

Eksperimentel model for hudeksponering fra forbrugerprodukter

Forskere har udviklet et første bud på en model, som kan måle overførslen af kemiske stoffer fra produktoverflader til bomuld ved en given type berøring.

Af Per Axel Clausen, seniorforsker, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, NFA

Ny viden er nødvendig for, at producenter og myndigheder bedre kan vurdere, om forbrugere risikerer at blive påvirket af kemiske stoffer i de produkter, de køber, når de rører ved produkterne. Et netop afsluttet forskningsprojekt har identificeret to hovedmekanismer, der styrer overførslen af kemiske stoffer fra udvalgte forbrugerprodukter til bomuld (surrogathud) og foreslået en model, der kan måle overførslen. Modellen tager udgangspunkt i en diffusionskontrolleret og en mekanisk masse-transport og kan prædicere eksperimentelle data med en høj korrelationskoefficient på $r^2 = 0,92$. Projektet blev udført i et samarbejde mellem forskere fra Danmark, Holland og Belgien. Projektet har ikke undersøgt den videre transport af kemikalierne fra huden og ind i kroppen.

Hudeksponering er en af de vigtige eksponeringsveje, når forbrugerprodukter skal risikovurderes, bl.a. via EU's REACH-lovgivning (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, EC No. 1907/2006). De hidtil anvendte modeller er generelt meget forsimplede og bygger stort set kun på viden om, hvor meget af et stof der er i produktet og en antagelse om, at en vis brøkdel af stoffet afsættes på huden, når man rører ved produktet. Formålet med dette forskningsprojekt [1] har været at lave en mere præcis model for, hvor meget af et givet stof i et forbrugerprodukt, der kan overføres til huden ved berøring, men ikke hvor meget der optages i kroppen, når stoffet er på huden.

Hvilke forbrugerprodukter?

Det vil stort set være umuligt for den almindelige forbruger at vurdere, om et givet forbrugerprodukt kan afgive et eller andet kemisk stof til huden ved berøring. Det må overlades til myndighederne og de firmaer, der producerer produkterne.

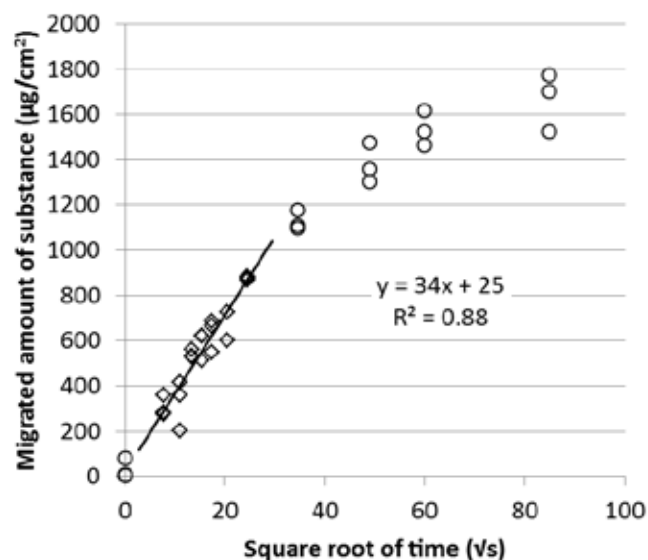
Nogle kemiske stoffer er tilsat produktet for at gøre det mere funktionelt. Det gælder f.eks. en plastblødgører i PVC. Plastblødgøreren bliver tilsat for at gøre PVC'en fleksibel, så producenten ønsker, at blødgøreren forbliver i produktet. De store polymere PVC-molekyler udgør en statisk matrix, som plastblødgøreren bevæger sig i. På den måde kan plastblødgøreren vandre ud til overfladen af produktet, hvorfra den så kan overføres til huden. For kemiske stoffer der kan overføres til huden, vil der typisk være tale om stoffer, der består af et relativt lille molekyle, hvad der muliggør bevægelse ved diffusion.

I andre tilfælde er kemiske stoffer tilsat for at kunne hjælpe

til i en proces. Det kan f.eks. være for at hjælpe med at danne en film på overfladen af maling, efter den er påført. Sådan et stof skal ikke længere være i malingen, efter den er tør. Det vil derfor bevæge sig ud af malingen i løbet af dage eller op til flere måneder efter, at malingen er påført.

