

STANISŁAW HOMROWSKI, MAKSYM NIKONOROW

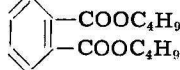
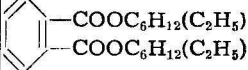
TOKSYCZNOŚĆ OSTRA FTALANU DWUBUTYLU ORAZ FTALANU DWU-2-ETYLOHEKSYLU PRODUKCJI KRAJOWEJ

Z Wojskowego Centralnego Laboratorium Sanitarno-Higienicznego w Warszawie

Ftalan dwubutyłu (Palatinol C) oraz ftalan dwu-2-etyloheksyłu (Palatinol AH) są stosowane jako zmiękczacze w przetwórstwie tworzyw sztucznych. Ten ostatni znalazł zastosowanie w folii służącej do opakowywania środków żywnościowych. Jakkolwiek w piśmiennictwie dostępne są dane dotyczące toksyczności ostrej tych związków chemicznych, jednakże Hedri wraz ze współpracownikami (1) doniósł, że w przeprowadzonych badaniach nad polichlorkiem winylu przeznaczonym do celów chirurgicznych użyty w tym tworzywie zmiękczacze — ftalan dwubutyłu — wykazał wyższą toksyczność w porównaniu z danymi opublikowanymi wcześniej (2). W świetle powyższego oraz w związku z krajową

Tabela I

Właściwości fizyko-chemiczne *) ftalanu dwubutyłu oraz ftalanu dwu-2-etyloheksyłu (wg danych producenta)

Oznaczenie	Jm	Ftalan dwubutyłu	Ftalan dwu-2-etyloheksyłu
Wzór chemiczny		$C_{16}H_{22}O_4$ 	$C_{24}H_{38}O_4$ 
Stan fizyczny		ciecz przezroczysta	ciecz o lekko żółtym słomkowym zabarwieniu
Cieężar cząsteczkowy		278,34	390,3
Cieężar właściwy	g/ml 20°C	1,045	0,986
Barwa wg skali jodowej	mg J/100 ml roztw. KJ	0—2	3
Liczba kwasowa	mg KOH/g	0,069	0,12
Liczba zmydlenia	mg KOH/g	399	303
Temperatura zapłonu	°C	166	185
Zawartość estru	%	98,9	99,2
Zawartość substancji lotnych	%	0,4	0,5
Zawartość popiołu	%	0,01	0,01

*) Badania wg normy resortowej Min. Przemysłu Chemicznego RN-56, MPCh-777.

produkcją omawianych zmiękczaczy i możliwością stosowania ich w przetwórstwie tworzyw sztucznych przeznaczonych do opakowywania środków spożywczych, zaistniała potrzeba przebadania ich toksyczności.

W tabeli I przedstawione zostały fizyko-chemiczne właściwości badanych związków.

METODYKA

Badanie przeprowadzono na białych szczurach, samcach, w wieku 5 — 6 tygodni, o ciężarze 60 — 75 g. Zwierzęta pozostawały na diecie o następującym składzie procentowym: owies mielony — 22, pszenica mielona — 20, żyto mielone — 20, kazeina — 3,5, mleko w proszku — 8, mączka kostna — 15, drożdże suszone — 6, tran — 4, sól kuchenna — 1, węglan wapnia — 0,5. Ponadto otrzymywały surową marchew. Wody dostarczano im bez ograniczenia.

Wartości średniej dawki śmiertelnej (LD_{50}) oznaczono metodą Kärbera. Badane substancje podawane były w postaci nierozcieńczonej, doustnie sondą przełykową oraz śródtrzewnowo. W okresie obserwacji, który trwał 14 dni, zwierzęta ważono codziennie oraz wykonano badanie morfologiczne ich krwi przed wprowadzeniem badanych związków i dwukrotnie potem (7 — 14 dnia obserwacji). Oznaczenie ilości hemoglobiny wykonano za pomocą hemometru Sahliego, ilości czerwonych i białych krwinek obliczono w komorze typu Bürkera oraz przebadano rozmazy krwi zabarwione sposobem Pappenheima. Wykonano badania mikroskopowe wycinków z następujących narządów: płuc, wątroby, śledziony i nerek, pobranych od zwierząt padłych podczas obserwacji oraz od zwierząt, które przeżyły okres 14-dniowej obserwacji i zostały następnie zabite. Wycinki z narządów przeprowadzane były przez parafinę, zaś skrawki barwiono hematoksyliną i eozyną.

