



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Farorna med ftalater och hur de används i dagens Sverige

Max Persson

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2013  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

Ftalater är organiska ämnen som används som mjukgörare i majoriteten av de plaster man stöter på i vardagen. De binder inte in i de polymerkedjor som utgör plasten utan är så kallade externa mjukgörare. Det gör att de lätt migrerar från plasten då de endast sitter fast med hjälp av intermolekylära krafter. På grund av detta är vi i stor grad utsatta för dessa ämnen, och man har sedan 1980-talet forskat på deras skadlighet. En ftalat består av en aromatisk ring med två, ofta identiska, variabla grupper. Det finns många olika ftalater, uppdelade i högmolekylära och lågmolekylära beroende på längden på deras variabla grupper. De högmolekylära har mycket blandade egenskaper, till skillnad från de lågmolekyläras egenskaper som i hög grad bestäms av en aromatisk ring och två esterbindningar. Den mest använda ftalaten heter Bis(2-ethylhexyl)ftalat (DEHP), och är en högmolekylär ftalat som tillsammans med sin metabolit monoethylhexylftalat (MEHP) är den mest undersökta av de ftalater som används inom industrin. De exponeringsvägar för ftalater som finns i vardagen för dem som bor i industriländer är många. Exempel på dessa är leksaker, de födoämnen man har haft i olika plastbehållare, vatten som har runnit i ledningar tillverkade av PVC, luften och damm då ftalater lätt lossnar från plast. Det är främst vi människor, och i viss mån de djur som lever nära in på oss, som är i direktkontakt med plaster och då är utsatta för ftalater, då ftalater i naturen snabbt bryts ner av bland annat solljus. Vår utsatthet för ftalater kan vara kopplad till ett flertal sjukdomar och problem. Majoriteten av dessa berör det manliga reproduktionssystemet, men även cancer och tidigare pubertet hos flickor har kunnat kopplas till exponeringen. Studier har visat att olika ftalater kan påverka nivåerna av follikelstimulerande hormon och inhibin b, få könscellerna att lossna snabbare från övrig vävnad i testikeln *in vitro* och högre halter av ftalater i den gravida moderns kropp kan kopplas till påverkan på avståndet mellan scrotum och anus hos den manliga avkomman. Ett samband finns mellan det sistnämnda och penisstorlek, storlek på scrotum och hur väl testiklarna har vandrat ner i scrotum hos den juvenila gossen. Andra artiklar rapporterar även annan inverkan på kroppen; en studie tyder på att ftalater kan vara kopplade till bröstcancer. Det finns också studier som visar på att samma koppling även kan finnas till andra typer av cancer. De förbud som finns idag mot att använda ftalater sträcker sig endast till vissa produkter, inom till exempel EU är förbjuden dessa: leksaker riktade till barn under tre år samt all kosmetika. Dessa förbud motsvarar inte hotbilden helt och hållet, utan baseras endast på de utvecklingsstörande effekter ftalater kan ha. I Sverige har dock miljödepartementet gått ut med att de ska sammanställa hotbilden och arbeta för att företag ska byta ut ftalater mot andra mjukgörare i sina plaster, så det är möjligt att ny lagstiftning är på ingående i Sverige.

## Inledning

Ftalater är organiska ämnen vars gemensamma nämnare är att de består av en aromatisk ring, även kallad bensenring, med två variabla grupper bundna till två intilliggande kolatomer via varsin esterbindning. Många av dessa ämnen används som mjukgörare i olika plaster, till exempel vanliga pantflaskor av polyetentereftalat (förkortat PET). Som mjukgörare har de använts länge inom plastindustrin (Immergut & Mark 1965), och idag finns det ftalater överallt omkring oss. Även om vissa av dem numera är förbjudna att tillsätta i vissa produkter, kvarstår de ftalater vars skadlighet inte är helt bevisad samt de man finner i produkter som inte täcks av dessa förbud, då ftalaterna löses ut från de produkter de finns i är vi direkt utsatta för dem från många håll. Anledningen till att de löses ut ur sina plaster är att de inte är kovalent bundna till polymerkedjorna i plasterna där ftalaterna verkar som mjukgörare. De har också släppts ut direkt i naturen som beståndsdelar av insektsgifter, men idag används inte ftalaterna längre i de produkterna (Ware & Whitacre 2004).

De senaste tre decennierna har ett antal studier publicerats som pekar på att det kan finnas faror med ftalater. Vi är utsatta för dessa genom att de läcker från plasterna, genom att vi får i oss dem från maten och genom damm från inandningsluften vilket Rakkestad *et al.* (2007) visade med en studie utförd i Norge. Det finns studier som tyder på att de läckande ftalaterna kan ha negativa effekter på de organismer som utsätts för dem. Dessa studier är i huvudsak utförda på vertebrater, ofta menade som modellorganismer för oss själva. Många av dessa studier tyder på att ftalater har hormonstörande effekter i kroppen, och vissa påvisar att de också kan ha cancerogena effekter (till exempel studierna Kavlock *et al.* 2002, López-Carrillo *et al.* 2010, Duty *et al.* 2005).

Syftet med detta arbete är att redogöra för vad ftalater är, vad man använder dem till och vad deras funktion är inom sitt användningsområde. Jag ska även lista olika sätt man kan exponeras för dem och vilka effekter ftalaterna kan ha på våra kroppar. Slutligen ska jag ta upp det regelverk som omfattar användningen av ftalater, samt diskutera problematiken kring dagens riskbedömningar och regler

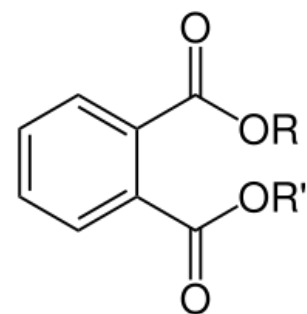
## Vad är ftalater?

En ftalat är en ester av ftalsyra, där väteatomerna i de två karboxylsyregrupperna har bytts ut mot varsin variabel grupp (figur 1). Ftalsyra fick sitt namn av att man från början trodde att den var en oxidationsprodukt av naftalentetraklorid, och ftalater fick i tur sitt namn av ftalsyra.

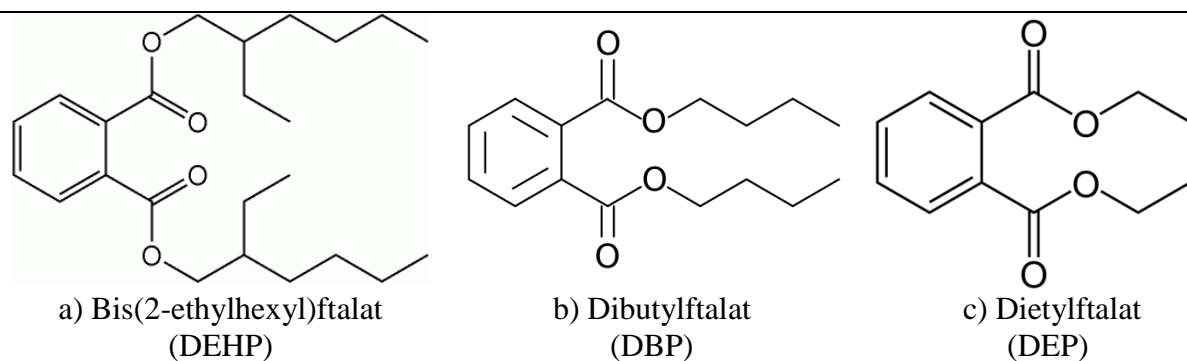
### Ftalaters struktur

I figur 1 kan vi se ftalaters grundstruktur som innehåller två funktionella grupper; dessa grupper består nästan uteslutande av stamkolledjor med varierande längd. Det finns i teorin oändligt många olika ftalater som kan bildas med denna definition, men de flesta som finns har liknande egenskaper. I majoriteten av de ftalater man använder i plaster är de båda variabla armarna identiska och mer än sju kolatomer långa. Vilken ftalat som används i vilken typ av plast varierar, i till exempelvis polyvinylklorid (PVC) är ftalaternas effektivitet som mjukgörare högst vid sju kol och börjar därefter sjunka. (Immergut & Mark 1965).

