

KJ2900 BACHELORPROSJEKT I KJEMI

Hvordan DEHP fra plastprodukt påvirker menneskers helse og hvilke alternativer har man til DEHP?

Stian Selnes

30.04.20

Trondheim



Kunnskap for en bedre verden

Institutt for kjemi

Fakultet for naturvitenskap

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Sammendrag

For å svare på spørsmålet i dette bachelorprosjektet, blir det gjort et innblikk på Di-(2-etylheksyl)-ftalat ofte referert til som bare DEHP i denne oppgaven. Dette blir gjort ved å presentere noe teori om hva ftalater og DEHP er, hvilke egenskaper det har og hvilke bruksområder det har hatt i samfunnet. Det vil lede til en beskrivelse av hvordan DEHP er et hormonforstyrrende stoff og en fare for mennesket og da spesielt med hensyn på reproduksjon. Det blir også presenter litt hvordan mengden av DEHP måles i kroppen og at DEHP kan gjennomgå metaboliseringsprosesser i kroppen. Det blir deretter presenter noen alternativer til DEHP som mykner og forslag på PVC fire produkter. Teorien skal videre føre til en diskusjon om hvordan DEHP påvirker helsen til mennesker og hvor sikre er verdiene av mengden av DEHP og dens metabolitter i kroppen. Pluss en evaluering av de nye alternativene til DEHP, er de bedre enn DEHP eller mer skadelige. Tilslutt er dette oppsummert i en konklusjon.

Innhold

Sammendrag	2
1 Innledning	4
2 Teori	4
2.1 Ftalater og DEHP	4
2.2 DEHP som hormonforstyrrer og reproduksjons toksikant	5
2.3 Bestemmelse av DEHP eksponering i mennesket	6
2.4 Metabolisering av DEHP	7
2.5 Regulasjon på DEHP i EU	8
2.6 Potensielle kilder til forurensning med DEHP	8
2.7 Alternativer til DEHP	10
3 Diskusjon	12
4 Konklusjon	16

1 Innledning

Ftalater er vidt distribuert i økosystemet. Ftalater brukes som myknere i enorme mengder for en rekke industrielle anvendelser i produksjon av plast. De brukes også som løsningsmidler i visse industrielle prosesser og er blitt beskrevet som å være blant de mest tallrike menneskeskapte miljøgiftene. Myknere er blitt vist for å elueres med en konstant hastighet fra plastprodukter til miljøet. Med økende kjemisk bruk er det en nytte å ha bedre forståelse av hvordan disse miljøgiftene kan påvirke menneskers helse. Ftalater er funnet allestedsnærværende i menneskelig urin og blod. Spesielt har visse medlemmer av denne kjemiske klassen, slik som di-(2-etylheksyl)-ftalat (DEHP), vist seg å forårsake produktiv og utviklingstoksisitet og antas å være et hormonforstyrrende stoff. Det er derfor dette bachelorprosjektets mål å svare på følgende:

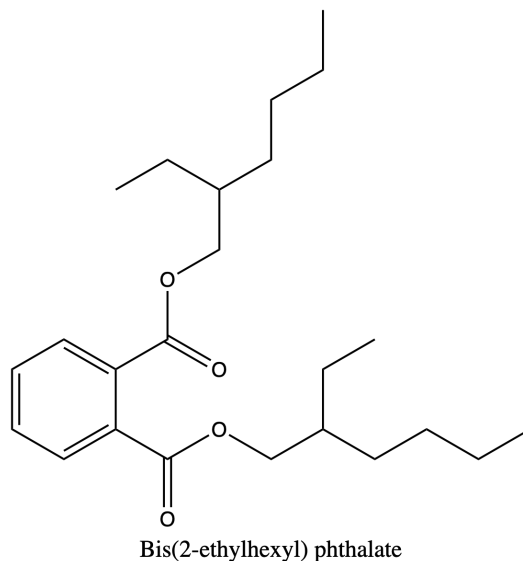
Hvordan DEHP fra plastprodukt påvirker menneskers helse og hvilke alternativer har man til DEHP?

Siden DEHP er en endokrin forstyrrer og antas å være et hormonforstyrrende stoff hos mennesker er det nå nødvendig å gjennomgå erstatningsforbindelser og tilgjengelige alternative produkter for å erstatte polyvinylklorid (PVC) og /eller di-(2-etylheksyl)-ftalat (DEHP). Dette da reiser nye spørsmål, som er det egentlig bra å benytte seg av andre kjemikalier? Hva vet man egentlig om andre kjemikalier? Er egentlig annet kjemikalie et godt alternativ? Har det nye kjemikaliet noen negative sider og er det mulig at det også er skadelig for mennesket? Selv om det kjemikaliet man bytter ut ikke har hormonforstyrrende egenskaper som DEHP, men har andre uønskede negative egenskaper må disse veies opp mot hverandre om hva man bør bruke av DEHP og det nye alternativet. Denne oppgaven vil gå dypere innpå hvilke alternativer som er tilgjengelige og mulige negative egenskaper disse kjemikaliene har.

2 Teori

2.1 Ftalater og DEHP

Ftalater, eller ftalatestere, er estere av ftalinsyreanhydrid. De brukes hovedsakelig som myknere, det vil si stoffer som tilsettes plast for å øke deres fleksibilitet, transparens, holdbarhet og lang levetid. De brukes hovedsakelig for å myke opp polyvinylklorid (PVC). En av de vanligste ftalatene er Bis (2-etylheksyl) ftalat (di-2-etylheksylftalat). DEHP er en organisk forbindelse med formelen $C_{24}H_{38}O_4$. Det er diester av ftalinsyre og den forgrenede 2-etylheksanol. Denne fargeløse viskøse væsken er løselig i olje, men ikke i vann. I figur 2.1 er strukturen av DEHP vist. På grunn av de egnede egenskapene og de lave kostnadene, blir DEHP mye brukt som mykner for produksjon av artikler laget av PVC. Plast kan inneholde 1 til 40% av DEHP^[1]. Dermed er DEHP en hovedkomponent, f.eks. innen gulvbelegg, tepper, taktekking, vinylveggbelegg, møbeltrekk, stål- og kabelbelegg, klær, emballasje og leker.



Figur 2.1: Strukturen av DEHP tegnet med ChemDraw.

2.2 DEHP som hormonforstyrrer og reproduksjons toksikant

Det er økende bekymring for hormonforstyrrende kjemikalier (EDCs), som mistenkes for å forstyrre produksjonen, frigjøring, transport, metabolisme, binding, eller eliminering av naturlige ligander som er ansvarlige for å opprettholde homeostase og regulering av utviklingsprosesser og derfor kan gi skadelige effekter hos mennesker. I løpet av 1900-tallet har det vært en økt risiko for miljømessige biprodukter som kan forstyrre den produktive funksjonen hos mennesker. Spesielt hos spedbarn, hvis vekst og utvikling er veldig avhengig av det endokrine systemet, og dermed sårbare for hormonforstyrrende eksponering. Nyere forskning har identifisert miljøkjemikalier som forstyrrer reproduksjonsprosesser ved å endre reaksjoner av endogene steroidhormoner. Ethvert system i kroppen som er kontrollert av hormoner, kan avspores av hormonforstyrrende stoffer. Spesielt kan hormonforstyrrende stoffer være assosiert med utviklingen av lærevansker, alvorlig oppmerksomhetsmangel, problemer med kognitiv utvikling og hjerneutvikling; deformasjoner av kroppen, brystkreft, prostatakreft, skjoldbrusk og andre kreftformer; seksuelle utviklingsproblemer som feminisering av menn eller maskuliniserende effekter på kvinner blant annet^[2].