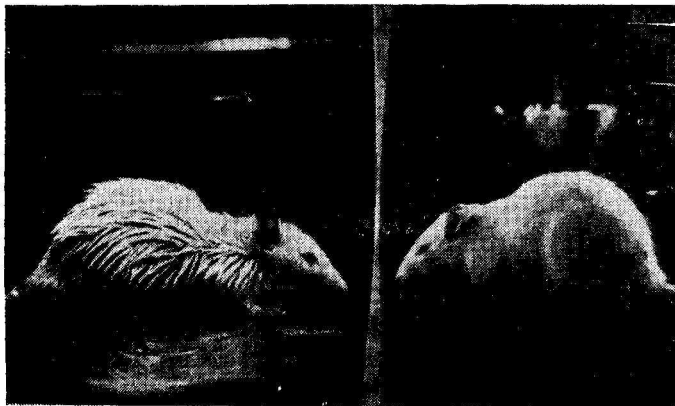
WYNIKI

Zarówno po doustnym, jak i po śródtrzewnowym wprowadzeniu badanych substancji, u szczurów rozwinął się dość jednostajny obraz zatrucia, ubogi w objawy. Zwierzęta wykazywały ociężałość, niepewność ruchów, przytępienie na zewnętrzne bodźce, biegunki oraz ogólne złe samopoczucie. Sierść zwierząt, którym podano ftalan dwubutylu miała wygląd zjeżonej i niewypiełgnowanej, natomiast u zwierząt, którym wprowadzono ftalan dwu-2-etyloheksylu owłosienie było zupełnie mokre i zlepione, prawdopodobnie na skutek intensywnego wydalenia przez skórę (ryc. 1). Przy dawkach niższych objawy zatrucia były mniej zaznaczone i po 4 — 5 dniach ustępowały. Przy dawkach dużych objawy występowały wcześniej, były silnie zaznaczone, a zwierzęta znacznie traciły na ciężarze i padały po okresie zupełnej apatii, często w pozycji leżącej na boku.

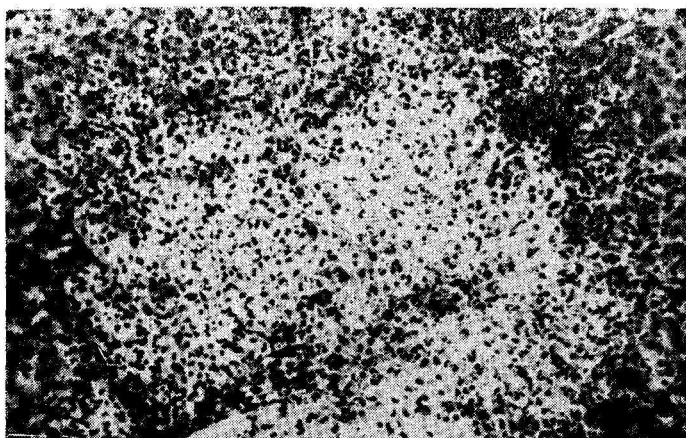
Obliczone wartości średniej dawki śmiertelnej (LD_{50}) przedstawione są w tabeli III.

W obrazie morfologicznym krwi zwierząt badanych i kontrolnych nie stwierdzono żadnych różnic. Obraz sekcyjny zwierząt padłych w okresie

obserwacji oraz zwierząt zabitych po tym okresie nie wykazał makroskopowych zmian patologicznych. W badaniach mikroskopowych skrawków z płuc, śledziony i nerek zwierząt, którym podano oba badane preparaty oraz z wątroby zwierząt, które otrzymały ftalan dwu-2-etyloheksylu, nie stwierdzono żadnych zmian w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. Natomiast w wątrobie zwierząt, którym wprowadzono ftalan dwu-



Ryc. 1. Wygląd szczura, któremu wprowadzono ftalan dwu-2-etyloheksylu. Obok szczur kontrolny.



