARNOFF, D.L., RAO, M.S. Di-(2-ethylhexyl)phthalate: an industrial plasticizer induces hypolipidemia and enhances hepatic catalase and carnitine acetyltransferase activities in rats and mice. *Life Science* 18 (1976) 941 - 946.

39. ROCK, G., SECOURS, V.E., FRANKLIN, C.A., CHU, J., VILLENEUVE, D.V. The accumulation of mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP) during storage of whole blood and plasma. *Transf.* 18 (1978) 553 - 558.
40. RUBIN, R.J., CHANG, J.C.E. Effect of intravenous administration of the solubilized plasticizer, di-(2-ethylhexyl)phthalate on the lung and on survival of transfused rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45 (1978) 230.
41. RUBIN, R.J., JAEGER, R.J. Some pharmacologic and toxicologic effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate and other plasticizers. *Environm. Hlth. Perspec.* 3 (1973) 53 - 59.
42. RUBIN, R.J., SCHIFFER, C.A. Fate in humans of the plasticizer, di-(2-ethylhexyl)phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transf.* 16 (1976) 330 - 335.
43. SCHULZ, C.O., RUBIN, R.J. Distribution, metabolism and excretion of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Environm. Hlth. Perspec.* 3 (1973) 123 - 129.
44. SEED, J. Phthalate ester mutagenicity in liquid suspension bacterial assays. Conference on phthalates. Washington D.C. (1981). Avskrift kan erhållas från dokumentalist G Heimbürger.
45. SHIOTA, K., CHOU, M.J., NISHIMURA, H. Embryotoxic effects of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) and di-n-butylphthalate (DBP) in mice. *Environ. Res.* 22 (1980) 245 - 253.

46. SINGH, A.R., LAWRENCE, W.H., AUTIAN, J. Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharm. Sci.* 61 (1972) 51 - 55.
47. SINGH, A.R., LAWRENCE, W.H., AUTIAN, J. Mutagenic and antifertility sensitivities of mice to di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) and dimethoxyethylphthalate (DMEP). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29 (1974) 35 - 46.
48. SINGH, A.R., LAWRENCE, W.H., AUTIAN, J. Maternal-fetal transfer of ^{14}C -di-2-ethylhexylphthalate and ^{14}C -diethylphthalate in rats. *J. Pharm. Sci.* 64 (1975) 1347 - 1350.
49. SIMMON, V., KAUFMAN, K., TARDIFF, R. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Dev. Toxicol. Environm. Sci.* 2 (1977) 249 - 58.
50. SPASOVSKI, M. Experimental data for determining the maximum allowable concentration of dibutyl phthalate. *Higiena* 7 (1964) 38 - 44.
51. STENCHEVER, M.A., ALLEN, M.A., JEROMINSKI, L., PETERSEN, R.V. Effects of bis-(2-ethylhexyl)-phthalate on chromosomes of human leukocytes and human fetal lung cells. *J. Pharm. Sci.* 65 (1976) 1648 - 1651.
52. TANAKA, A., ADACHI, T., TAKAHASHI, T., YAMAHA, T. Biochemical studies on phthalic esters. I. Elimination, distribution and metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol.* 4 (1975) 253 - 264.
53. TANAKA, A., MATSUMOTO, A., YAMAHA, T. Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutylphthalate (DBP) in animals. *Toxicol.* 9 (1978) 109 - 123.

54. THIESS, A.M., FLEIG, J. Chromosomuntersuchungen bei Mitarbeitern mit Exposition gegenüber Di-2-äthylhexylphthalat (DOP). *Zbl. Arbeitsmed.* 28 (1978) 351 - 355.
55. THOMAS, J.A., SCHEIN, G.L., GUPTA, P.K., McCAFFERTY, R.E., FELICE, P.R., DONOVAN, M.P. Failure of monoethylhexyl phthalate to cause teratogenic effects in offspring of rabbits, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 51 (1979) 523 - 528.
56. TOMITA, I., NAKAMURA, Y., AOKI, N., INUI, N. Mutagenic/carcinogenic potential of DEHP and MEHP. *Sänd för publ.*
57. WALLIN, R.F., KLAMER, B., NICORA, R.W., THOMPSON, C.R. Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolism in animals and post-transfusion tissue levels in man. *Bull. Par. Drug. Assoc.* 28 (1974) 278 - 287.
58. WILLIAMS, D.T., BLANCHFIELD, B.J. Retention, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl)-phthalate administered orally to the rat. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* 11 (1974) 371 - 379.
59. WILLIAMS, D.T., BLANCHFIELD, B.J. The retention, distribution, excretion and metabolism of dibutylphthalate-7- ^{14}C in the rat. *J. Agric. Food Chem.* 23 (1975) 854 - 858.