Ftalater er kjente hormonforstyrrende stoffer og assosiert med redusert fekunditet, graviditetstap og ugunstige fødselsutfall, men de underliggende mekanismene gjenstår å etablere. DEHP er et velkjent utviklings- og reproduksjons toksikant som virker ved lignende mekanismer hos menn og kvinner, og toksisitet ser ut til å forekomme i eldre alder hos kvinner enn hos menn. DEHP og dets viktigste metabolit, mono (2-etylheksyl) ftalat (MEHP) ser ut til å angripe på de samme stedene i testis (Sertoli-celler) og eggstokk (granulosa-celler)^[3].

Hos menn er DEHP et testikkel-toksisk middel, og målet vil sannsynligvis være

lokalisert i Sertoli-cellemembranen ved å hemme signaltransduksjon av follikkelstimulerende hormon (FSH). Potensiell bivirkning på reproduksjonsveien på kroppen består i hormonell forstyrrelse av fosterets testisutvikling. Utvikling av et foster i en fenotypisk hann avhenger for det første av testisdannelse og for det andre av hormonproduksjon fra fostertestis. Spesielt involvering av produksjon og virkning av hormoner, som androgener og anti-mullerian hormon, er nødvendig og kjemisk eksponering, som kan forstyrre produksjonen eller virkningen av disse hormonene, kan delvis eller fullstendig forhindre maskulinisering. Unormal utvikling av testiklene i nyfødt liv kan ha livstidskonsekvenser for alle aspekter av reproduktiv funksjon i voksen alder^[4].

I motsetning til hannen, er utvikling av et foster til en kvinne i stor grad hormonuavhengig, selv om utviklingen langs denne veien fremdeles er mottagelig for hormonaldisrupsjon, f.eks. maskulinisering av det kvinnelige fosteret ved eksponering for androgener. DEHP virker gjennom sin metabolitt MEHP gjennom en reseptormediert signalvei for å endre estradiolproduksjon i eggstokken^[4].

2.3 Bestemmelse av DEHP eksponering i mennesket

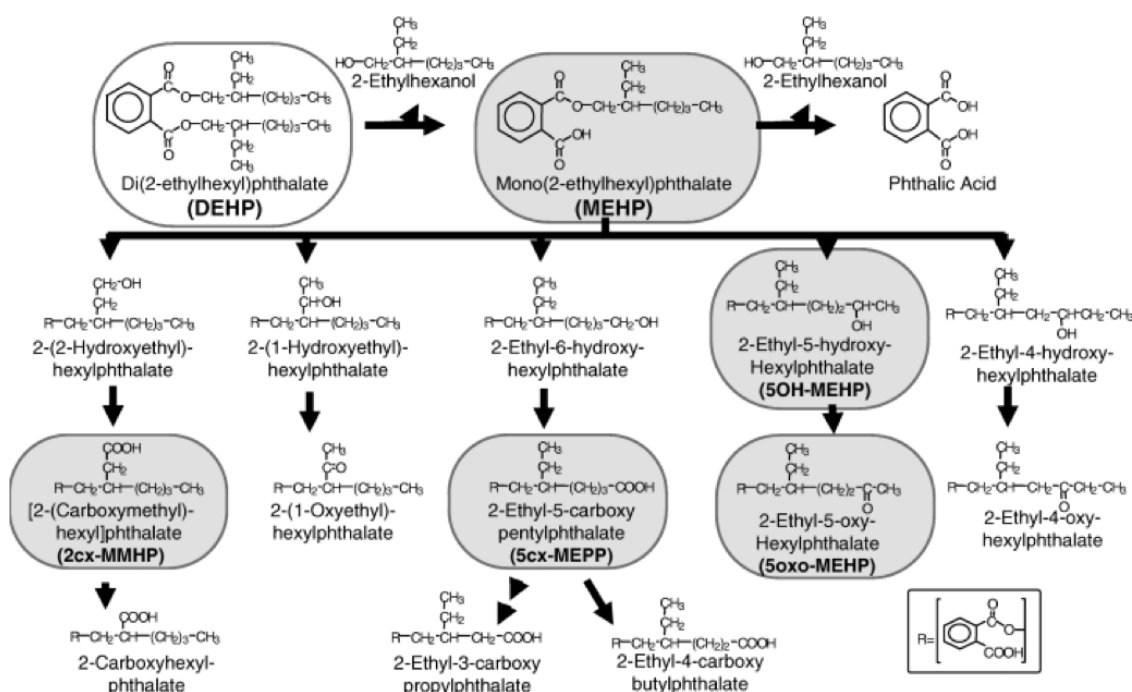
DEHP er som beskrevet tidligere å finne i produkter som mennesker omgås med til daglig. Hvordan kan man da undersøke og oppdage DEHP hos mennesker. Deterministiske eksponeringsestimater ved bruk av data om DEHP-nivåer i forskjellige miljømessige medier og matvarer for beregning av individuelle eksponeringer har betydelige ulemper. Fordi DEHP er allestedsnærværende i miljøet og også på laboratoriet, er det vanskelig å unngå og ta hensyn til forurensende forstyrrelser. Videre må mange kilder og eksponeringsveier vurderes, noe som ofte bidrar til eksponeringsøkning som er forskjellig på flere størrelsesordener^[5].

En mulig løsning er ved å bestemme spesifikke DEHP-metabolitter i urin som biomarkører for eksponering, kan prøveforurensning som stammer fra det allestedsnærværende tilstedeværende foreldreftalatet omgås. Siden metabolittene brukes som et mål på intern eksponering representerer de et integrerende mål for den totale eksterne eksponeringen. Dermed kan DEHP-dosen tatt opp av individet vurderes spesifikt og sensitivt og dekker alle mulige kilder og eksponeringsveier^[6].

Basert på kvantitative bestemmelser av de viktigste DEHP-metabolittene fra urea, som er mono- (2-etyl-5-hydroksyheksyl) ftalat (5OH-MEHP), mono-(2-etyl-5-oksoheksyl) ftalat (5oxo-MEHP), mono-(2-etyl-5-karboksyntetyl) ftalat (5cx-MEPP), mono [2-(karboksymetyl) heksyl] ftalat (2cx-MMHP) og mono- (2-etylheksyl) ftalat (MEHP) som biomarkører for intern eksponering, kan daglige inntaksverdier for DEHP (i μg / kg kroppsvekt / dag) beregnes og sammenlignes med eksisterende risiko eller forebyggende grenseverdier. Nylig har disse forbindelsene blitt tilgjengelige som standard og interne standardstoffer^[7].