Ryc. 2. Preparat mikroskopowy wątroby szczura, któremu wprowadzono ftalan dwubutylu. W części środkowej dość rozległe ognisko martwicy mięszu wątroby w okresie wczesnej organizacji. Na obwodzie zachowany mięsz wątroby. Powiększenie około 125 X.

butylu, znaleziono zmiany o charakterze wstecznym, jak np. przyćmienie mięszkowe, zwyrodnienie wodniczkowe i w pojedynczych przypadkach prawdopodobne zwyrodnienie tłuszczowe. Stwierdzono również jednolite i dość intensywne wybarwienie się cytoplazmy w warunkach natychmiastowego utrwalania wycinków po zabiciu zwierząt, co może wskazywać na mniejszą zawartość glikogenu w komórkach wątrobowych. W nie-

których przypadkach, obok wymienionych zmian, stwierdzono pewne pobudzenie układu siateczkowo-śródbłonkowego (obrznienie komórek Browicz-Kupffera i ich zwiększona liczba). Poza tym, znaleziono ogniskową martwicę mięszu wątroby. Ogniska martwicy umiejscowione były przeważnie w części obwodowej zrazików, a więc w sąsiedztwie rozgałęzień żyły wrotnej (ryc. 2). Rozległość i liczebność ognisk martwicy wahała się w dość szerokich granicach. Największe i najliczniejsze ogniska martwicy znaleziono w wątrobie zwierząt, które padły w pierwszych

Tabela II

Zestawienie stwierdzonych mikroskopowo zmian w wątrobie szczurów po doustnym wprowadzeniu ftalanu dwubutyłu oraz ftalanu dwu-2-etyloheksylu

Rodzaj zmian w wątrobie	Preparat i ilość zwierząt	Kon- trola	Ftalan dwu-2-etylo- heksylu	Ftalan dwubutyłu	
		10	10	10	12
		Zwierzęta zabite po 14 dniowym okresie obserwacji			Zwierzęta padłe podczas obserwacji
Zwyrodnienie wątroby (<i>Hepatositis</i>)		1	0	6	5
Mięszkowe zapalenie wątroby (<i>Hepatitis parenchymatosa</i>)		0	0	1	2
Martwica ogniskowa (<i>Necrosis focalis</i>)		1	2	1	5
Razem ze zmianami		2	2	8	12
Bez zmian		8	8	2	0

dniach obserwacji (dawki wyższe). We wszystkich przypadkach martwicy istniał odczyn naprawczy, przy czym u zwierząt, które otrzymały wyższe dawki ftalanu dwubutyłu, odczyn ten był bardzo wczesny (pojedyncze leukocyty i pobudzenie komórek siateczki). U zwierząt, które przeżyły okres 14-dniowej obserwacji i dopiero następnie zostały zabite, odczyn był bardziej zaawansowany (obecność fibroblastów). Tabela II przedstawia zestawienie stwierdzonych zmian u zwierząt badanych i kontrolnych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki dotychczasowych badań nad toksycznością ostrą ftalanu dwubutyłu oraz ftalanu dwu-2-etyloheksylu przedstawione są w tabeli III.

Na podstawie tych badań oraz badań nad toksycznością przewlekłą, ftalan dwu-2-etyloheksylu został dozwolony do stosowania w wyrobach z tworzyw sztucznych, używanych do opakowywania produktów spożywczych, pod warunkiem jednak, że mogą to być jedynie produkty nietłuszczowe (3, 4). Co do ftalanu dwubutyłu, którego toksyczność jest również względnie niska, nie zdecydowano dotychczas, czy może on być stosowany do powyższego celu. Bornmann wraz z współpracownikami (5), w badaniach trwających jeden rok, podawał szczurom dwa razy tygodniowo w diecie dawki 0,5 i 1,0 ml/kg ftalanu dwu-

T a b e l a III
Toksyeczność ostra ftalanu dwubutyłu oraz ftalanu dwu-2-etyloheksylu
(wg dostępnego piśmiennictwa i wyników własnych)