Endelig kan forbrugerprodukter indeholde kemiske stoffer, som er et biprodukt fra produktionen, og som derfor ikke har nogen funktion. Generelt vil der være større risiko for, at et lavkvalitetsprodukt kan indeholde biprodukter, der kan overføres til huden ved berøring, sammenlignet med højkvalitetsprodukter.

Det var relativt vanskeligt at udvælge forbrugerprodukter til forskningsprojektet, da de skulle opfylde mange forskellige krav. Produkterne skulle være almindelige og udbredte, kunne medføre hudkontakt samtidig med, at det skulle være relativt let at måle det kemiske stof, som kan komme i kontakt med huden. Vi endte med at udvælge 10 forskellige polymer-coatede tekstiler til fremstilling af tøj, fire forskellige PVC gulvbelægninger og en type inkjet printet A4-papir, tabel 1, side 20.



Figur 1. Migrationskurve for afgivelse af DiNP fra PVC-coated viscose/polypropylen (70/30) til methanol plottet mod kvadratroden af tiden. For beregning af diffusionskoefficienten (D) blev et affædt udtryk af Ligning (1) fittet til den lineære del af kurven, der er markeret med ♦ (i de fleste tilfælde mellem 60 og 600 sekunder). Figuren er reproduceret fra [1].

Teori og model

Vi udviklede vores teori og model i et samspil mellem litteraturen og egne forsøg i laboratoriet. Vi endte i mange blindgyder, før vi kunne formulere følgende og forsimplede teori, der er baseret på mange antagelser. Vel vidende, at mange mekanismer er aktive på samme tid, overvejede vi at opdele transporten af det kemiske stof i tre faser: fra det indre af produkt-matricen ud til overfladen (donor-overfladen), fra donor-overfladen til acceptor-overfladen (hud eller surrogathud) og fra acceptor-overfladen ind i acceptor-matricen. Hele transportkæden vil være kontrolleret af det langsomste led. Til sidst valgte vi at opdele transporten i en diffusionsbaseret masstransport og en mekanisk masstransport.

For den diffusionsbaserede masstransport:

- Diffusion inde i produkt-matricen og ud til overfladen
- Diffusionstransport over interfacet mellem produkt-overfladen (donor-overfladen) og acceptor-overfladen (hud eller surrogathud)
- Diffusion inde i acceptor-matricen.

For den mekaniske masstransport:

- Overførsel pga. vedhæftning af det kemiske stof til acceptor-overfladen efter kontakt
- Overførsel til acceptor-overfladen pga. friktion ved, at acceptor-overfladen trækkes hen over donoroverfladen.

Ud over disse mekanismer anses det som en forudsætning for friktionsbaseret masstransport, at der eksisterer en tynd overfladefilm af det kemiske stof uden på produktet.

Den såkaldte *migration* af et kemisk stof fra en produktmatrice kan beskrives ved hjælp af Fick's anden diffusionslov. Piringer (1994) [3] viste med en forsimplet løsning til Fick's anden lov, at afgivelse af et kemisk stof fra en produktmatrice til et ekstraktionssolvent initial kan antages at afhænge lineært af kvadratroden af tiden:

$$\frac{m_{L,t}}{A} = \frac{2 \cdot C_0 \cdot \sqrt{10000 \cdot D \cdot t}}{\sqrt{\pi}}, \quad (1)$$

hvor $m_{L,t}$ er massen (μg) af det kemiske stof, A er overfladearealet af produktet (cm^2), C_0 er den initiale koncentration af det kemiske stof i produktet ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$), D er diffusionskoefficienten af stoffet i produktmatricen (m^2/s) og t er kontakttiden/migrationsiden (s).