2.4 Metabolisering av DEHP

DEHP som mange andre stoffer brytes ned i mennesket gjennom metabolismen. DEHP metaboliseres mye etter alle opptaksveier. I et første og raskt trinn spaltes DEHP inn i monoester MEHP, som igjen raskt metaboliseres ytterligere ved forskjellige oksidasjonsreaksjoner^[8]. Den omfattende metabolismen av DEHP er illustrert i figur 2.2. De oksiderte DEHP-metabolittene 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx - MEPP og 2cx - MMHP viste betydelig lengre halveringstid for eliminering og betydelig senere maksimal urinutskillelse enn den enkle monoester MEHP. Derfor, 24 timer etter DEHP-dosen, var urinkonsentrasjoner av de sekundære, oksiderte DEHP-metabolitter mangfoldet av konsentrasjonen av MEHP etter undersøkelsene til Koch et al., 2005b^[9].



Figur 2.2: Metabolisme av di (2-etylheksyl) ftalat (DEHP) i følge Koch et al., 2005b^[9]. Viktige metabolitter som er referert til i denne teksten er fremhevet.

De fleste av de tidligere utførte inntaksestimatene for DEHP har utelukkende vært basert på biomarkøren MEHP^[10]. Mono (2-etylheksyl) ftalat har imidlertid sine ulemper. MEHP dannes også ved abiotiske prosesser som for eksempel en enkel pH-avhengig esterhydrolyse og er derfor en egen miljøforurensning. Derfor kan MEHP ikke entydig skille mellom eksponering og sekundær krysskontaminering under prøvehåndtering og prosessering. Alle sekundære, oksyderte metabolitter er ikke utsatt for forurensning. En ytterligere ulempe for MEHP er at det bare er en mindre metabolitt (som representerer under 10% av den opprinnelige DEHP-dosen) og at den har den korteste halveringstiden for eliminering av alle undersøkte metabolitter. De sekundære oksyderte metabolitter representerer den største andelen av metabolittene som skilles ut i urin. Den lange halveringstiden

for eliminering gjør 5cx-MEPP og 2cx-MMHP til utmerkede parametere for å måle den tidsvektede kroppsbelastningen til DEHP. 5OH-MEHP og 5oxo-MEHP reflekterer mer den kortsiktige DEHP-eksponeringen^[9]. Videre er det sterke antydninger om at de sekundære oksiderte DEHP-metabolitter, ikke DEHP eller MEHP, er de ultimate utviklingstoksiske stoffene^[11]. Derfor representerer spesielt de sekundære oksyderte DEHP-metabolitter utmerkede og robuste parametere for DEHP-bioovervåking.

2.5 Regulasjon på DEHP i EU

I følge miljødirektoratet så finnes ftalater i Norge først og fremst i importerte produkter. Tidligere var DEHP den mest brukte ftalaten i Europa, men strenge regulasjoner har ført til at produksjon og forbruk av DEHP i Europa er blitt vesentlig redusert siden 1997, og nå er DINP en av de mest brukte ftalatenene som erstatning til DEHP. DEHP brukes fortsatt i land utenfor Europa. Importen av produkter som kan inneholde DEHP fra disse landene har økt siden 2010^[12].

2.6 Potensielle kilder til forurensning med DEHP

Flaskevann, selv om DEHP ikke brukes til å lage vannflasker, er DEHP blitt påvist i mange prøver fra vannflasker uavhengig av materiale, inkludert PET, PE og glass. Dette er uventet og antyder at forurensning ikke stammer fra materialet flasken er laget av, men snarere gjennom en annen forureningsvei. Hvis ikke fra foringen på hetten, kan DEHP stamme fra ethvert trinn i produksjons- og tappingsprosessen. Til å begynne med, kan vannkilden være forurenset som antydning av studier som avdekket tilstedeværelsen av DEHP i regnvann, overflatevann og tappevann. For eksempel har nye studier vist at regnvannsprøver inneholdt DEHP i nivåer opp til 39 $\mu\text{g} / \text{L}$. Slikt regnvann vil havne i vannskillet og føre med seg DEHP-forurensningen. Behandlet avløpsvann fra kommunale eller industrielle kilder som slippes ut i elver og bekker vil også legge til denne forureningsbyrden. Slik forurensning av DEHP er funnet i overflatevann, vann fra offentlige fontener, elv- eller bekkevann og smeltet snø. En del av denne forurensningen kan havne i behandlet drikkevann som vann fra springen som brukes som kilde til flaskevann. Slikt vann kan også være en kilde til forurensning under vasking av vannflasker før de fylles. Bruken av PVC-rør for å bringe vann til tappeanlegget og deretter for å fylle flasken kan også være en kilde til forurensning og dermed utsette vannet for DEHP. Senere i prosessen blir flaskene dekket med lokk med foring. Føret må være et mykere materiale, og derfor kan DEHP-forurensning stamme fra det, slik det ble funnet av Guart et al. (2014)^[13].

Matbeholdere, studier på DEHP funnet i matbeholdere rapporterer et bredt spekter av forurensning, noe som igjen viser tilstedeværelsen av DEHP. DEHP-konsentrasjoner målt i mat er generelt høyere enn målt i vann. Igjen er glassflasker ikke immun mot DEHP-forurensning. Samlet antyder resultatene at forurensning oppstår under tilberedning og fylling av vann, matvarer eller mat ved kilden.

Konsentrasjonene av DEHP funnet i melkeprodukter som var lagret i forskjellige containere var høyere enn de som ble funnet i andre væsker som vann, vin eller øl plassert i lignende beholdere. Dette kan forklares med det høyere lipidinnholdet i melken som DEHP vil ha en høyere løselighet. Del I av studien fra det tyske føderale miljøbyrået brukte litteraturdata for å vise en sammenheng mellom økt DEHP-innhold i melk og melkeprodukter med økende fettinnhold. Omfattende anmeldelser av ftalatestere som finnes i matvarer i Canada og Europa, er tilgjengelige og rapporterer konsekvent at de høyeste DEHP-belastningene finnes i de feteste matvarene, som sitrus essensielle oljer, ferskt kjøtt, fisketerin, kylling og majones. Grunnen at DEHP finnes i frukt og grønnsaker er fordi noen sprøytemidler inneholder ftalater.

For den generelle befolkningen er den viktigste eksponeringsveien for DEHP og ftalater via matvarer, som er rapportert å utgjøre 80% av det daglige inntaket av DEHP hos voksne. Studien fra UBA inkluderer flaskevann i kategorien matopptak, men som vist ovenfor er konsentrasjonen av DEHP betydelig høyere i lipidholdig mat sammenlignet med vann. De estimerte nivåene som rapporteres, er imidlertid under det tolererbare daglige inntaket (TDI) eller referansedosen (RfD).