Utrustade med sin aromatiska ring får ftalaterna de egenskaper som medföljer, som till exempel en hög absorptions. Den aromatiska ringen och esterbindningarna kan även verka för att stabilisera eventuella bindningar, och esterbindningarna kan till exempel bidra med interaktioner till andra molekyler via sina dubbelbundna syreatomer. Den individuella ftalaternas egenskaper bestäms i hög grad av dess variabla armar, vars längd är en faktor som bestämmer hur lätt ftalaten interagerar med närliggande molekyler (Immergut & Mark 1965). De ftalater med funktionella grupper vars stamkolledjor är längre än sju kolatomer räknas till högmolekylära ftalater och utgör ungefär 85 % av de ftalater som används i Europa. De med funktionella grupper vars stamkolledjor är tre till sex kolatomer långa räknas som lågmolekylära ftalater (ECPI 2013). Denna uppdelning har man för att stamkolledjans längd i stor grad bestämmer ftalaternas effektivitet som mjukgörare (Immergut & Mark 1965). Hur de olika ftalaterna reagerar med olika ämnen bestäms i första hand av vad som ingår i de variabla grupperna, bland annat huruvida grupperna är hydrofila eller hydrofoba.



Figur 1: Urtypen för ftalater: en aromatisk ring med två esterbundna, variabla, grupper. I ftalsyra är de två variabla (R och R') grupperna ett enkelt väte. (bild: Wikipedia commons).



Figur 2: Strukturen för de tre ftalaterna a) DEHP b) DBP och c) DEP (bilder: wikipedia commons)

I detta arbete kommer i huvudsak de ftalater som används i plaster att behandlas, och nedan följer en genomgång av tre av de ftalater som är vanligast förekommande i plaster (figur 2). För varje ämne anges vattenlöslighet, LD50 och huruvida ftalaten är irriterande vid kontakt eller ej. Vattenlöslighet är av intresse då detta ger en uppfattning om hur snabbt ftalaten migrerar från en plast till eventuellt vatten som den är i kontakt med. LD50 är ett mått på giftighet, oftast angivet i mg av ämnet per kg kroppsvikt som krävs för att halva testpopulationen ska avlida. De redovisade uppgifterna är hämtade från de tre ftalaternas datablad vilka är utgivna av Europeiska kemikaliebyrån (EC 2000a, EC 2000b, EC 2000c).

#### *Bis(2-ethylhexyl)ftalat (DEHP)*

Bis(2-ethylhexyl)ftalat, förkortat (DEHP), är en högmolekylär ftalat med långa hydrofoba armar (figur 2a), vilket medför att den inte är speciellt vattenlöslig utan lätt löses ut i fetter. DEHP hydrolyseras till monoethylhexylftalat (MEHP) i kroppen, (Barron *et al.* 1989) vilket kan vara farligt för organismen i fråga (Albro *et al.* 1989), vilket vi återkommer till senare. DEHP är en av de mest använda ftalaterna i industrin, och syntetiseras från ftalsyraanhydrid och 2-etylhexanol. Tillverkningen sker i ett slutet system under en hög temperatur då det är en exoterm reaktion och inandning av produkt och reagenter är skadligt. DEHP har en vattenlöslighet på ungefär 0,007-0,04 mg l<sup>-1</sup> vid neutralt pH och 20°C, och saknar oxiderande egenskaper. För råttor har man uppmätt ett oralt akut LD50 på ungefär 30000 mg (kg kroppsvikt)<sup>-1</sup>. DEHP uppges inte vara irriterande vid hudkontakt eller ögonkontakt (EC 2000a).

#### *Dibutylftalat (DBP)*

Dibutylftalat, förkortat (DBP), är en enklare, lågmolekylär ftalat där de två variabla grupperna endast består av två kolvätekedjor av 4 kolatomer (figur 2b). Detta gör att molekylen inte har lika kraftiga interaktioner med andra organiska ämnen via armarna/kolvätekedjordna som DEHP har. Istället blir den aromatiska ringen viktigare för interaktionerna med andra molekyler. DBP:s vattenlöslighet är ungefär 10 mg l<sup>-1</sup> vid neutralt pH och 20 °C, och dess oxiderande egenskaper har man inte undersökt. DBP:s orala akuta LD50 är lägre än för DEHP och är uppmätt till mellan 3000 och 8000 mg (kg kroppsvikt)<sup>-1</sup> för råttor. Precis som DEHP är den ej irriterande varken vid hud- eller ögonkontakt (EC 2000b).

#### *Dietylftalat (DEP)*

Av dessa tre ftalater är dietylftalat, förkortat (DEP), den minsta. DEP är för liten för att kategoriskt räknas som en lågmolekylär ftalat (figur 2c). I denna molekyl är det den aromatiska ringen och esterbindningarna som dominerar hur molekylen interagerar med

omgivningen. Den saknar de långa hydrofobiska armarar som många andra ftalater har, vilket ger den en relativt hög löslighet i vatten (EC 2000c), närmare bestämt  $1000 \text{ mg l}^{-1}$ . Precis som hos DBP har dess oxiderande egenskaper ej undersökts. Akuta orala LD50 har uppmätts till ungefär  $9000 \text{ mg (kg kroppsvikt)}^{-1}$  för råttor. DEP kan vara något irriterande vid hud och ögonkontakt (EC 2000c).

### **Ftalater i plaster**

Ftalater kan man finna i många ämnen och varor som finns överallt omkring oss, inte bara i plaster. Exempel på detta är tapeter, spackel och andra byggnadsmaterial (Kavlock *et al.* 2002). I första hand är det dock i olika plaster man finner dem. Årsproduktionen av ftalater var stigande år 1999 och började närma sig 260 miljoner pund (viktenhet) per år, vilket motsvarar ungefär 112 000 ton i svenska mått (Kavlock *et al.* 2002). Listan på de plastprodukter som dessa ftalater används i är lång. På den finns bland annat matförpackningar (Aurela *et al.* 1999), sjukhusutrustning (Morton *et al.* 2013) och leksaker (Marin *et al.* 1997). En följd av att man har ftalater i många plaster och produkter är att DEHP är en vanligt förekommande föroreningsfaktor i laboratoriearbete, något som är extra viktigt att ha i åtanke i alla experiment där man ska mäta ftalater (Kavlock *et al.* 2002). Ftalater kan även komma att störa andra mätningar, delvis på grund av sin höga absorbans. Detta problem kom man underfund med på slutet av 1980-talet och sen dess har man anpassat många av de känsligare mätmetoderna för att kompensera för dessa störningar (Kavlock *et al.* 2002).