Hvis man antager, at det kemiske stof i produkt-matricen diffunderer ud til overfladen, hvor det bliver en del af overfladefilmen, og herefter diffunderer videre ind i acceptor-matricen, samtidig med at der sker en mekanisk masstransport, kan man opstille følgende ligning for overførsel af et kemisk stof fra en produktoverflade ved kontakt til en acceptor-overflade (hud eller surrogathud):

$$T(\text{produkt}) = \frac{2 \cdot C_0 \cdot \sqrt{10000 \cdot D \cdot t}}{\sqrt{\pi}} + C_S \cdot T_R, \quad (2)$$

hvor $T(\text{produkt})$ er overførsel af kemisk stof fra produkt til acceptor-overflade ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), C_S er overfladekoncentrationen af det kemiske stof på produkt-overfladen og T_R er den relative overførsel af det kemiske stof ved en udelukkende mekanisk overførsel, altså når diffusion er negligeret.

Det første led i ligningen beskriver diffusionsbidraget til overførslen, hvor det antages, at diffusionen inde i produkt-matricen er det begrænsende led - altså at diffusionen inde i huden eller surrogathuden er meget hurtigere. Det antages i hvert fald at være tilfældet for bomuld, hvor diffusionen formentlig hovedsageligt foregår i luftfyldte porrer. Det andet led i ligningen beskriver det mekaniske bidrag til masstransporten.

Initial koncentration, diffusionskoefficient og overfladefilmkoncentration

Den initiale koncentration af det kemiske stof i produkterne blev målt ved en udtømmende ekstraktion med methanol og efterfølgende analyse med GC-MS eller HPLC, tabel 1, side 20. Diffusionskoefficienten blev bestemt ved hjælp af et relativt simpelt eksperiment, hvor et lille stykke af produktet blev lagt i en kolbe med methanol til tiden $t = 0$, og derefter blev der udtaget prøver på forskellige tidspunkter. Disse prøver blev også analyseret med GC-MS eller HPLC. Den migrationskurve, vi kunne tegne ud fra resultaterne, blev analyseret ved hjælp af ligning (1), så det blev muligt at udregne diffusionskoefficienten, figur 1.

Eksistensen af en overfladefilm er hypotetisk, men den støttes til en vis grad af nogle få undersøgelser. En af disse undersøgelser hævder, at dårlig opblanding af PVC og plastblødgørere kan medføre, at blødgøreren "sveder" ud på overfladen af PVC'en [2]. Overfladekoncentrationen kunne i princippet estimeres ved at ekstrapolere migrationskurverne tilbage til $t = 0$. Kun i ét tilfælde kunne vi bestemme en værdi, der var signifikant større end 0; dvs. at der er meget stor usikkerhed på et sådan estimat.

I stedet estimerede vi overfladekoncentrationen på grundlag af prøver, som vi udtog fra migrationseksperimenterne til tiden meget tæt på 0. Vi vurderede dog, at disse prøver i praksis var udtaget mellem to og seks sekunder efter, at produktet var lagt i kolben. Derfor blev de målte koncentrationer fratrullet den migration, der havde fundet sted i tidsrummet mellem to og seks sekunder. Der er derfor angivet minimums- og maksimumsværdier i tabel 1, side 20.





5 grunde til at kigge efter VPO-mærket, når du vælger varmepumpe-installatør:

Nr.3

Du får automatisk ekstra garanti på din varmepumpe, hvis installationen er udført efter VPO's kravspecifikationer

Varmepumpeordningen har sekretariat ved Teknologisk Institut og uddanner danske installatører af varmepumper, så du som husejer kan føle dig tryk og sikker i dit valg.

Læs alle fem gode grunde på www.vpo5.dk



VARMEPUMPEORDNINGEN - VPO
KVALITETSSIKRINGSORDNINGEN FOR VARMEPUMPEINSTALLATØRER

Tabel 1. Målte værdier af initialkoncentration, diffusionskoefficient og overfladekoncentration for det kemiske stof i produktet.