Sykehusutstyr, i løpet av de siste ti årene har DEHP blitt forbudt for bruk i barns leker i hele den vestlige verden, men det er fremdeles sterkt brukt i sykehusutstyr på grunn av svært lave kostnader. DEHP ser også ut til å ha en viss stabiliserende effekt på blodplater lagret i PVC / DEHP blodlagringsposer. Denne tunge bruken er en viktig betraktning gitt de omfattende mengdene engangsbruk som konsumeres på sykehus. utvasking av DEHP fra noe ofte brukt sykehusutstyr, slik som infusjonssett, rør, PVC-oppbevaringsposer og PVC-blodposer, er betydelig større enn det som er rapportert i vann og matvarer, som diskutert ovenfor. Disse forskjellene varierer fra tre til seks størrelsesordener høyere enn DEHP-nivåene som finnes i vann og mat^[14]. I figur 2.3 er det vist en del kilder til DEHP som mennesket kan bli eksponert for.



Figur 2.3: Generering av DEHP fra forskjellige kilder gjengitt fra A.Tripathi et al, 2018^[15].

2.7 Alternativer til DEHP

Siden DEHP er sett på som en hormonforstyrrer og forbudt i mange land må man se etter alternativer. DEHP bruk og eksponering kan reduseres enten ved å erstatte DEHP som mykner i PVC eller ved å erstatte PVC helt med en annen 'PVC-fri' polymer. Redusert DEHP-migrering kan også oppnås ved å belegge den indre foringen av PVC rør med et utlutingsresistent stoff, for eksempel heparin^[16]. To alternative metoder kan erstatte DEHP i de fleste produkter. En metode er å erstatte bare DEHP i PVC med en DEHP-fri mykner for å gi en stiv polymer fleksibilitet. Et annet alternativ er å erstatte PVC fullstendig ved bruk av en annen naturlig fleksibel polymer. Ettersom disse PVC-frie erstatninger kan kreve tilsetningsstoffer for å gi ønskede kvaliteter på polymeren, må utslipp av disse tilsetningsstoffene vurderes og en sikkerhetsvurdering av hvert alternativ være avgjørende før valg av slutt materiale^[17].

Di-isononylftalat (DINP) regnes som et av de viktigste industrielle alternativene til DEHP. DINP er et ftalat brukt som mykner og har lignende egenskaper til DEHP. DINP er typisk en blanding av kjemiske forbindelser som består av forskjellige isononylestere av ftalinsyre, og brukes ofte i et stort utvalg av plastprodukter^[18]. Et annet alternativ er Di (isonyl) sykloheksan-1,2-dikarboksyilat. DINCH er den sist utviklede alternative mykneren for sensitive applikasjoner. DINCH oppnås ved hydrogenering av benzenringen i o-ftalater (som DEHP). Selv om molekylvektene til DINCH og DEHP er sammenlignbare, fører strukturelle forskjeller mellom de to til en lavere PVC-interaksjon med DINCH.

Di-(etylheksyl)-adipat er et tredje alternativ til DEHP. Adipater blir produsert med forskjellige alkoholgrupper og er diestere av alifatiske dikarboksylysyre. Deres klassifisering som mykgjørere med lav temperatur gjør at adipater er et foretrukket mykner for lagring av kalde oppløsninger som for eksempel blod. DEHA har struktur og metabolisme som DEHP, er mye brukt i husholdningsmaterialer av plast, og forventes å bli mye brukt i medisinske produkter og emballasje. De tilgjengelige dataene på DEHA indikerer at forbindelsen er mer lipofil enn DEHP, og har et tredoblet større potensiale for utvasking relativt til DEHP, og dermed har det høyeste migrasjonspotensialet av alle DEHP-frie PVC-myknere^[19].

Sitrater er sitronsyreestere (ATBC) og representerer en annen gruppe myknere. ATBC er en ikke-flyktig forbindelse som har høyere vannløselighet og er mindre lipofil sammenlignet med andre myknere, inkludert ftalater. ATBC brukes i dag i mange produkter, inkludert kosmetikk, smaksstoff i matvarer, leker, emballasje, trykkfarge og lim, på grunn av dets antikoagulerende egenskaper. ATBC brukes også innen medisinskt arbeid til hovedsakelig fremstilling av blodposer og medisinske rør. Et annet alternativ er Tri-2-etylheksyltrimellat, TETM er en gruppe estere av trimellitsyre (1,2,4-benzen-trikarboksylysyre) generelt kjent for å ha en høyere molekylvekt og lavere migrasjonspotensial i vandige oppløsninger sammenlignet med andre myknere. TETMs ytterligere estergruppe gjør den mer hydrofob enn DEHP. Studier har systematisk funnet betydelig mindre eller ingen utvasking av TETM sammenlignet med DEHP fra medisinske apparater

som rør og blodplateplater til mennesker. De vanligste anvendelsene av TETM er i medisinske produkter, spesielt blodposer og infusjonssett, pakking, kabler, gulv- og veggbelegg^[20].

Polyester (polymert adipat/polyadipater) er enda et alternativ til DEHP. Polyadipater er typisk polymerer basert på toverdige syrer kondensert med dioler som har blitt brukt som 'polymere myknere' i foringsrør siden begynnelsen av 1980-tallet og er godkjent av regulerende myndigheter. Selv om et bredt spekter av molekylære vekt kan oppnås basert på bruk gjennom polykondensering, polyestere med høy molekylvekt har det laveste potensialet for migrering til et lipofilt stoff av alle myknere. Polyadipater fremmes av kjemiske selskaper i Europa som et billig alternativ til DEHP for kort termisk bruk av mageslanger, mens silikoninnretninger foreslås for langtids rørføring på grunn av deres holdbarhet^[21].

Alternative polymerer til PVC som ikke krever et ftalat-myknere for fleksibilitet er derfor iboende DEHP-frie mens man unngår farene ved dioksindannelse og andre farlige organoklorbiprodukter assosiert med PVC-produksjon og deponering ved forbrenning. I tillegg unngår polymerer behandlet med tilsetningsstoffer som antioksidanter introduksjon av reaktive grupper i polymerskjelettet som vil føre til et mindre stabilt materiale. Silikon er en polymerforbindelse som inneholder polydimetylosiloksanmonomerer, der silikonatomer blir forbundet med oksygen for å danne kjeder. De gjenværende silisiumvalenselektroner kobler hovedsakelig til metylgrupper eller med andre organiske grupper. Silikon har blitt mye brukt i medisinsk utstyr, inkludert brystimplantater, rør for avløp, katetre, dialysemaskiner og oksygenatorer i blodet. Mye av de eksisterende epidemiologiske dataene om silikon er kommet fra forskningen knyttet til kvinners eksponering for silikon gjennom brystimplantater. Imidlertid fokuserte en håndfull nyere studier på helseeffektene av silikon i medisinsk utstyr som katetre. Data antyder at lipidopptak bidro betydelig til forverring av silikonet som ble testet, noe som førte til feil på enheten. Baseline-data som var rettet mot å karakterisere den toksikologiske profilen produsert ved behandling med silikon, viste at det ikke var noen signifikante endringer i hjernen, leveren, milten, lungene eller nyrene. Data om utviklingstoksisitet og reproduksjonstoksisitet mangler, men kritiske med den økte bruken av silikon^[22].