#### *Varför tillsätter man ftalater i plaster?*

Ftalater agerar som externa mjukgörare i plaster (Immergut & Mark 1965). Detta innebär att de sätter sig mellan polymerkedjorna och försvagar van der Waals-bindningarna mellan dem, vilket gör plasten mjukare. Namnet externa mjukgörare kommer från att de inte binder in kovalent i polymerkedjorna som de interna gör (Immergut & Mark 1965). Anledningen till att man använder ftalater som mjukgörare är för att de är lätta att tillverka och tillsätta i plaster. Då externa mjukgörare ej binder in kovalent i plasten behöver man ”endast” blanda i dem i plasten, och man kan då lätt styra hårdheten på plasten genom att tillsätta mer eller mindre ftalater. Med interna mjukgörare är det lite mer komplicerat; dessa måste tillsättas under själva polymerisationen för att mjukgöraren ska binda in i polymerkedjorna korrekt (Immergut & Mark 1965). Denna process kan också vara mer begränsad, ofta är externa mjukgörare mer flexibla att använda och kan tillsättas efter polymerisationen (Immergut & Mark 1965).

#### *I vilka plaster kan man finna ftalater?*

Man kan hitta ftalater i många plaster (tabell 1). En av de mest undersökta plasterna innehållandes ftalater är PVC, i vilken man ofta har tillsatt DEHP eller andra, ofta högmolekylära, ftalater som mjukgörare (Kavlock *et al.* 2002, NTP-CERHR 2003, Stales 1997). PVC används till väldigt många produkter, några exempel är bildelar, regnkläder och vattenledningar. Det är också en lättåtervunnen plast, och många produkter kan tillverkas från den återvunna PVC:n, bland annat trafikkoner och vattenslangar (Alpdogan 2001). Ett annat exempel på en polymer innehållandes mjukgörande ftalater är Eudragit® (registrerat varumärke för Rohm Pharmaceuticals, Darmstadt, Tyskland). Eudragit® är en metakrylsyresampolymer som används som täcks substans för piller som ska brytas ner av det höga pH-värdet i tarmen (Chourasia & Jain 2003). Till denna plast kan till exempel DBP eller DEP tillsättas beroende på hur lätt man vill att det ska lösas upp. Även täcks substanser från andra företag innehåller ofta olika ftalater (Schettler 2006). Polyetentereftalat, förkortat PET, är en vanlig plast som används till mycket. Det klassiska exemplet på en produkt av PET är de flaskor som man köper läsk i. Epoxi är en hårdplast som används till mycket, bland annat

gjutharts, olika ytbeläggningar, kretskort, lacker, isolering av elkomponenter, färger med mera. Till dessa tillsätts ofta DBP som mjukgörare (Staples *et al.* 1997). DBP kan man även finna i celluloesterbaserade plaster, vilka även kan innehålla DEP och dimetylftalat (DMP) (Staples *et al.* 1997).

Tabell 1: Olika plaster och de ftalater som tillsätts vid tillverkning av dem.

Typ av plast	Potentiellt tillsatta ftalater.
PVC	DEHP, DINP, DIDP
Eudragit®	DBP, DEP
Dip mold	Di- <i>n</i> -hexylftalat (DnHP) <sup>a</sup>
PET	DBP, DEHP, DMP
Epoxihårdplaster	DBP
Celluloesterplaster	DBP, DEP, DMP

a: Heudorf *et al.* 2007

## Mänsklig exponering för ftalater

Ftalater är inte de perfekta mjukgörarna. Då de endast binder till polymererna med intermolekulära krafter till polymererna istället för kovalenta bindningar är det lätt att de släpper sina bindningar och löses ut i omgivningen. Läckage av ftalater leder till att plasterna med tiden tappar sin mjukhet och i vissa fall kan de falla isär då de blivit porösa (figur 3). Det faktum att ftalater löses ut leder naturligtvis till att vi löper risk att exponeras; dels genom direktkontakt mellan plast eller plastpartiklar och olika slemhinnor, dels genom att på olika sätt ta upp ämnen som har varit i direktkontakt med plaster innehållandes ftalater, till exempel genom förtäring eller inandning.

I dagsläget arbetar många med att bestämma hur stor exponering av ftalater som medför risker för skada, både kroniskt och akut (till exempel; EFSA 2005, NTP-CERHR 2003, Cirillo *et al.* 2013).



Figur 3: Gammal leksaksspade som har börjat falla isär på grund av förlust av mjukgörare i plasten. (egen bild)

Tolerable daily intake (TDI) är ett mått på hur mycket av ett visst ämne man kan ta upp per dag under en längre tid utan negativa effekter, måttet är användbart i olika slags riskbedömningar för kronisk exponering. Som ett exempel är TDI för DEHP satt till 0,05 mg kg<sup>-1</sup> för effekterna på reproduktion, utveckling och eventuella effekter på levern. Värdet på 0,05 mg kg<sup>-1</sup> (EFSA 2005) för levereffekter kommer från Scientific Committee for Food (SCF) och blev ifrågasatt av European Food Safety Authority (EFSA) som menade att hormonstörande effekter skulle kunna vara påtagliga vid lägre nivåer. I sin riskbedömning kom EFSA fram till att No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), den högsta exponeringen där inga negativa effekter har kunnat uppmätas, var på 5 mg kg<sup>-1</sup>; Detta

baserades på studier på DEHP:s inverkan på testiklar. Från detta värde kom de fram till samma TDI som för effekter på lever,  $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ , då de använde sig av en osäkerhetsfaktor på 100 gånger (EFSA 2005). Detta motsvarar hos en individ på 70 kg ett upptag på 3,5 mg per dygn.

### **Exponering från plaster**

I de plastförpackningar i vilka vi förvarar vår mat finns det ofta tillsatta ftalater (Cirillo *et al* 2013). Ett vanligt exempel på detta är de PET-flaskor som många av de drycker som finns på marknaden säljs i. I dessa kan man finna många olika ftalater, bland andra de tre ftalaterna DBP, DEHP och DEP (Bôsnir *et al.* 2007). I en undersökning utförd i Kroatien av Bôsnir *et al.* (2007); testades 45 olika drycker som marknadsförs i petflaskor. Dessa delades in i fem kategorier, i fyra av dessa var läskedrycker uppdelade efter sina konserveringsmedel, den femte kategorin var mineralvatten utan konserveringsmedel. Inom alla kategorier av läskedrycker var pH-värdena för de olika dryckerna snarlika. Man fann att endast i kategorin med mineralvatten utan konserveringsmedel fanns det flaskor utan mätbara nivåer av ftalater. I läskedryckerna fann man att i samtliga läckte ftalater ut i vätskan i varierande mängder. Ingen av de sex ftalater man undersökte diffunderade ut i samtliga flaskor, men i alla läskkategorier fann man spår av DBP, DEHP och DMP. Av dessa fann man högst halter av DMP, signifikant högre än för övriga ftalater.