60. YAGI, I., TUTIKAWA, K., SHIMOI, N. Teratogenicity and mutagenicity of phthalate ester. *Teratology* 14 (1976) 259 - 260.
61. ZEIGER, E. Phthalate ester testing in the NTP environmental mutagenesis test development program. Conference on phthalates. Washington D.C. (1981).
Avskrift kan erhållas från dokumentalist G Heimbürger.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av dimetylfthalat i luft.

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Australien	5	1978		7
BRD	10	1980		4
Danmark	5	1981		2
Finland	5	1981	H	10
Jugoslavien	5	1971		7
Nederländerna	5	1978		7
Norge	5	1981		1
Sverige	5	1982		3
USA (ACGIH)	5	1981		9
(NIOSH/OSHA)	5	1978		7

H = hud

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av dietylfталat i luft.

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Australien	5	1978	P	7
Danmark	5	1981		2
Finland	5	1981	H	10
Nederländerna	5	1978		7
Norge	5	1981		1
Schweiz	5	1978		7
Sverige	5	1982		3
USA (ACGIH)	5	1981		9

P = provisoriskt värde

H = hud

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av dibutylftalat i luft

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Australien	5	1978		7
Belgien	5	1978		7
Bulgarien	1	1971		7
Danmark	5	1981		2
DDR	0,5	1979	T	5
Italien	5	1978		7
Jugoslavien	5	1971		7
Nederländerna	5	1978		7
Norge	5	1981		1
Schweiz		1978	S	7
Sovjetunionen	0,5	1978		6
Sverige	5	1982		3
Tjeckoslovakien	5	1976		7
	10		T	
USA (ACGIH)	5	1981		9
(NIOSH/OSHA)	5	1978		7

S = sensibiliserande

T = takvärde

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av di-(2-ethylhexyl)ftalat i luft.

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Danmark	5	1981		2
Finland	5	1981	H	10
Norge	5	1981		1
Sverige	5	1982		3
USA (ACGIH)	5	1981		9
(OSHA)	5	1974		8

H = hud

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning till arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske graensvaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
3. Arbetarskyddsstyrelsens Författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1 - 18.
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56 - 62.
7. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational safety and Health Series No. 3, 2nd ed., International labour Office, Geneva (1980).
8. Occupational Safety and health Standards. Subpart G. - Occupational health and environmental control. Fed. Reg. 39 (1974) 23540 - 23547.

9. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1981. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1981).
10. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus. Tampere (1981).

Appendix II. Provtagning och analysmetoder

Provtagning

Provtagning av luft kan ske på membranfilter (4) men impinger har också använts (6). Den senare metoden är att föredra eftersom ftalaterna kan förekomma i både ång- och aerosolform i luften.

Analys

Eftersom diverse laboratorieartiklar och inredning ofta består av mjukgjord polyvinylklorid är det synnerligen viktigt att vid all analys av ftalater noggrant beakta kontaminationsrisken (3, 1). Arbetsplatsprover har analyserats medelst gaskromatografi (FID eller ECD) (4, 6). Ett användningsområde från 0,5 - 15 mg/m³ för ett 30 liters luftprov och en variationskoefficient på 6 % uppges.

Gaskromatografi har också utnyttjats för bestämning av DEHP i plasma efter separation på Celite 545. En absolut detekterbarhetsgräns på ca 50 nanogram uppges (5).

Analys av ftalater och deras metaboliter i urin har utförts med högtrycksvätskekromatografi (2). Metodens känslighet är ca 5 nmol (2 µg) /ml.

REFERENSER TILL APPENDIX II

1. BLUMER, M. Contamination of a laboratory building by air filters. *Science* 165 (1965) 13 - 14.
2. DRAVIAM, E.J., KERKAY, J., PEARSON, K.H. Separation and quantitation of urinary phthalates by HPLC. *Anal. Letters* 13 (1980) 1137 - 1155.
3. LEE, D.F., BRITTON, J., JEFFCOAT, B., MITCHELL, R.F. Interference with the determination of aldrin and benzene hexachloride residues by gas chromatography. *Nature* 211 (1966) 521 - 522.
4. NIOSH: NIOSH manual of analytical methods. Second ed. Vol. 1 - 3. U.S. Dept. of Health Education and Welfare. Cincinnati 1977, DHEW Publication No. 77-157-A, B and C.
5. PIECHOCKI, J.T., PENDY, W.C. Determination of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human plasma. *Clin. Chim. Acta* 48 (1973) 385 - 391.
6. THOMAS, G.H. Quantitative determination and confirmation of identity of trace amounts of dialkylphthalates in environmental samples. *Environm. Hlth persp.* 3 81973) 23 - 28.