Et annet PVC fritt materiale er Etylenvinylacetat (EVA). EVA lages fra sam-polymerisasjon av etylen og vinylacetat. EVA har muligheten til å beholde sine egenskaper som strekkfasthet, holdbarhet, klarhet og fleksibilitet over tid. Gjennom modifisering av vinylacetatmonomeren kan EVA variere fra konvensjonell termoplast til elastomer (gummiaktig) tilstand mens den øker den totale polymerstyrken. EVA er sterkt vannløselig og er den minst lipofile blant alternative forbindelser for DEHP. På grunn av sin polaritet kan ark med EVA sveises enkelt og den lave forseglingstemperaturen gir lavere bearbeidingskostnader. EVA er mye brukt som et laminat i høyere endemarkeder, samt et medisineleveringsapparat, for eksempel prevensjonsutstyr NuvaRing. I det medisinske miljøet har EVA funnet å være mer egnet for bruk i parenterale og enterale administrasjons-

apparater i stedet for i blodlagring^[23].

3 Diskusjon

Rutene for menneskelig eksponering for DEHP er mange. Basert på de siste resultatene, er det tydelig at den viktigste eksponeringsveien for befolkningen for DEHP er via mat. DEHP er til stede i flaskevann, men flaskevann utgjør ikke en stor trussel om eksponering for DEHP. Flere studier viser at inntak av DEHP fra mat er langt større enn fra noen annen kilde, og i den generelle befolkningen kan det være så mye som 1000 ganger høyere enn fra vann. Gitt den allestedsnærværende prevalensen av DEHP i miljøet, er en annen måte å ta opp mennesker gjennom en generell miljøeksponering. Eksponeringsveier inkluderer, men er ikke begrenset til, husstøv, inneluft og jord.

Den mest intense eksponeringsgraden for individer for DEHP forekommer hos sykehuspasienter. Det er en forskjell på tre til seks størrelsesordener mellom mengden DEHP som er funnet i vann og matprøver sammenlignet med de som er funnet i væsker som passerte gjennom sykehusutstyr. Dette er ikke overraskende gitt at plastutstyr på sykehus som rør og IV-posere er myke og ofte laget med PVC og mykner. Imidlertid er eksponeringen som en person opplever i et sykehusmiljø, sannsynligvis av kortvarig art (dvs. akutt eksponering). Dermed er det vanskelig å sammenligne med eksponering gjennom mat og vann, noe som vil være mer kontinuerlig og langsiktig over individets levetid (dvs. kronisk eksponering). Man må også ta hensyn til det faktum at DEHP raskt blir eliminert fra kroppen, hvor mellom 65 og 70% av det blir utskilt i løpet av de første 24 timene etter eksponering^[9]. Dette betyr at den generelle befolkningen sannsynligvis ikke vil være utsatt ved vanlige sykehusbesøk. Imidlertid vil personer med visse medisinske tilstander som krever regelmessig behandling (dvs. dialysepasienter, etc.) ha større risiko på grunn av deres hyppigere eksponering for DEHP.

Rart er det at ikke all myk plast inneholder ftalater. De fleste plastemballasjer, vannflasker og matbeholdere er nå i dag i EU og Norge fri for ftalater. Men ikke pust lettet ut ennå. Plastfolie inneholder for eksempel typisk DEHA (di (2-etylheksyl) adipat), som selv om det ikke er teknisk sett et ftalat er kjemisk veldig nær DEHP og har blitt assosiert med leversvulster i gnagerstudier. Et råd er å unngå plast så mye som mulig for å unngå DEHP^[14]. Andre enkle råd for å unngå DEHP eksponering i hverdagen er å kaste gamle plast leker. Heldigvis er flere typer ftalater nå forbudt fra leketøy, tenner, flasker og fôringsprodukter. Men disse lovene fant sted i 2009, så alt laget av myk plast som ble produsert før inneholder sannsynligvis ftalater. Unngå plast når det er mulig, og varm aldri maten i plast. Mat som inneholder fett som kjøtt og ost, er spesielt utsatt for kjemisk utvasking. Spis økologiske råvarer, kjøtt og meieriprodukter. Ftalater brukes i plantevernmidler og finnes også i kloakkslam som brukes i konvensjonelt jordbruk. Det er ikke tillatt på sertifiserte økologiske produkter.

Det var i 2000 da de første dataene ble publisert om den interne eksponeringen

av den generelle befolkningen for DEHP. På det tidspunktet var bare data for monoesteren MEHP inkludert. I mellomtiden har parameterspektret økt jevnt og implementert ved første to, deretter fire av de oksiderte DEHP-metabolittene. Nyere data fra USA og fra Tyskland er i god overensstemmelse og ligger innenfor samme størrelsesorden for eksponering. Å basere eksponeringsestimater utelukkende på MEHP kan undervurdere det reelle omfanget av DEHP-eksponering. Hvis man bare ser på medianeksponeringen for MEHP i dataene for de tidligste målingen, kan det antyde at befolkningen er ubetydelig eksponert for DEHP; bare de sekundære metabolitter beviser den allestedsnære eksponeringen for DEHP. De sekundære metabolittene er uten tvil de dominerende DEHP-metabolittene i urin med median konsentrasjoner over alle studier i USA og Tyskland mellom 15,6 og 85,5 $\mu\text{g} / \text{L}$ ^[24]. Når man tar i betraktning en kronisk eksponering for DEHP sammen med forskjellige eliminasjonsegenskaper for metabolittene, kan de lange halveringstidene for de oksiderte metabolitter føre til utskillelser ved stabil tilstand som er høyere enn utskillelsesnivåene som forventes fra et enkelt DEHP-doseeksperimentet. 5cx - MEPP er sannsynligvis den mest verdifulle parameteren for DEHP-eksponering, og er metabolitten som finnes i høyeste konsentrasjoner i urinprøver av den generelle populasjonen og har halveringstider for eliminering lenge nok til å gjenspeile den tidsvektede og dermed kroniske eksponeringen for DEHP^[25].

Nyere studier fra Hoppin et al., 2002; indikerer at enkelt urinprøver er moderat forutsigbar for hvert enkelt persons eksponering over 3 måneder. Man må derfor forsiktig anta at høye inntak av DEHP individuelt kan reflektere høye eksponeringer over lengre tid, muligens på grunn av en viss livsstil eller individuelle spisevaner. Som en konsekvens kan daglige inntak av DEHP for den generelle befolkningen uttrykt i medianverdier ikke gjenspeile eksponeringssituasjonen for individet. Vi må også påpeke at den generelle befolkningen, inkludert barn, i tillegg er utsatt for en rekke andre ftalater med lignende toksiske effekter^[26].