Den läskkategori där flest typer av ftalater hade migrerat var den som hade kaliumsorbat som konserveringsmedel ( $\text{pH } 2,88 \pm 0,32$  (standardavvikelse)). Det var endast i denna kategori som man fann att butylbensylftalat (BBP) läckt ut i läsk, dock utgjorde BBP endast 0,7 % av den totala massan ftalater som migrerat till läsk. Det var också i denna kategori som man fann de högsta halterna av ftalater, i de åtta proverna fann man i genomsnitt  $819,40 \mu\text{g}$  ftalater per liter läsk, av dessa var  $759,8 \mu\text{g l}^{-1}$  (92,3 %) DMP. Det får jämföras med genomsnittvärden för totalhalten ftalater i övriga kategorier som beräknades till  $91,67 \mu\text{g l}^{-1}$  (fosforsyra),  $116,93 \mu\text{g l}^{-1}$  (natriumbenzoat),  $542,63$  (natriumbenzoat och kaliumsorbat) och  $20,22$  (mineralvatten utan konserveringsmedel) för total halt ftalater i vätskan (Bôsnir *et al.* 2007). Denna undersökning visar att man kan finna ftalater i läsk, men att nivåerna inte är höga. Den högsta genomsnittliga koncentrationen av DEHP låg på  $36,60 \mu\text{g l}^{-1}$  och uppmättes i de läsk som hade kaliumsorbat som konserveringsmedel. Relaterat det till det tidigare nämnda TDI för DEHP, måste en individ på 70 kg dricka 95,6 liter om dagen för att få i sig de 3,5 mg som gränsvärdet har satts till. Om en sådan individ dricker en halv liter läsk med kaliumsorbat som konserveringsmedel, får denna i sig 0.52% av TDI via läsk.

Cirillo *et al.* (2013) har publicerat en artikel där de har påvisat att även färdigmatförpackningar av PET läcker ftalater till varan inuti, och att läckaget är kraftigt beroende av temperatur. Ftalaterna som mättes var DEHP och DBP; under en tvåtimmarsperiod hade nivåerna i maten i genomsnitt ökat med 230% för DBP och med 208% för DEHP. För DEHP var den genomsnittliga koncentrationen  $0,144 \pm 0,092$  (standardavvikelse)  $\text{mg kg}^{-1}$  efter två timmar. Om vi relaterar det till TDI och utgår från att en individ på 70 kg ätit 0,75 kg av sådan mat under en dag har de fått i sig 30,8 % av TDI. De tog även prover från förpackningar av aluminium innehållande liknande varor och fann att de inte läckte ftalater till maten (Cirillo *et al.* 2013)

Det har tidigare i denna uppsats nämnts att tabletter och kapslar för mediciner kan innehålla ftalater. Faktum är att det inte är den enda exponeringsrisken som man utsätts för när man söker vård på de flesta sjukhus idag. Majoriteten av den medicinska utrustning man stöter på där är tillverkad av PVC, från vilken till exempel DEHP kan migrera. En nyligen publicerad artikel av Morton *et al.* (2013) visar att DEHP diffunderar ut från den plast som

endotrachealtuber består av. Dessa mjuka slangar används inom sjukvården för att skapa en fri luftväg vid behov, genom att den förs ner i trachea oralt eller nasalt. I undersökningen testades fem olika endotrachealtuber genom att varje rör sänktes ner i ultrarent vatten, varefter vattenprover togs för att mäta halten av DEHP. Proverna togs direkt efter nedsänkningen, efter 90 minuter och efter 6916 minuter (4,8 dygn; tiden för den genomsnittliga intensivvårdsvistelsen). Man fann att halterna av DEHP i vattnet steg över tiden, och man drog slutsatsen att ftalaten läckte från plasten. Den högsta uppmätta genomsnittliga hastigheten uppmättes hos de förstärkta endotrachealtuberna, vilken låg på ca  $0.03 \text{ mg l}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ , vilket motsvarar 8,6 % av TDI för en person på 70 kg om man utgår från att en liter ultrarent vatten motsvarar ett kilogram kroppsmassa och att de tar upp DEHP i samma takt. Man ska dock ha i åtanke att detta är en grov uppskattning och att man troligtvis inte tar upp det i lika stora mängder. Detta var endast en exponeringsväg vid akutvård och listan med medicinsk utrustning som kan innehålla ftalater är lång; på den kan man finna intravenös utrustning, blodpåsar, rör som används till sondmatning, med mera. Som sagt är även medicineringen en exponeringsrisk.

Idag är det inom EU förbjudet att till barn under tre år marknadsföra leksaker som innehåller ftalater (EG 2005, EC 2004). Kvarstår gör dock ftalater i äldre leksaker för små barn och i leksaker till äldre barn, och samma exponeringsrisker som finns för de vuxna gäller i många fall även för de minsta barnen.

### Övriga exponeringsrisker

Trots att vi länge har använt ftalater är vår miljö inte bemängd med dem. Ftalater har i genomsnitt en halveringstid på ett till två dygn i luft på grund av nedbrytning genom direktkontakt med solljus (Staples *et al.* 1997). I vatten har de dock en något längre halveringstid, mellan 4 månader och 100 år (Wolfe *et al.* 1980). Ftalaters nedbrytningshastigheter kan variera kraftigt beroende på främst vilken ftalat det är, men även med klimat och årstid. Därför är halterna av ftalater i vår miljö inte höga, men ftalaterna finns där. I kroppen bryts ftalater ner via metabolismen, till exempel metaboliseras DEHP till MEHP och DEP bryts ner till MEP. En studie utförd på *Oncorhynchus mykiss* (tidigare *Salmo gairdneri*), regnbågsöring, visade att DEHP bröts ner snabbt i kroppen. Ingen exakt halveringstid kunde bestämmas, men man kunde se att en intravaskulär dos på  $500 \mu\text{g}$  hade reducerats till mellan en tredjedel och en tiondel under loppet av tio timmar (Barron *et al.* 1989).

De vanligaste exponeringsvägarna för ftalater är via plasten till vilken de tillsätts som mjukgörare, men även om de inte ansamlas i miljön kan vi utsättas för dem via mer oväntade vägar, som till exempel vår inandningsluft. Ftalater bryts som sagt ner snabbt i luften och hinner inte ackumuleras och få en mer jämn fördelning i vår närmiljö, utan nivåerna kan variera kraftigt från rum till rum. En norsk studie (Rakkestad *et al.* 2007) mätte ftalathalterna i olika rum på Oslos universitet och andra platser runt om i Oslo. Man fann att rummen med högst halter hade mer än 10 gånger högre koncentration av ftalater i luften än de med lägst halter. De platser som hade högst koncentration av ftalater i luften var en av datorsalarna på universitetet, ett barnrum, två grundskolor och ett dagis; platser där man kan förvänta sig både mycket plaster innehållandes ftalater och de höga halter av ftalater som följer. I datorsalen var de höga nivåerna troligen kopplade till att kretskort är tillverkade av epoxihärdplast.

En italiensk studie utförd på bröstmjölksprov från 32 mödrar gav resultatet att i 27 av dessa fanns det MEHP, metaboliten från DEHP. DEHP fann man inte i något av proverna



(Guerranti *et al.* 2011). Detta tyder på att mödrarna är utsatta för DEHP, men att det metaboliseras till MEHP innan det löses ut i mjölken. I artikeln utgick man från att det värde man fick på halten MEHP var representativt för hur mycket DEHP spädbarnet fick i sig. Man kunde då beräkna att medianupptaget för dessa spädbarn var  $2,4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dag}^{-1}$ , vilket motsvarar ungefär 20,4% av TDI på  $0,05 \text{mg kg}^{-1}$ . Att ftalaten hittas här är logiskt då MEHP är fettlösligt, och gärna koncentreras i fettvävnad och bröstmjölk om möjlighet finns.