Zwierzęta			Waga g	Okres obserwa- cji (dni)	Droga podawa- nia	Toksyeczność	Piśmiennictwo
Gatunek	Płeć	Szczep					
Ftalan dwu-2-etyloheksylu							
Mysz	—	—	18—22	24 godz.	śródotrz.	LD ₅₀ —5,5 ml/kg	Hodge i in. (2)
Mysz	Samice	Albino	18—27	7	śródotrz.	LD ₅₀ —3,96 ml/kg	Karel i in. (7)
Mysz	—	—	—	7	śródotrz.	przy wprowadzeniu dawek 7,5; 5,5; 3,5; 2,5; 1,5; ml/kg wszystkie zwierzęta padły w czasie 4—6 dni	Hedri i in. (1)
Szczur	—	—	120—180	7	doustnie	LD ₅₀ —12,8 ml/kg	Bornman i in. (5)
Szczur	Samce	Sprague-Dawley	60—75	7	doustnie	dawka tolerowana — 5 ml dawka śmiertelna — 15 ml	Smith (6)
Szczur	Samce	—	60—75	24 godz.	domieśn.	dawka tolerowana — 4 g/kg dawka śmiertelna — 16 g/kg	
					doustnie	dawka tolerowana — 8 g/kg	
					śródotrz.	LD ₅₀ —13,8 ml/kg	
				7	doustnie	LD ₅₀ —8,3 ml/kg	wyniki własne
					doustnie	LD ₅₀ —11,9 ml/kg	
					śródotrz.	LD ₅₀ —6,8 ml/kg	
Ftalan dwu 2 etyloheksylu							
Mysz	—	Albino	19—20	—	śródotrz.	dawka 128 g/kg = 50% śmiertelności zwierząt	Hodge (8)
Mysz	—	Albino	19—20	2	śródotrz.	przy dawce 100 ml/kg żadne ze zwierząt nie padło	Hodge (8)
Szczur	Samce	Wistar	136—214	—	doustnie	przy dawce 34 g/kg żadne ze zwierząt nie padło	Hodge (8)
Szczur	Samce	Wistar	163	2	doustnie	dawka tolerowana 61 ml/kg	Hodge (8)
Szczur	Samce	Wistar	90—120	14	doustnie	LD ₅₀ —30,6 g/kg	Shaffer i in. (9)
Szczur	Samce	Wistar	—	—	śródotrz.	LD ₅₀ —30,7 g/kg	Shaffer i in. (9)
Szczur	—	—	281—361	2	śródotrz.	przy dawce 71 ml/kg żadne ze zwierząt nie padło	Hodge (8)
Szczur	—	—	149—198	—	śródotrz.	przy dawce 24 g/kg żadne ze zwierząt nie padło	Hodge (8)
Szczur	Samce	—	60—75	24 godz.	doustnie	LD ₅₀ —45,1 ml/kg	Hodge (8)
					doustnie	LD ₅₀ —50,5 ml/kg	wyniki własne
					doustnie	LD ₅₀ —33,7 ml/kg	
					doustnie	LD ₅₀ —37,3 ml/kg	
					doustnie	LD ₅₀ —33,9 g/kg	
Królik	Samce	Albino	2500—3500	14	śródotrz.	dawka tolerowana = 31 ml/kg	Shaffer i in. (9)
Królik	Samce	—	3200—4000	21	doustnie	przy podaniu 2 g/kg dziennie brak objawów zatrucia	Hodge (8)
Pies	Samce	—	8200—10600	3	doustnie	przy podaniu jednorazowej dawki 5 g brak objawów. Po jednorazowej dawce 10 g łagodny nieżyt	Shaffer i in. (9)
Człowiek	—	—	—	—	doustnie		

butylu w rozcieńczeniu z oliwą w stosunku 1:1. Jakkolwiek ciężar zwierząt, ich zachowanie się, obraz morfologiczny ich krwi oraz wyniki badań histopatologicznych były takie same dla zwierząt badanych, jak i kontrolnych, autor ten stwierdził u trzech szczurów (na ogólną liczbę około 70 zwierząt) rozwinięcie się nowotworów typu mięsaka (Sarcoma). Wyniki własne, uzyskane w badaniu omawianych zmiękczaczy krajowej produkcji, wykazały również ich niską toksyczność ostrą, zgodną z danymi z piśmiennictwa. Obliczone wartości LD_{50} po 24 godzinach oraz 7 dniach wskazują na konieczność stosowania dłuższego okresu obserwacji w powyższych badaniach. Jednakże ftalan dwubutylu przy śródtrzewnym wprowadzeniu wykazał wyższą toksyczność niż przy podaniu doustnym. Nie jest to zgodne z wynikami Smitha (6), który stwierdził, że zmiękczac ten przy parenteralnym wprowadzeniu nie jest bardziej toksyczny. Stwierdzone w badaniach mikroskopowych uszkodzenia wątroby u zwierząt, które otrzymały ftalan dwubutylu, potwierdzają wyniki uzyskane przez Hedriego (1) i Bornmanna ze współpracownikami (5), po jednorazowym wprowadzeniu tego preparatu myszom i szczurom. Ten ostatni autor jednak, w badaniach toksyczności przewlekłej ftalanu dwubutylu na szczurach, nie stwierdził żadnych zmian patologicznych w narządach zwierząt badanych w porównaniu z kontrolnymi, z wyjątkiem wspomnianych już trzech przypadków rozwinięcia się nowotworów.