Siden det er mest sannsynlig at de fleste personene i en generell befolkning vil være i kontakt med PVC produkter er det sannsynlig at man blir eksponert for DEHP eller andre skadelige ftalater. Som tidligere beskrevet er DEHP et hormonforstyrrende stoff og en antatt fare for reproduksjon hos mennesker. Da er det naturlig at man bytter ut DEHP med andre alternativer som er mindre farlige og toksiske, men er det noen garanti for at de nye alternativene til DEHP ikke er like farlig? Di-isononylftalat (DINP) regnes som et av de viktigste industrielle alternativene til DEHP. DINPs toksisitet er blitt utsatt for mye mindre undersøkelser. Spesielt er DINPs kroniske effekter hos pattedyr, som forstyrrelse av lipidsyntese og metabolisme, stort sett uundersøkte. Lipider, enten endogene syntetisert gjennom lipogenese eller stammer fra kosthold, er sammensatt av mettede fettsyrer, enumettede fettsyrer, transfettsyrer og flerumettede fettsyrer. Fettsyrer gir ikke bare energikilder, men utgjør også betydelige komponenter i cellemembranene. Metaboliserte lipider fungerer også som hormonelle mediatorer, som regulerer flere funksjoner inkludert betennelsesresponser. DINP forårsaker forstyrrelser i lipidrelatert metabolisme, så vel som induksjon av oksidativt stress og aktivering

av immunresponser, derfor er dette et dårlig alternativ til uttbygging av DEHP. DINP har allerede blitt forbudt til bruk som mykner i mange land.^[18]

Et relativt nytt alternativ til DEHP er DINCH. Forskning viser at DINCH-migrasjon fra produkt til omverdenen er åtte ganger lavere enn DEHP-migrasjon. På grunn av lignende viskositeter og mekaniske egenskaper krever DINCH-erstatning for DEHP ikke kostbare endringer i myknerinnholdet eller i bruk av viskositetsmodifiseringsmidler. Denne nye mykneren ble brakt til markedet som et følsomt alternativ til DEHP, og har gjennomgått omfattende toksikologiske tester. BASF opplyser at DINCH har en 'utmerket toksikologisk profil' uten reproduksjonsfare, for eksempel testikkel toksisitet, nedsettelse av fruktbarhet, endokrin forstyrrelse og ingen bevis for spredning av kreftfremkallende egenskaper eller miljøfarer. BASF er verdens største kjemiske konsern, og har sete i Ludwigshafen i Tyskland. Selv om testing ikke viste toksisitet hos mødre eller utvikling av fostere, fant gjentatte doser og multi-generasjonsstudier på rotter økt lever-, nyre-, skjoldbrusk- og testikkelvekt hos alle grupper i gjentatt dosestudie^[27]. Dette gjør DINCH til et mye bedre alternativ som mykner enn DEHP.

Et annet nytt alternativ er ATBC. Aktuelle data indikerer at ATBC har ingen eller lav genotoksisitet og lav akutt toksisitet. Selv om man har observert moderat øyeirritasjon hos dyr, ble ATBC ikke funnet å forårsake hudirritasjon eller sensibilisering. Toksisitetsforsøk med gjentatt dose demonstrerte hematologiske og biokjemiske forandringer som resulterte i økt levervekt. Den kritiske effekten hos eksperimentelle rotter syntes å være reproduksjonstoksisitet, noe som resulterte i redusert kroppsvekt^[27].

DEHA som før har blitt sett som et alternativ til DEHP ser ikke ut til å forårsake genotoksisitet, og selv om det er lett irriterende for kaninhud, har DEHA ikke sensibiliseringseffekter og har en veldig mild akutt toksisitet. På grunn av begrenset bevis på kreftfremkallende egenskaper hos dyr, er DEHA klassifisert som en kategori 3 kreftfremkallende av International Institute of Research on Cancer (IARC). I toksisitetsstudier med gjentatt dosering produserte DEHA doseavhengige endringer i kropps- og levervekt hos menn, kvinner og avkom, samt betydelig økt forekomst av leversvulster hos kvinnelige mus. Imidlertid forventes ikke leversvulster å være korrelert med eksponering hos mennesker, da de er induert av peroksisomproliferasjon, en mekanisme som involverer hormonreseptorer uttrykt på mye lavere nivåer i menneskers lever enn hos mus. Når det gjelder reproduksjonstoksisitet, har DEHA, i motsetning til DEHP, ikke vist skadelige testikkel- eller anti-androgene effekter (i doser på opptil 1200 mg/Kg vekt per dag). Studier har vist at DEHA induserer mild til moderat utviklingstoksisitet ved henholdsvis 400 og 800 mg/Kg vekt per dag, noe som resulterer i en forlenget svangerskapsperiode, mindre valpestørrelse og økt forekomst av postnatal død. Selv om molekylstrukturene til DEHP og DEHA er analoge, studier har bekreftet at DEHA ikke har endokrine effekter som ligner DEHP.

TETM som også er sett på som et alternativ til DEHP har vist seg å ha lav akutt oral og dermal toksisitet i dyreforsøk, men var mer giftig ved innånding og bør

klassifiseres som skadelig ved innånding. Tilgjengelige data indikerer at TETM ikke er mutagent eller kreftfremkallende. Selv om svak hudirritasjon hos dyr er observert, var det ingen sensibilisering fra TETM. I en human dermalundersøkelse på 203 frivillige produserte TETM svakt erytem hos fire individer og ingen bevis for sensibilisering. Kroniske toksisitetsstudier i gnagere viste svakt økte levervekter og leverenzymmer, samt svak induksjon av peroksisomproliferasjon. Data viser at graden av levertoksisitet var langt mindre hos dyr behandlet med TETM sammenlignet med DEHP. Reproduksjonstoksisitet og utviklingstoksisitet ble studert av Japans helsedepartement i en sondeundersøkelse på rotter i tre doser (100, 300 og 1000 mg/Kg per dag) TETM. Undersøkelse av testikler fant reduserte spermatocytter og spermatider hos menn ved de to høyeste dosnivåene. Ingen effekter av TETM ble påvist på kroppsvekt, eggstokker, reproduktive organvekter, reproduksjonsevne hos morsdammer, og ingen endringer i levedyktighet eller kroppsvekt ble påvist hos avkom. Selv om data antyder TETM som en lovende mykner, og det pågår en innsats for å bytte til dette tilsynelatende tryggere og lavere migrasjons DEHP-alternativet, er det nødvendig med mer konsistent forskning på reproduksjons- og utviklingstoksisitet før TETM rutinemessig kan brukes som PVC-mykner^[27].