Produkt, kemisk stof*	Initialkoncentration af det kemiske stof i produkt (C_0) (mg/cm ³) $\pm$ 95 % CI	Diffusionskoefficient af det kemiske stof i produktet (D) (m ² /s) $\pm$ 95% CI	Estimeret overfladefilmkoncentration af det kemiske stof (C_s) Min – Max (µg/cm ²)
PVC gulvbelægning			
PVC gulv (blåt), DEHP	156 $\pm$ 24	6,6·10 ⁻¹³ $\pm$ 3,6·10 ⁻¹³	26 – 34
PVC gulv (grønt), DEHP	176 $\pm$ 27	2,0·10 ⁻¹² $\pm$ 5,7·10 ⁻¹³	53 – 70
PVC gulv (rødt), DEHP	70 $\pm$ 9	1,3·10 ⁻¹¹ $\pm$ 3,1·10 ⁻¹²	19 – 36
PVC gulv (rødt), DnBP	111 $\pm$ 16	2,0·10 ⁻¹² $\pm$ 6,1·10 ⁻¹³	< 0 – 6
PVC gulv (rødt), DiBP	44 $\pm$ 7	1,3·10 ⁻¹¹ $\pm$ 3,2·10 ⁻¹²	5 – 15
PVC (hvidt), DINCH	225 $\pm$ 22	1,6·10 ⁻¹¹ $\pm$ 7,8·10 ⁻¹²	122 – 181
Tekstiler			
Polyester, PVC-coatet, DEHP	38 $\pm$ 6	3,0·10 ⁻¹² $\pm$ 5,4·10 ⁻¹³	< 0 – 2
Bomuld, PVC-coatet, DEHP	33 $\pm$ 3	7,5·10 ⁻¹² $\pm$ 2,3·10 ⁻¹²	< 0
70 % viscose + 30 % polypropylene, PVC-coatet, DEHP	32 $\pm$ 2	7,5·10 ⁻¹² $\pm$ 1,4·10 ⁻¹²	15 – 20
Polyester, PVC-coatet, DiNP	184 $\pm$ 7	1,1·10 ⁻¹² $\pm$ 1,4·10 ⁻¹³	42 – 55
Bomuld, PVC-coatet, DiNP	167 $\pm$ 7	4,5·10 ⁻¹² $\pm$ 6,1·10 ⁻¹³	36 – 59
70 % viscose + 30 % polypropylene, PVC-coatet, DiNP	161 $\pm$ 44	4,5·10 ⁻¹² $\pm$ 1,7·10 ⁻¹²	< 0 – 2
Polyester, polyurethan1-coatet, DMF	6 $\pm$ 1	3,1·10 ⁻¹² $\pm$ 1,9·10 ⁻¹²	< 0
Bomuld, polyurethan1-coatet, DMF	5 $\pm$ 1	6,7·10 ⁻¹² $\pm$ 6,5·10 ⁻¹²	< 0
Polyester, polyurethan2-coatet, DMF	7 $\pm$ 1	2,8·10 ⁻¹¹ $\pm$ 7,9·10 ⁻¹²	< 0
Bomuld, polyurethan2-coatet, DMF	6 $\pm$ 2	7,2·10 ⁻¹² $\pm$ 8,7·10 ⁻¹²	25 – 26
Polyester, polyurethan2-coatet, DMA	5 $\pm$ 3	-	-
Bomuld, polyurethan2-coatet, DMA	15 $\pm$ 10	-	-
Printet papir			
Inkjet-printet papir, Disperse Blue 360	5 $\pm$ 1	1,8·10 ⁻¹² $\pm$ 2,1·10 ⁻¹³	< 0

*DEHP = di-(2-ethylhexyl) phthalat, DnBP = di-n-butyl phthalat, DiBP = di-iso-butyl phthalat, DINCH = di-iso-nonyl cyclohexanedicarboxylat, DiNP = di-iso-nonyl phthalat, DMF = dimethylformamid, DMA = dimethylacetamid, Disperse blue 360 = 2-((4-(Diethylamino)-2-methylphenyl)azo)-5-nitrothiazole.

Tabel 1. Målte værdier af initialkoncentration, diffusionskoefficient og overfladekoncentration for det kemiske stof i produktet.

Overførsel fra overflader til bomuld

Argumentet for at bruge bomuld som acceptoroverflade er, at det har været afprøvet før, at det kan gøre forsøgene mere reproducerbare og at det kan gøre forsøgene langt mindre omkostningskrævende (dvs. økonomisk overkommelig), end hvis man bruger mennesker. Figur 2 viser det udstyr, vi brugte til at udføre overførselseksperimenterne. Efter eksperimentet analyserede vi bomulden ved hjælp af ekstraktion og GC-MS- eller HPLC-analyse.