WNIOSKI

1. Z obu zbadanych zmiękczaczy produkcji krajowej, ftalan dwubutylu jest bardziej toksyczny niż ftalan dwu-2-etyloheksylu (tab. III).

2. Jakkolwiek toksyczność ftalanu dwubutylu jest niska, jednak stwierdzone w badaniach własnych wywoływanie wstecznych zmian wątroby oraz niedostatecznie potwierdzone w obcych badaniach jego właściwości rakotwórcze, nie pozwalają obecnie na wydanie opinii upoważniającej do stosowania tego zmiękczacza przy produkcji opakowań z tworzyw sztucznych dla środków żywnościowych.

Przedstawione w niniejszej pracy badania histopatologiczne wykonane zostały przez doc. dr med. Z. Ruszczewskiego, za co w tym miejscu składamy mu serdeczne podziękowanie.

С. Хомровски, М. Никоноров

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ДИБУТИЛФТАЛАТА И ДИ-2-ЭТИЛГЕКСИЛФТАЛАТА МЕСТНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Содержание

Исследования острой токсичности проводились на белых крысах 5—6 недельного возраста и 60—75 гр веса. Величины LD_{50} (вычисленные по методу Кербера) следующие:

дibuтилфталат — введение пероральным путем 11,9 мл/кг,

введение внутрибрюшинным путем 6,8 мл/кг,

ди-2-этилгексилфталат введение пероральным путем 33,7 мл/кг,
введение внутривентральным путем 37,3 мл/кг.

Морфологическая картина крови исследуемых животных не представляла различий по сравнению с контрольными животными. Микроскопические исследования констатировали повреждения печени у животных, получивших дибутилфталат. Хотя токсичность дибутилфталата низка, однако, констатированный собственными опытами, вызов регрессивных изменений печени, а также хотя в недостаточной степени подтвержденные исследованиями, его канцерогенные свойства не позволяют в настоящее время выразить мнения, позволяющего применять этот пластификатор при производстве тар из пластмасс для продовольственных средств.

S. Homrowski, M. Nikonorow

ACUTE TOXICITY OF DIBUTYL-PHTHALATE AND DI-2-ETHYL-HEXYL PHTHALATE OF POLISH MAKE

Summary

Investigations of acute toxicity were carried out on white rats 5—6 weeks old, weighing 60 — 75 g. The values of LD₅₀ (calculated by Kärber's method) are the following:

dibutyl phthalate — oral administration — 11.9 ml/kg,

intra peritoneal administration — 6.8 ml/kg,

di-2-ethyl-hexyl phthalate — oral administration — 33.7 ml/kg,

intra peritoneal administration — 37.3 ml/kg.

The morphologic picture of blood in the examined animals did not differ in comparison with the control animals. In the microscopic examination the lesion of liver was found in animals which received di-butyl phthalate. Although toxicity of dibutyl phthalate is low, the finding (in the authors' investigations) of degeneration changes in the liver and insufficiently confirmed data in the studies of other authors concerning carcinogenous properties of the said compound do not allow at the present moment to authorize the employing of this plasticizer in the manufacture of plastic wrappers for foodstuffs.

PIŚMIENNICTWO

1. Hedri E., Mérei Gy., Drobni S., Zolnay L.: Acta Morphologica Acad. Sc. Hung., 7, 2, 119, 1956. — 2. Hodge H. C., Goldstein M. R., Wrightington M.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 49, 471, 1942. — 3. Lehman A. J.: Quart. Bull. Assn. Food a. Drug Officials of the U.S., 15, 3, 82, 1951. — 4. Lehman A. J., Patterson W. J.: Mod. Packaging, 28, 115, 1955. — 5. Bornmann G., Loeser A., Mikulicz K., Ritter K.: Ztschr. f. Lebensmittel-Untersuchung u.-Forschung, 103, 413, 1956. — 6. Smith C. C.: Arch. of Ind. Hyg. a. Occup. Med., 7, 310, 1953. — 7. Karel L., Landing B. H., Harvey T. S.: J. Pharmacol Exper. Therapeut., 90, 338, 1947. — 8. Hodge H. C.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 53, 20, 1943 wg Harris R. S. i in.: Arch. of Ind. Health, 13, 259, 1956. — 9. Shaffer C. B., Carpenter C. P., Smyth H. F. Jr.: J. Ind. Hyg. a. Toxicol., 27, 130, 1945 wg Harris R. S. i in.: Arch. of Ind. Health, 13, 259, 1956.

Otrzymano: dnia 23.XI.1958 r.