En mykner som også har blitt sett på som alternativ til DEHP er polyadipat. En fersk undersøkelse som målte ekstraksjon av DEHP og polyadipat fra PVC nasogastriske rør gjennom mage og føringsløsning, fant at polyadipatutvasking var 10 ganger lavere enn for DEHP i føringsløsningsgruppen og 100 ganger lavere i magesaftgruppen. Denne studien antydte at polyadipat nasogastrisk rør bør brukes som et alternativt produkt for å redusere DEHP-eksponering^[21]. Imidlertid er kritiske data om utviklings- og reproduksjonstoksisitet for polyadipater ikke tilgjengelige, og potensielle bivirkninger er ikke vurdert i nyere forskning. Siden det ikke finnes mye data om bivirkninger av eksponering til polyadipat og det ikke er tilgjengelig data om reproduksjonstoksisitet er dette et dårlig alternativ til DEHP. Polyadipater kan dermed ha ukjente og flere negative konsekvenser ved eksponering enn de for DEHP.

Når det kommer til PVC frie produkter er det gjort lite forskning og det dermed finnes lite data om giftighetene til disse produktene og hvordan de vil påvirke menneskers helse. Som tidligere nevnt om silikon så mangler det data om utviklingstoksisitet og reproduksjonstoksisitet, men kritiske med den økte bruken av silikon da spesielt innenfor medisinske områder. Annet PVC fritt materiale som tenkes å brukes i medisinske områder er EVA. Selv om det foreligger toksisitetsdata om råvarene som ble brukt i produksjonen av EVA. Har nyere forskning ikke funnet noen kreftfremkallende egenskaper eller andre relevante helsedata relatert til EVA^[27]. Det at de ikke er kreftfremkallende og ikke har noe hormonforstyrrende egenskaper gjør EVA til en god kandidat for PVC-frie produkter.

De eksisterende, men ufullstendige toksikologiske og epidemiologiske dataene om DEHP-frie alternative myknere og PVC-frie polymerer indikerer at de potensielt er mindre skadelige enn neonatal eksponering for DEHP, og kan anses som

egnede i medisinske poser og slanger, spesielt når de brukes i prosedyrer med høy eksponering. Selv om livssyklusanalyser av DEHP-alternativer er viktige, kan det være en fullstendig tilbaketrekking av PVC i medisinske slanger og poser på grunn av de kjente miljø- og helsefarene knyttet til produksjon og avhending av PVC, og utvaskingspotensialet fra alternative DEHP-frie myknere. Den mest passende løsningen, spesielt når den inneholder eller transporterer lipidløsninger, og bruk av PVC-frie polymerer kan være det foretrukne alternativet. På grunn av betydelige datahull og mangelen på konsistente metoder for å sammenligne helse- og økologiske effekter av forbindelser beskrevet ovenfor, er en grundig analyse av disse alternativene til PVC og DEHP nødvendig.

Sykehus krever stadig mer PVC-frie produkter, og driver dermed forskningen og utviklingen i det alternative polymermarkedet. Europeiske produsenter og leverandører iverksetter reguleringstrykk, og denne etterspørselen fører til økt utvikling av PVC-frie alternativer, selv om teknisk presise produkter kanskje ikke eksisterer ennå for hvert DEHP-holdig produkt. En annen viktig vurdering er at en omfattende bytte til DEHP-frie produkter i en offentligsetting kan utgjøre et flerårig forsøk på grunn av iboende kontraktsmessige kjøpsavtaler mellom leverandørprodusenter / leverandører og sykehus. Ettersom nye produkter med alternative mykgjørere og polymerer vises på markedet for medisinsk utstyr, er det viktig å veie deres potensielle helseeffekter mot DEHP, spesielt i intensivavdelingen. Omfattende subkroniske og kroniske toksisitetsstudier på alternative myknere og polymerer er kritiske. Med tanke på økt følsomhet hos nyfødte, så vel som de kjente skadelige helseeffekter av DEHP, bør ethvert DEHP-fritt alternativ vurderes grundig basert på omfattende toksikologisk undersøkelse, overvåking for langsiktige helseeffekter og sikkerhetsstandarder, så vel som dets funksjonelle effektivitet, kostnadseffektivitet og forskriftsoverholdelse.

4 Konklusjon

På grunn av den utbredte bruken og allestedsnærværende tilstedeværelsen i miljøet, finner DEHP til slutt veien inn i mennesker. Det er vist i denne gjennomgangen at det er en bred enighet om at denne eksponeringen hovedsakelig skyldes inntak gjennom mat og at flaskevann i PET-flasker bare spiller en veldig liten rolle i denne eksponeringen. I sistnevnte tilfelle er det høyst usannsynlig at forurensningen av vannet stammer fra selve beholdermaterialet, men det var mer sannsynlig forurenset i et tidligere produksjonstrinn eller i vannkilden. Imidlertid er det et anvendelsesområde der utvasking av DEHP fra en beholder til en væske i kontakt med den forekommer i betydelig grad, og det er i sykehusutstyr, noe som kan resultere i høy akutt eksponering. Dette er spesielt problematisk for de som trenger regelmessig legehjelp.

Når det gjelder metabolisme og toksikokinetikk av DEHP, vet vi i dag at nesten hele dosen av DEHP utskilles i urin hos voksne. Det er liten til ingen data som er tilgjengelige om barn. Oksiderte metabolitter (5OH - MEHP, 5oxo - MEHP,

5cx - MEPP og 2cx - MMHP) er de viktigste urinære DEHP-metabolittene hos voksne mennesker, og data fra nyfødte og barnehagebarn indikerer at oksiderte DEHP-metabolitter også er de viktigste metabolittene. De oksiderte metabolitter har ganske lange halveringstider for eliminering fra 10–24 timer sammenlignet med den enkle monoester MEHP. Disse lange halveringstidene for eliminering indikerer at under kroniske eksponeringsbetingelser for de allestedsnærværende tilstedeværende ftalater, kan DEHP eller noen av dens oksiderte metabolitter samle seg i kroppen. Videre gir nyere studier første hint om at disse oksiderte metabolitter kan være de ultimate DEHP-toksiske stoffene. Alle ovennevnte punkter gjør oksiderte DEHP-metabolitter til de valgte parametrene for biologisk overvåking. Bioovervåkningsdata viser at den generelle befolkningen og barn er allestedsnær eksponert for DEHP. Basert på utskillelse av DEHP-metabolitten i urinen, er barn betydelig mer utsatt enn voksne. Beregningsmodeller viser at internasjonale forebyggende grenseverdier som TDI og RfD kan overskrides på individuell basis.

To alternative tilnærminger er tilgjengelige for å erstatte DEHP-produkter: 1. erstatning med DEHP-frie myknere; og 2. utskifting av PVC fullstendig ved bruk av andre polymerer. Begge tilnærminger ser ut til å gi mindre skadelige erstatninger til DEHP der DINCH og TETM ser ut til å være de beste alternative myknerne med lave negative egenskaper ved bruk, men PVC-frie polymerer som det foretrukne alternativet ved medisinsk bruk. På grunn av betydelige datahull er systematisk toksikologisk testing av DEHP-frie alternativer avgjørende. Fortsatt utvikling av alternative produkter er også nødvendig.