Der blev udført to forskellige typer eksperimenter. Det ene var et forsøg med ”spiked substrates”, hvor en kendt overfladekoncentration af det givne kemiske stof er påført enten aluminium (neutralt substrat) eller glas (polært substrat). Det andet eksperiment var at måle overførslen fra de udvalgte produkter. Forskellen på de to eksperimenter er, at ”spiked substrates” har en kendt overfladekoncentration og ikke nogen diffusion fra matricen (substratet), som tilfører mere stof til overfladen, mens overfladekoncentrationen på de udvalgte produkter er noget mere usikker. Til gengæld er der diffusion af det

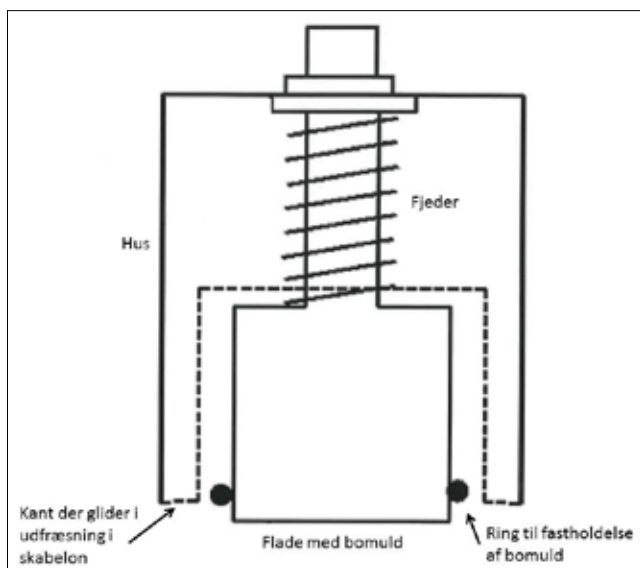
kemiske stof fra produktmatricen til overfladefilmen.

I hvert af de to typer eksperimenter anvendte vi bomuld behandlet på tre forskellige måder. Der blev brugt ubehandlet, tørt bomuld og bomuld befugtet med kunstig sved til eksperimenterne med ”spiked substrates”. Til eksperimenterne med produkterne anvendte vi også bomuld befugtet med methanol, som betragtes som *worst case* mht. overførsel. Resultaterne af overførselsforsøgene med ”spiked substrates” ses i figur 3. Resultaterne af overførselsforsøgene med produkterne ses i figur 4.

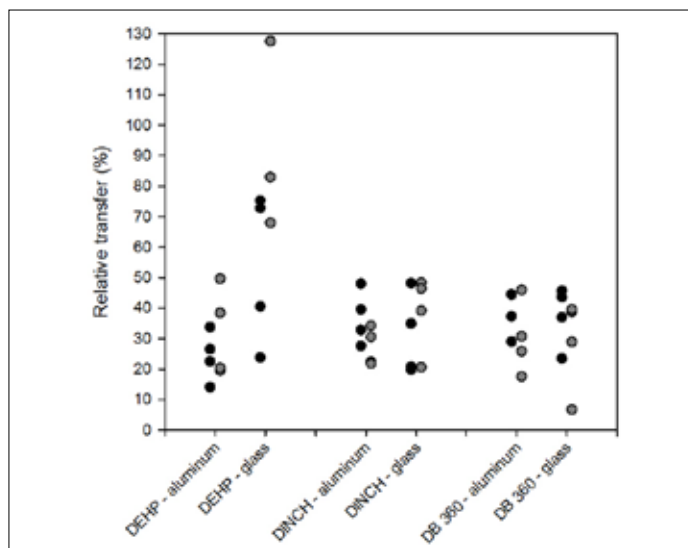
Generelt viser forsøgene med ”spiked substrates”, at der er en meget høj overførsel med et gennemsnit på omkring 30% af den påførte mængde af kemisk stof. Der var ingen signifikante forskelle i overførslerne af DEHP, DINCH eller DB360 (se tabel 1 for forkortelser) mellem tør bomuld og bomuld med kunstig sved, ligesom der heller ikke var forskel på aluminium eller glas. Der blev kun overført mere DEHP fra glas. Det skyldes muligvis analytisk usikkerhed pga. et højt baggrunds niveau.