## Vilka risker kan exponering för ftalater medföra?

När man har utsatts för ftalater och fått dessa i sig kan de på olika sätt störa kroppens funktioner. Vissa ftalater har hormonstörande och hormonliknande effekter och hos yngre individer kan detta leda till att deras utveckling störs (Kavlock *et al.* 2002).

### Ftalaters cancerogena effekter

Det finns studier som tyder på att vissa ftalater kan vara cancerogena. En studie utförd av López-Carrillo *et al.* (2010) i Mexiko på kvinnor som drabbats av bröstcancer visade att detta kan vara kopplat till ftalater. Studien utfördes på 221 kvinnor som hade bröstcancer men som i övrigt var friska, och ej hade påbörjat cancerbehandling. Man hade även en kontrollgrupp bestående av 221 friska kvinnor. Hos 82 % av alla 442 undersökta kvinnor fann man spår av ftalatmetaboliter i urinproverna. Av de nio ftalatmetaboliterna fann man att det fanns ett positivt samband mellan koncentrationerna av MEP och bröstcancer,  $p = 0,003$ . För de kvinnor som utgjorde kontrollen fann man ett signifikant negativt samband med ftalaterna monobenzylftalat (MBzP),  $p = 0,008$ , och mono-3-karboxypropylftalat (MCP),  $p = 0,007$ .

Hur ftalater orsakar cancer är fortfarande under debatt, men en hypotes är att arylkolvätereceptorn (AhR) är inblandad (Wang *et al.* 2012). AhR är en vanligtvis inaktiv helix-loop-helix transkriptionsfaktor som man finner i cytosolen. Namnet helix-loop-helix syftar på formen hos den del av proteinet som interagerar med DNA-molekylen, vilken består av två  $\alpha$ -helixar sammanbundna av en loop. AhR är en del i den regulatoriska kedjan för plana aromatiska föreningars metabolism i cellen. Den har funktioner kopplade till celledelning och celldifferentiering. Hypotesen lyder att vissa ftalater kommer in i cytosolen och där binder till AhR, vilken aktiveras och transporteras in i kärnan. Där bildar den ett proteinkomplex med Ah receptor nuclear translocator (Arnt), varefter komplexet binder till sin målsekvens på DNA:t och transkription påbörjas. Bland de proteiner som då uttrycks finns cytokrom P450 1b1, vilken har en viktig roll i oxidering av xenobiotika (icke kroppsegna molekyler). Detta kan ofta leda till att reaktiva syreföreningar tillsammans med andra potentiellt cancerogena ämnen bildas, vilka kan reagera med DNA och orsaka mutationer. (Wang *et al.* 2012). I en studie fann man cytokrom P450 1b1 i vävnadsprover från 122 av 127 tumörer. Man fann det i samtliga tumörtyper man undersökt (bröst, tjocktarm, lungor, matstrupe, hud, lymfa, hjärna och testiklar) men inte i kontrollprover från samma vävnader. (Murray *et al.* 1997).

En serie experiment utförda av Krüger *et al.* 2008 undersökte tretton olika ämnen som finns i plaster, av vilka sex var ftalaterna DEHP, di-isonylftalat (DINP), diisodecylftalat (DIDP), di-*n*-octylftalat (DNOP), DBP och benzylbutylftalat (BBP). Denna undersökning kom fram till att av dessa sex ftalater påverkade de fyra ftalaterna DEHP, DIDP, DBP och BBP transkriptionsfaktorn AhR. I dagsläget har man inte helt undersökt och bekräftat vilka individuella ftalater eller kombinationer av ftalater som orsakar detta, men man tror att ftalater har en inverkan.

### **Ftalaters reproduktions- och endokrinstörande aktiviteter**

DEHP, DBP och DMP har alla kraftig antiandrogen aktivitet enligt en studie utförd av Shen *et al.* (2009), vilket betyder att de binder till olika androgenreceptorer och blockerar dessa för kroppens egna signaler. De hade enligt samma studie även androgen effekt (Shen *et al.* 2009); detta betyder att när de binder till androgenreceptorerna kan de aktivera dessa och lura cellen att börja uttrycka gener kopplade till de manliga könshormonerna. Man fann även att de hade antagonistaktivitet gentemot sköldkörtelhormonreceptorer (Shen *et al.* 2009). Minns väl att DMP var den ftalat man fann i de högsta koncentrationerna i läsker, nästan i 20 gånger högre utsträckning än DEHP. Då jag ej har funnit ett publicerat TDI för DMP kan det finnas risk för antiandrogen och androgen aktivitet vid överdriven konsumtion av läsker.

Man har funnit ett samband mellan halterna av ftalater i mödrars urin under graviditeten, prover i genomsnitt tagna under 28:e veckan, och avståndet mellan basen av scrotum och anus hos den nyfödda sonen (Swan *et al.* 2005). Med högre halter av ftalater i urinen under graviditeten såg man en tendens till kortare avstånd mellan scrotum och anus. Man bekräftade också att ett kortare avstånd mellan scrotum och anus var kopplat till antalet pojkar där testiklarna ej vandrat ner i scrotum helt ( $R=0,20$ ;  $p=0,02$ ) och till mindre penisvolym ( $R=0,27$ ;  $p=0,001$ ), där man förenklat penisen till en perfekt cylinder och beräknat volymen. Från denna studie kan man dra slutsatsen att om modern utsätts för höga nivåer av ftalater under graviditeten kan eventuell manlig avkommas utveckling påverkas negativt. Andra studier tyder på att även vuxna män kan påverkas av de ftalater de har fått i sig. En studie visar på att höga halter av MBzP signifikant kan påverka nivåerna av follikelstimulerande hormon negativt, och att höga halter av mono-*n*-butylftalat (MBP) kan höja halterna inhibin b till en viss grad (Duty *et al.* 2005). Follikelstimulerande hormon sörjer för ökad spermieproduktion, och inhibin b inhiberar produktionen av follikelstimulerande hormon, därför kan ftalaterna MBzP:s och MBP:s närvaro i kroppen leda till minskad spermieproduktion.

En studie utförd på vävnad från råtttestiklar *in vitro* kunde påvisa att DEHP kan utgöra en fara för däggdjurhanans fitness (Gray & Beamand 1984). Man testade att utsätta vävnaden för både DEHP och MEHP i samma koncentrationer. De resultat man fick visade på att icke hydrolyserat DEHP inte hade påvisbara effekter i jämförelse med kontrollproverna. MEHP å andra sidan ökade hastigheten med vilken de manliga könscellerna, i första hand primära spermatoocyter, lossnade från sertolicellerna och flöt ut i lösningen. I provet med MEHP hade 7,5 gånger så många könceller lossnat efter 24 timmar som i kontrollproverna och i provet med DEHP. I kontrollproverna hade  $(0,83 \pm 0,08)$  (standardavvikelse)  $10^5$  celler lossnat, i provet med MEHP  $(6,30 \pm 0,25) 10^5$  celler ( $p < 0,001$ ). Efter ytterligare 24 timmar med nytt medium hade  $(1,47 \pm 0,14) 10^5$  lossnat i provet med DEHP och ungefär tre gånger så mycket,  $(4,25 \pm 0,16) 10^5$ , i provet med MEHP ( $p < 0,001$ ) (Gray & Beamand 1984). Detta visar på att DEHP kan komma att skada de manliga reproduktionsorganen om mannen fått det i kroppen och metaboliserat det till MEHP, vilket kan komma att påverka mannens fitness negativt. Denna studie utfördes *in vitro*, exakt hur det ter sig *in vivo* kan vara annorlunda. Man vet dock att om man ger en wistarråtta (*Rattus norvegicus*) en oral dos med DEHP kommer man senare att kunna finna MEHP i dess testiklar i mycket högre ratio än i de flesta andra vävnader ((210:1 = MEHP:DEHP, standardavvikelse = 4,8) (Oishi & Hiragara 1982).