Referanser

- [1] *Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley, jun 2000.
- [2] A. C. Gore, V. A. Chappell, S. E. Fenton, J. A. Flaws, A. Nadal, G. S. Prins, J. Toppari, and R. T. Zoeller, “Executive summary to EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals,” *Endocrine Reviews*, vol. 36, pp. 593–602, dec 2015.
- [3] N. M. Grindler, L. Vanderlinden, R. Karthikraj, K. Kannan, S. Teal, A. J. Polotsky, T. L. Powell, I. V. Yang, and T. Jansson, “Exposure to phthalate, an endocrine disrupting chemical, alters the first trimester placental methylome and transcriptome in women,” *Scientific Reports*, vol. 8, apr 2018.
- [4] G. Latini, A. Verrotti, and C. De Felice, “Di-2-ethylhexyl phthalate and endocrine disruption: A review,” *Current drug targets. Immune, endocrine and metabolic disorders*, vol. 4, pp. 37–40, 04 2004.
- [5] J. Doull, R. Cattley, C. Elcombe, B. G. Lake, J. Swenberg, C. Wilkinson, G. Williams, and M. van Gemert, “A cancer risk assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate: Application of the new u.s. EPA risk assessment guidelines,” *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 29, pp. 327–357, jun 1999.
- [6] T. Angerer, J. & Weiss, *Biological Monitoring: Prospects in Occupational and Environmental Medicine*. Wiley-VCH, 2002.
- [7] H.-D. Gilsing, J. Angerer, and D. Prescher, “Monophthalates with oxidized c5-carbon in the ester chain: A simple synthetic access to two major metabolites of bis-(2-ethylhexyl)-phthalate,” *Monatshefte fuer Chemie / Chemical Monthly*, vol. 133, pp. 1147–1155, aug 2002.
- [8] P. Schmid and C. Schlatter, “Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)-phthalate in man,” *Xenobiotica*, vol. 15, pp. 251–256, jan 1985.
- [9] H. M. Koch, J. Angerer, H. Drexler, R. Eckstein, and V. Weisbach, “Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) exposure of voluntary plasma and platelet donors,” *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, vol. 208, pp. 489–498, nov 2005.
- [10] R. M. David, “Exposure to phthalate esters,” *Environmental Health Perspectives*, vol. 108, oct 2000.
- [11] J. Regnier, C. Bowden, and J. Lhuguenot, “Effects on rat embryonic development in vitro of di-(2-ethylhexyl) phthalate (dehp) and its metabolites,” *Toxicologist*, vol. 78, pp. 38–9, 2004.
- [12] Miljødirektoratet, “Ftalater.” <https://miljostatus.miljodirektoratet.no/tema/miljogifter/prioriterte-miljogifter/ftalater/>, 2019. Hentet 18.03.20

- [13] A. Guart, F. Bono-Blay, A. Borrell, and S. Lacorte, "Effect of bottling and storage on the migration of plastic constituents in spanish bottled waters," *Food Chemistry*, vol. 156, pp. 73–80, aug 2014.
- [14] H. C. Erythropel, M. Maric, J. A. Nicell, R. L. Leask, and V. Yargeau, "Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure," *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 98, pp. 9967–9981, nov 2014.
- [15] A. Tripathi, P. K. Dubey, V. K. Pandey, G. Tripathi, S. Hazarika, K. Sairam, and A. Sahu, "Di-(2-ethylhexyl) phthalate (dehp) and ovarian physiology : A brief review of therapeutic potential of asparagus racemosus on dehp-induced toxicity," 2018.
- [16] V. A. Karle, B. L. Short, G. R. Martin, D. I. Bulas, P. R. Getson, N. L. C. Luban, A. M. O'Brien, and R. J. Rubin, "Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate," *Critical Care Medicine*, vol. 25, pp. 696–703, apr 1997.
- [17] J. E. Crespo, R. Balart, L. Sanchez, and J. López, "Substitution of di(2-ethylhexyl) phthalate by di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate as a plasticizer for industrial vinyl plastisol formulations," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 104, no. 2, pp. 1215–1220, 2007.
- [18] Y. Huang, F. Sun, H. Tan, Y. Deng, Z. Sun, H. Chen, J. Li, and D. Chen, "DEHP and DINP induce tissue- and gender-specific disturbances in fatty acid and lipidomic profiles in neonatal mice: A comparative study," *Environmental Science & Technology*, vol. 53, pp. 12812–12822, oct 2019.
- [19] E. Testai, P. Hartemann, S. C. Rastogi, U. Bernauer, A. Piersma, W. D. Jong, H. Gulliksson, R. Sharpe, D. Schubert, E. Rodríguez-Farre, M. Epstein, I. Emri, P. Hartemann, P. Hoet, N. Leitgeb, L. M. Martinez, A. Proykova, L. Rizzo, E. Rodriguez-Farré, L. Rushton, K. Rydzynski, T. Samaras, E. Testai, and T. Vermeire, "The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update)," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 76, pp. 209–210, apr 2016.
- [20] A. S. Chawla and I. Hinberg, "Leaching of plasticizers from and surface characterization of PVC blood platelet bags," *Biomaterials, Artificial Cells and Immobilization Biotechnology*, vol. 19, pp. 761–783, jan 1991.
- [21] U. Subotic, T. Hannmann, M. Kiss, J. Brade, K. Breitkopf, and S. Loff, "Extraction of the plasticizers diethylhexylphthalate and polyadipate from polyvinylchloride nasogastric tubes through gastric juice and feeding solution," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 44, pp. 71–76, jan 2007.
- [22] J. Trudel, M. W. Gauderer, M. J. Drews, and M. LaBerge, "Lipid uptake by

- silicone enteral access feeding devices,” *Journal of Pediatric Surgery*, vol. 33, pp. 880–884, jun 1998.
- [23] M. RAHMAN and C. BRAZEL, “The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges,” *Progress in Polymer Science*, vol. 29, pp. 1223–1248, dec 2004.
- [24] B. C. Blount, M. J. Silva, S. P. Caudill, L. L. Needham, J. L. Pirkle, E. J. Sampson, G. W. Lucier, R. J. Jackson, and J. W. Brock, “Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population.,” *Environmental Health Perspectives*, vol. 108, pp. 979–982, oct 2000.
- [25] R. Preuss, H. M. Koch, and J. Angerer, “Biological monitoring of the five major metabolites of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine using column-switching liquid chromatography–tandem mass spectrometry,” *Journal of Chromatography B*, vol. 816, pp. 269–280, feb 2005.
- [26] R. Hauser, J. D. Meeker, S. Park, M. J. Silva, and A. M. Calafat, “Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age,” *Environmental Health Perspectives*, vol. 112, pp. 1734–1740, dec 2004.
- [27] E. D. S. V. Vliet, E. M. Reitano, J. S. Chhabra, G. P. Bergen, and R. M. Whyatt, “A review of alternatives to di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical devices in the neonatal intensive care unit,” *Journal of Perinatology*, vol. 31, pp. 551–560, feb 2011.