Både den høje overførsel og det faktum, at der ikke var nogen effekt af substratet, kan tænkes at skyldes en relativ tyk film af kemisk stof på substraterne. Overførselsforsøgene med forbrugerprodukterne viste en meget lavere overførsel med et gennemsnit på omkring 3% af overfladefilmen. Her har vi at gøre med en realistisk overfladefilm, samtidig med at der diffunderer kemisk stof ud fra produktmatricen fra forbrugerprodukterne, som formentlig bidrager til overførslen. Dette er ikke

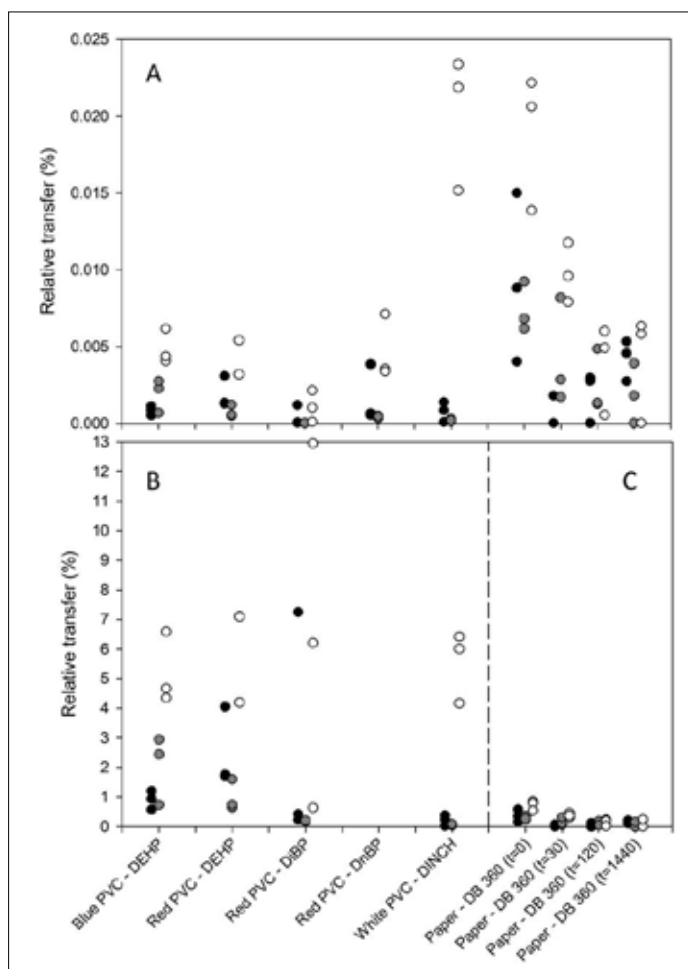
tilfældet med de ”spiked substrates”. Det særlige forsøg med printet papir, hvor overførslen måles på forskellige tidspunkter efter udprintning, viser, at overførslen falder, efterhånden som blækket tørrer.



Figur 2. Den såkaldte ”TNO wipe sampler” består af en lille holder til bomuldsstykket, hvori der findes en fjeder, som giver et konstant tryk mod den overflade, hvorfra der skal måles overførsel. En skabelon med de tre udfræsninger placeres på overfladen, hvorfra der skal måles overførsel. Wipe sampler’en med bomuld sættes i en udfræsning og føres over overfladen i alle tre udfræsninger. Det tager i alt ca. seks sekunder.



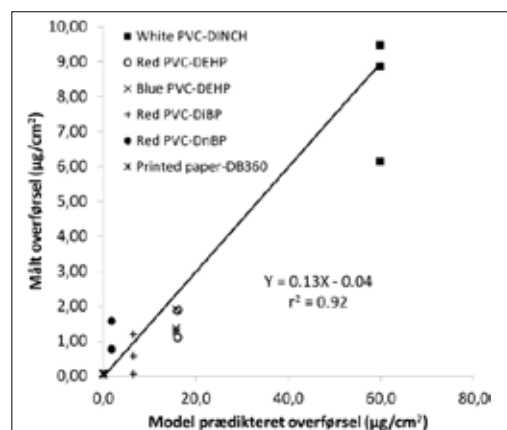
Figur 3. Den målte, relative overførsel i % af den mængde kemisk stof, der var påført overfladen for de par af kemisk stof og substrat (aluminium eller glas), der blev undersøgt. Sorte punkter er for tør bomuld, grå punkter er for bomuld med kunstig sved. Figuren er reproduceret fra [1].