Alla dessa effekter är kopplade till de manliga reproduktionsorganen och påverkar sädeskvaliteten negativt. Man kan koppla dessa effekter till att spermiekvaliteten har sjunkit de senaste 80 åren (Merzenich *et al.* 2010). Ftalaters effekter är troligtvis inte den enda orsaken,

men en bidragande faktor. Att de funna effekterna gäller män är troligtvis kopplat till att i dagsläget är majoriteten av alla studier utförda på män, ytterligare studier på kvinnor behövs för att bevisa eller motbevisa att ftalater kan påverka kvinnors fitness negativt. En studie som jag har funnit har pekat på ett samband mellan tidigare puberteten för flickor och nivåerna monometylfталat (MMP) i urinen ( $p=0,005$ ) (Chou *et al.* 2009).

## Regler och bestämmelser kring ftalater

Inom EU blev det 1999 förbjudet att marknadsföra leksaker avsedda för barn upp till tre år som innehåller någon av dessa följande sex ftalater: DEHP, DBP, di-iso-nonylfталat (DINP), di-iso-decylftalat (DIDP), di-n-octylftalat (DNOP) och butylbenzylftalat (BBP)(EC 1999). Förbudet infördes för att man anser att barn i denna ålder är extra känsliga för ftalater, och för småbarns tendens att stoppa leksaker i munnen. Ytterligare beslut har tagits så att även lågmolekylära ftalater är förbjudna att ha i leksaker för yngre barn (EG 2005), och sen 2004 gäller detsamma för kosmetikaprodukter som ska marknadsföras inom EU (EC 2004). Det finns inget beslut som täcker leksaker för äldre barn eller vuxna. Dessa kan fortfarande innehålla höga halter av ftalater, speciellt de som ska ha en mjukare konsistens.

Problematiken med barnleksaker återstår också för att ett ungt barn håller sig inte endast till leksaker avsedda för barn av deras ålder. Ytterligare ett problem är vuxenleksaker, av vilka många är tänkta att användas i direktkontakt med olika slemhinnor vilket ökar upptaget av ftalater avsevärt. Värt att nämna är också tandborstar då jag ej har kunnat finna något förbud mot att marknadsföra tandvårdsprodukter innehållandes ftalater.

Utöver dessa beslut inom EU finns i USA begränsningar på vilka ftalater som är tillåtna att använda som indirekta tillsatser i medicin. De har även en lista på de ämnen som är tillåtna som indirekta tillsatser och i vilka typer av de mediciner som ska marknadsföras inom federationen (U.S Food and drug administration 2013). På denna lista finns flera av de ftalater jag har nämnt tidigare, men de är begränsade till olika täcks substanser (tabell 2).

Tabell 2: Ett urval av olika ftalater som är tillåtna att användas som indirekta tillsatser i mediciner i USA, och deras tillåtna användningsområden. (U.S Food and drug administration 2013)

Fталat	Tillåtna användningsområden
Dibutylftalat (DBP)	Kapslar, tabletter.
Dietylftalat (DEP)	Kapslar, tabletter
Di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP)	Stolpiller, täckfilm
Dimetylfталat (DMP)	Tabletter
Hypromelloseftalat	Kapslar, granulat, tabletter
Polyvinylacetateftalat	Tabletter

Om vi ser till de risker som har redovisats i detta arbete kan man ifrågasätta de gällande bestämmelserna. Resonemanget bakom besluten som gäller för barnleksaker är att de yngsta är de som är mest utsatta för ftalater, och den största exponeringen är när de tuggar på de leksakerna. Detta är ett sant och riktigt resonemang, men det målar upp en förenklad bild av problemet. Det ger intrycket att det bara är för barnen som ftalater är farligt, och att endast småbarn har plastartiklar i munnen och endast just de plastleksaker som är tänkta för det. Bestämmelsen från USA visar att de är medvetna om problematiken, och i medicinering kan ftalater vara ett nödvändigt ont, men att tillämpa liknande listor på andra produkter än mediciner verkar ännu inte vara aktuellt.

I Sverige börjar beslutsfattarna få upp ögonen för problematiken; under tiden som jag jobbade med första utkastet till detta arbete gick Miljödepartementet, den 27 juni 2013, ut med ett pressmeddelande där de meddelar att i ett uppdrag som ska löpa fram till den 30 november 2014 ska användningen av ftalater i Sverige kartläggas (Miljödepartementet 2013). Diskussioner ska föras med de företag som brukar ftalater för att få dessa att frivilligt ersätta ftalater med andra mjukgörare och material.

## Diskussion

Som vi kan se av denna litteraturstudie kan man finna ftalater överallt i vår moderna värld; de finns i nästan alla plaster och vi har plaster överallt. Det skulle vara svårt att föreställa sig vårt moderna liv utan plaster av olika slag. Även om en dator helt i trä och metall skulle kunna vara väldigt stilig, men det skulle vara svårt att tillverka för att själva kretskorten är tillverkade av epoxyhårdplast som också innehåller ftalater. I dagsläget saluförs tangentbord tillverkade i trä, men elektroniken är densamma som i vanliga tangentbord.

### Farorna med ftalater

De studier som jag har redovisat här är bara ett litet urval av de rapporter som finns om ftalaters skadlighet, speciellt för män. Majoriteten av alla studier som är gjorda handlar just om ftalaters inverkan på de manliga reproduktionsorganen, och det är just här man har sett de största effekterna (Swan *et al.* 2005, Oishi & Hiragara 1982, Duty *et al.* 2005).

Detta ska bero på att många ftalater är strukturellt lika östrogen, och ger en endokrinstörande effekt (Shen *et al.* 2009). Då DEHP, DBP och DMP har både androgenisk och antiandrogena effekter förstår man att de kan ha stor inverkan på cellerna inblandade i reproduktion. En intressant fråga är varför man inte ser effekter hos kvinnor i närheten av samma grad.

Även hos kvinnor borde de störa då östrogen är ett så viktigt hormon. Höga nivåer av dessa ftalater borde potentiellt kunna konkurrera med östrogen om receptorerna, och de borde därmed kunna "lura" kroppen att det finns mer östrogen i omlopp än vad det egentligen gör.

En följd av detta skulle kunna vara en tidigare pubertet (Chou *et al.* 2009). Ytterligare en effekt man har kunnat observera är att kvinnor med bröstcancer har i viss utsträckning högre halter av DEP i urinen (Lópes-Carrillo *et al.* 2010), men den mekanism man har beskrivit för detta (Wang *et al.* 2010) är inte exklusiv för bröstcancer. De hypoteser som finns om hur ftalaterna kan komma att orsaka cancer är under undersökning och diskussion. Det ter sig sannolikt att det är kopplat till AhR, då man faktiskt har påvisat att Cytokrom P450 1b1 finns i mycket högre utsträckning i cancervävnader än i friska vävnader. Det möjliga händelseförloppet som kopplar ftalater till AhR vidare till Cytokrom P450 1b1 är en stabil hypotes, men fler studier på hur ftalater kan påverka kvinnor och hur ftalater kan orsaka cancer, och vilka typer av cancer skulle behövas.