Figur 4. Den målte relative overførsel i % for de udvalgte par af produkt og kemisk stof beregnet som en fraktion af A; det totale indhold af kemisk stof i produktet (C_p), B; den estimerede mængde af overfladefilm (C_s), og C; den totale mængde af inkjet blæk printet på papiret. Sorte punkter er for tør bomuld, grå punkter er for bomuld med kunstig sved, hvide punkter er for methanolbefugtet bomuld. For printet papir er der udtaget fire prøver på forskellige tidspunkter efter udprintning (minutter). Figuren er reproduceret fra [1].

Modellen for overførsel af et kemisk stof fra forbrugerprodukter

Det, modellen skal kunne, er at prædiktere de målte overførsler fra forbrugerprodukterne til bomuld ved hjælp af resultaterne fra målingerne af det initiale indhold af kemisk stof i produkterne (C_p), migrationsforsøgene (D og C_s) og overførslerne fra de "spiked substrates" (T_R). Disse målte parametre indsættes i ligning (2) til prædiktering af T(produkt), og de målte overførsler fra forbrugerprodukterne plottes mod T(produkt).



Figur 5. Prædikeret overførsel til bomuld befugtet med methanol sammenlignet med målt overførsel.

Figur 5 viser resultaterne for overførslen af kemisk stof til bomuld befugtet med methanol fra de fire produkter, der er blevet undersøgt, og som tilsammen udgør seks par af produkt og kemisk stof. Figuren viser, at modellen korrelerer fint ($r^2 = 0,92$) men overprædikerer ca. otte gange. Overprædikeringen skyldes formentlig de meget høje relative overførsler fra de "spiked substrates", som er ca. 10 gange højere end den relative overførsel, vi observerede fra forbrugerprodukterne. De realistiske overførsler fra forbrugerprodukterne må antages at skulle være lig med eller højere end den relative overførsel fra de "spiked substrates", da forbrugerprodukterne jo også bidrager til overførslen pga. diffusion fra produkt-matricen. Overprædikeringen forsvinder, når vi nedjusterer den relative overførsel (T_R), vi bruger i modellen, fra omkring 30% til 2,5%.

På grundlag af de udførte forsøg har vi ikke et stort nok datamateriale til at kunne hævde, at den foreslåede model beskriver virkeligheden, selvom den ser ud til at kunne prædiktere målte overførsler. Hertil kræves målinger på et langt større antal produkter og detaljerede målinger på de enkelte trin, som modellen foreslår, bl.a. de kemiske stoffers diffusionskoefficienter i bomuld behandlet på forskellig vis.

Det sidste og afgørende spørgsmål om, hvorvidt modellen kan beskrive overførsel af kemiske stoffer fra forbrugerprodukter til menneskers hud, kræver mange flere forskellige studier. Men hvis vi skal forbedre de nuværende modeller, kræves der mekanistiske modeller, som den foreslåede. Men den er kun den første, spæde begyndelse.

E-mail:

Per Axel Clausen: pac@nrcwe.dk

Referencer

- Clausen P.A., Spaan S., Brouwer D.H., Marquart H., le Feber M., Engel R., Geerts L., Jensen K.A., Kofoed-Sørensen V., Hansen B. and De Brouwer K. (2016) Experimental estimation of migration and transfer of organic substances from consumer articles to cotton wipes: Evaluation of underlying mechanisms. J Expos Sci Environ Epidemiol 26, 104-112. <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2015.35>.
- Daniels P.H. (2009) A brief overview of theories of PVC plasticization and methods used to evaluate PVC-plasticizer interaction. Journal of Vinyl and Additive Technology 15, 219-223.
- Piringer O.G. (1994) Evaluation of plastics for food packaging. Food Additives & Contaminants 11, 221-230.