Den ftalat som det är vanligast att man undersöker *in vitro* och *in vivo* är DEHP och dess metabolit MEHP. Detta sker i mångt och mycket för att det är en av de vanligaste ftalaterna att tillsätta i plaster. Den tillsätts nästan alltid till PVC, som är en av de vanligaste plasterna vi använder. DEHP är också en av ftalaterna med störst stabilitet i luft och vatten (Staples *et al.* 1997, Wolfe *et al.* 1980). Detta leder till att vår exponering för DEHP är hög i jämförelse med andra ftalater.

### Problematiken kring riskbedömningar

Det är inte en fråga huruvida man utsätts för ftalater, utan en fråga om i hur stor utsträckning detta sker, följt av frågan om den nivån är skadlig. I majoriteten av de rapporter jag har läst dras slutsatsen att de uppmätta värdena för exponering understiger det gränsvärde man har

valt att utgå ifrån, och ofta arbetar man utifrån en exponering under en längre tid, med ackumulering och allt som det innebär. Det är dock få studier som har sammanfattat alla de olika sätt vi är utsatta för ftalater på och vad de sammanlagda nivåerna av de ftalater man får i sig via dessa blir. Om man hade för avsikt att göra en sådan undersökning, att komma fram till hur mycket ftalater en genomsnittsperson får i sig varje dag, skulle man dock troligtvis få fram ett värde med stor osäkerhet som stämmer på ytterst få, och man skulle därför behöva begränsa sig till en målgrupp, till exempel barn. En del av de exponeringsvägar som finns är specifika för en viss målgrupp; barnleksaker, som är det mest barn, föräldrar och dagispersonal som är i kontakt med; sjukhusutrustning, vilket kan utgöra en risk för de som jobbar med den och de som besöker sjukhus i större utsträckning än majoriteten, på grund av kronisk sjukdom eller liknande; kosmetika, för vilken utsträckningen av användningen kan variera mycket från person till person. Lyckligtvis är det förbjudet idag att marknadsföra kosmetika med lågmolekylära ftalater i inom EU. För många av exponeringsvägarna är det lättare att komma fram till ett användbart genomsnittsvärde för populationens exponering, till exempel den exponering som mat eller dryck från PET-flaskor utgör. Det är inte helt omöjligt att den totala exponeringen i till exempel Europa eller Nordamerika är tillräckligt hög för att man ska överskrida gränsvärdena. Själva gränsvärdena är baserade på de artiklar som finns publicerade idag om hotbilden och kan komma att ändras med ökad kunskap. Det finns även en problematik med den så kallade cocktaileffekten, den sammanlagda effekten av olika xenobiotika i kroppen, och kan vara större än summan av de individuella ämnenas åverkan (Celander 2011). Det finns inte mycket forskning kring huruvida ftalaters påverkan på kroppen kan ökas på grund av denna, men risken kan inte uteslutas.

### **Kritik mot dagens bestämmelser angående ftalater**

Jag har redovisat de lagar och regler som finns idag angående ftalater, och de syftar främst till att minimera barns exponering. I verkligheten finns det risker även för vuxna, vilket vi har sett i de artiklar jag har citerat. Dessutom finns risken att ftalatmetaboliter kan föras vidare till barn via modersmjölk. Leksaker är inte heller den enda exponeringsrisken som finns för barn, studien som sökte ftalater i luften fann de högsta nivåerna i rum där barn spenderade mycket tid (Rakkestad *et al.* 2007). Detta tyder på att mycket i barns omgivning läcker ftalater till luften, något som inte endast kan förklaras med att det finns många leksaker där det finns barn, eftersom många av dessa leksaker ska vara ftalatfria enligt lag. Därför måste det finnas andra föremål i dessa rum varifrån ftalater migrerar ut i luften. Ytterligare en stor exponeringsrisk som alla utsätts för, stora som små och, i större eller mindre utsträckning, är sjukvården där många ftalater kan komma att föras direkt in i kroppen via medicinering eller utrustning. För att säkra omgivningen för våra barn behöver dessa ytterligare föroreningskällor identifieras och lagstiftningen behöver anpassas därefter. Ytterligare problem är att det inte är bara barn som har plaster i munnen. Tandborstar, plastbestick med mera är exempel på plastprodukter som vuxna kan ha i munnen dagligen. Tandskydd av plast som används inom kampsporter kan man ha i munnen i timmar i sträck.

I denna uppsatts har jag redovisat studier som visar att exponeringen från många enskilda källor är relativt låg i relation till TDI, men också att man kan påvisa effekter av de ftalater som människor utsätts för dagligen. Detta tyder på att sätta TDI-värden troligtvis är låga, och att det inte räcker med att förbjuda en exponeringsväg, utan att det som behövs är att majoriteten, alternativt alla, exponeringsvägar stoppas. Att endast förbjuda ftalater i barnleksaker och kosmetika gör en ytterst liten skillnad, dessa är bara två av en uppsjö av exponeringsvägar. Dessa bestämmelser skyddar endast vissa grupper av befolkningen, inte befolkningen som helhet.

## Framtiden för ftalater

Framtiden i Sverige ser faktiskt ljus ut i och med miljödepartementets beslut om att kartlägga Sveriges användning av ftalater. Även om det inte är ett totalförbud, vilket är önskvärt men i dagsläget orealistiskt, är det ett steg i rätt riktning, och det visar att beslutfattarna börjar få upp ögonen för omfattningen av problematiken.

## Tack

Andreas Eriksson. Studerande på Uppsala universitet. För att han informerade mig om Miljödepartementets pressmeddelande och hjälpte mig granska texten.

Anna-Kristina Brunberg. *Univ.lekt.* Institutionen för biologisk grundutbildning Uppsala universitet

Anna Mentor. Studerande på Uppsala universitet. För hjälp med granskning av texten.

Alexander Nordstrand. Studerande på Uppsala universitet. För hjälp med granskning av texten.

Astrid Hylén. Studerande på Göteborgs universitet. För att hon informerade mig om att det fanns farliga ämnen i PET-flaskor, vilket inspirerade till temat för detta arbete och hjälpte mig granska texten.

Björn Brunström. Professor vid avdelningen för miljötoxikologi, Institutionen för organismbiologi, Uppsala universitet. För hjälp med faktagranskning och införskaffande av information

Katrin Björk. Studerande på Uppsala universitet. För hjälp med granskning av texten.

Malin Undin. Studerande på Uppsala universitet. För hjälp med granskning av texten.

Simon Eklöv. Studerande på Uppsala universitet. För hjälp med granskning av texten.

Tim Bowden, *Univ.lekt.* vid avdelningen för Polymerkemi, Institutionen för kemi, Uppsala universitet För att han hjälpte mig med att finna information om ftalaters funktion i plaster.

Zackarias Arman. För hjälp med granskning av texten.

## Referenser

- Albro PW, Chapin RE, Corbett JT, Schroeder J, Phleps JL. 1989. Mono-2-ethylhexyl phthalate, a metabolite of di-(2-ethylhexyl) phthalate, causally linked to testicular atrophy in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **100**: 193-2000.
- Alpdogan K. 2001. An introduction to Vinyl. WWW-dokument 2013-06-11: <http://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=987>. Hämtad 2013-07-09.
- Aurela B, Kulmala H, Söderhjelm L. 2010. Phthalates in paper and board packaging and their migration into Tenax and sugar. *Food Additives & Contaminants* **16**: 571-577
- Barron MG, Schults IR, Hayton WL. 1989. Presystemic Branchial Metabolism Limits Di-2-ethylhexyl Phthalate Accumulation in Fish. *Toxicology and Applied*

- Pharmacology **98**: 49-57
- Bôsnir J, Puntarić D, Galić A, Škes I, Dijanić T, Klarić M, Grgić M, Čurković M, Šmit Z. 2007. Migration of phthalates from plastic containers into soft drinks and mineral water. *Food Technology and Biotechnology* **45**: 91-95.
- Celander MC. 2011. Cocktail effects on biomarker responses in fish. *Aquatic Toxicology* **105**: 72–77.
- Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, L SJ. 2009. Phthalate exposure in girls during early puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* **22**: 69-77.
- Chourasia MK, Jain SK. 2003. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **6**: 33-66.
- Cirillo T, Fasano E, Esposito F, Del Prete E, Cocchieri RA. 2013. Study on the influence of temperature, storage time and packaging type on di-n-butylphthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate release into packed meals. *Food Additives & Contaminants: Part A* **30**: 403-411.
- Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R. 2005. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Human Reproduction* **20**: 604-610.
- EC 1999. COMMISSION DECISION 1999/815/EC of 7 December 1999 adopting measures prohibiting the placing on the market of toys and childcare articles intended to be placed in the mouth by children under three years of age made of soft PVC containing one or more of the substances di-iso-nonyl phthalate (DINP), di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), di-iso-decyl phthalate (DIDP), di-n-octyl phthalate (DNOP), and butylbenzyl phthalate (BBP). *Official Journal of the European Commission L 315/46*, 9.12.1999.
- EC 2000a. IUCLID Dataset: bis(2-ethylhexyl) phthalate, CAS no. 117-81-7. EUROPEAN COMMISSION European Chemicals Bureau.
- EC 2000b. IUCLID Dataset: dibutyl phthalate, CAS no.201-557-4. EUROPEAN COMMISSION European Chemicals Bureau.
- EC 2000c. IUCLID Dataset: diethyl phthalate, CAS no.201-550-4. EUROPEAN COMMISSION European Chemicals Bureau.
- EC 2004. COMMISSION DIRECTIVE 2004/93/EC of 21 September 2004 amending Council Directive 76/768/EEC for the purpose of adapting its Annexes II and III to technical progress. *Official Journal of the European Union L 300/13*, 25.9.2004.
- ECPI. 2013. Information om ftalatmjukgörare. WWW-dokument 2013. [http://www.plasticisers.org/uploads/Factsheets/SE\\_ECPI\\_Factsheet\\_2013.pdf](http://www.plasticisers.org/uploads/Factsheets/SE_ECPI_Factsheet_2013.pdf). Hämtad 2013-06-28.
- EFSA 2005. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* **243**: 1-20.
- EG 2005. EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2005/84/EG av den 14 december 2005 om ändring för tjugoundra gången av rådets direktiv 76/769/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om begränsning av användning och utsläppande på marknaden av vissa farliga ämnen och preparat (beredningar) (ftalater i leksaker och barnavårdsartiklar). *Europeiska unionens officiella tidning L 344/40*, 27.12.2005.
- Gray TJB, Beamand JA. 1984. Effect of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells. *Food and Chemical Toxicology* **22**: 123-131.
- Guerranti C, Sbordoni I, Fanello EL, Borghini F, Crosi I, Focardi SE. 2011. Levels of

- phthalates in human milk samples from central Italy. *Microchemical Journal* **107**: 178-181.
- Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. 2007. Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **210**: 623-634.
- Immergut EH, Mark HF. 1965. Principles of Plasticization. I: Platzer NAJ (red.). Plasticization and plasticizer processes, ss. 1-26. American Chemical Society, Washington, D.C.
- Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P, Golub M, Henderson R, Hinberg I, Little R, Seed J, Shea K, Tabacova S, Tyl R, Williams P, Zacharewski T. 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reproductive Toxicology* **16**: 529-653.
- Krüger T, Long M, Bonefeld-Jørgensen EC. 2008. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology* **246**: 112-123.
- López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez, Galván-Portillo M, Needham LL, Ruiz-Ramos R, Cebrián M. 2010. Exposure to phthalates and breast cancer risk in Northern Mexico. *Environmental Health Perspectives* **118**: 539-544.
- Marin ML, López J, Sánchez A, Vilaplana J, Jiménez A. 1997. Analysis of potentially toxic phthalate plasticizers used in toy manufacturing. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **60**: 68-73.
- Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. 2010. Decreasing sperm quality: a global problem?. *BMC Public Health* **10**: 24
- Miljödepartementet. 2013. Farliga mjukgörare i plast ska ersättas med mindre farliga ämnen eller material. WWW-dokument 2013-06-27:  
<http://www.regeringen.se/sb/d/8149/a/220157> Hämtad 2013-07-28.
- Morton WJ, Muller CT, Goodwin N, Wilkes AR, Hall JE. 2013. Investigation of phthalate release from tracheal tubes. *Anaesthesia* **68**: 377-381.
- Murray GL, Taylor MC, McFadyen MCE, McKay JA, Greenlee WF, Bruke MD, Melvin WT. 1997. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1b1. *Cancer Research* **57**: 3026-3031.
- NTP-CERHR. 2003. NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di-isodecyl phthalate (DIDP). NIH Publication No. 03-4485
- Oishi S, Hiragara K. 1982. Distribution and elimination of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) after a single oral administration of DEHP in rats. *Archives of Toxicology* **51**: 149-155.
- Rakkestad KE, Dye CJ, Yttri KE, Holme JA, Hongslo JK, Schwarze PE, Becher R. 2007. Phthalate levels in Norwegian indoor air related to particle size fraction. *Journal of Environmental Monitoring* **9**: 1419-1425.
- Schettler T. 2006. Human exposure to phthalates via consumer products. *International Journal of Andrology* **29**: 134-139.
- Swan SH, Main, KM, Liu F, Steward SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, Ternand CL, Sullivan S, Teague JL. 2005. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives* **113**: 1056-1061.
- Shen O, Du G, Sun H, Wu W, Jiang Y, Song L, Wang X. 2009. Comparison of *in vitro* hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. *Toxicology Letters* **191**: 9-14.



- Stales CA, Petterson DR, Parkerton TF, Adams WJ. 1997. The environmental fate of phthalate esters: A literature review. *Chemosphere* **35**: 667-749.
- U.S Food and drug administration. 2013. Inactive Ingredient Database. WWW-dokument 2013-03-28: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm113978.htm>. Hämtad 2013-06-20.
- Ware GW, Whitacre DM. 2004. *An Introduction to Insecticides*. 4:e uppl. MeisterPro Information Resources, A division of Meister Media Worldwide, Willoughby, Ohio.
- Wang YC, Chen HG, Long CY, Tsai CF, Hsieh TH, Hsu CY, Tsai EM. 2012. Possible mechanism of phthalates-induced tumorigenesis. *The Kaosiung Journal of Medical Sciences* **28**: S22-27.
- Wolfe NL, Steen WC, Burns LA. 1980. Phthalate ester hydrolysis: linear free energy relationships. *Chemosphere* **9**: 403-408.
-