

**ĽUDSKÝ BIOMONITORING NÁHRADY FTALÁTOVÝCH PLASTIFIKÁTOROV  
HEXAMOLL® DINCH  
HUMAN BIOMONITORING OF PHTHALATE PLASTICIZER SUBSTITUTE  
HEXAMOLL® DINCH**

JURDÁKOVÁ Helena, GÓROVÁ Renáta

*Chemický ústav, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava*

**ABSTRAKT**

Ľudský biomonitoring predstavuje dôležitý nástroj pre hodnotenie expozície ľudskej populácie chemickým látkam. Medzi látky prioritného záujmu pre ľudský biomonitoring patrí aj novodobá náhrada za ftalátové plastifikátory, diizononylester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej - Hexamoll® DINCH. Z toxikologického hľadiska sa DINCH javí ako bezpečnejší plastifikátor v porovnaní s ftalátmi a doteraz sa na základe publikovaných zahraničných štúdií nezistilo prekročenie stanovených bezpečných limitov. Avšak, spotreba a rovnako aj expozícia tomuto plastifikátoru narastá, preto je dôležité podporovať a realizovať aktivity smerujúce k zavedeniu biomonitoringu DINCH na Slovensku.

**Kľúčové slová:** DINCH. Ľudský biomonitoring. Plastifikátor. Moč

**ABSTRACT**

Human biomonitoring is an important tool for assessing human exposure to chemical substances. A substitute for phthalate plasticizers, 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester known as Hexamoll® DINCH belongs to the substances of priority interest for human biomonitoring. This alternative plasticizer appears to be safer compared to phthalates in terms of toxicity, and according to published foreign studies, it has not been found out to exceed the established safe limits so far. However, consumption and exposure to this plasticizer is increasing, so it is important to support and carry out the activities leading to implementation of DINCH biomonitoring in Slovakia.

**Key words:** DINCH. Human biomonitoring. Plasticizer. Urine

**ÚVOD**

Ľudský biomonitoring poskytuje celkovú mieru vystavenia chemickým látkam rôznymi spôsobmi expozície a predstavuje dôležitý nástroj pre hodnotenie expozície ľudskej populácie týmito látkam. Medzi látky prioritného záujmu v rámci celoeurópskeho projektu pre ľudský biomonitoring HBM4EU patrí aj novodobá náhrada za ftalátové plastifikátory, diizononylester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej pod značkou Hexamoll® DINCH.

Plastifikátory sú prísady nachádzajúce sa v mnohých spotrebiteľských plastových produktoch (naj-

mä z PVC), ktoré dodávajú plastom pružnosť a ohybnosť a tým zvyšujú aj ich odolnosť. Ich história siaha do roku 1926, kedy americký chemik Waldo Semon náhodou zistil, ako zmäkčiť PVC, keď sa snažil zlepšiť priľnavosť PVC procesom dehydrohalogenácie za pomoci rozpúšťadiel s vysokou teplotou varu. Ukázalo sa, že niektoré z týchto rozpúšťadiel fungujú ako zmäkčovadlá. Plastifikátory sú takmer vždy estery z dôvodu špecifických požiadaviek na interakciu s polymérom. Pri izbovej teplote musí byť plastifikátor úzko spojený s amorfnou časťou polyméru a taktiež musí byť pomerne stabilný. Nesmie sa samovoľne spájať skôr, ako solvuje polymér a ani reagovať s polymérom. Plastifikátory by mali byť v ideálnom prípade bez zápachu, mali by byť bezfarebné, tekuté, relatívne neprchavé, vo vode nerozpustné a samozrejme netoxické. Vzhľadom na tieto požiadavky sa ako najvhodnejšie javia estery s vysokou molekulovou hmotnosťou [1]. V plastoch nie sú kovalentne viazané na makromolekuly polymérov, v dôsledku čoho sa ľahko uvoľňujú a kontaminujú okolité prostredie, čo spôsobuje zvýšenú expozíciu týmito látkam s možnými nepriaznivými zdravotnými dopadmi. Bežne sa ako plastifikátory používajú ftaláty [2]. Ftaláty s vysokou molekulovou hmotnosťou (napr. DEHP – di(2-etylhexyl)ftalát, DINP – diizononylftalát) sa používali najmä v podlahových krytinách, lepidlách, potravinových obaloch, oblečení, hračkách atď. [3, 4], avšak vzhľadom na ich reprodukčnú toxicitu a schopnosť pôsobiť ako endokrinné disruptory [5, 6] bolo ich použitie obmedzené [7, 8]. Z dôvodu prísnej regulácie používania týchto látok bol v roku 2002 na trh uvedený alternatívny plastifikátor diizononylester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej (DINCH) pod značkou Hexamoll® DINCH [9,10], špeciálne vyvinutý pre aplikácie, kde dochádza k blízkeho kontaktu plastu s človekom, predovšetkým pre obalové materiály potravín, hračky a zdravotnícke pomôcky [11, 12].

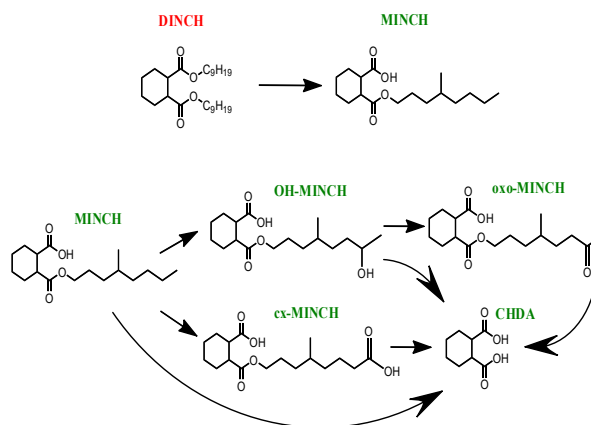
Plastifikátor DINCH sa vyrába katalytickou hyd-

rogenáciou aromatického kruhu DINP a vzniká približne 10 % *trans* a 90 % *cis*-izoméru. Izononylový vedľajší reťazec je v prevažnej miere 4-metyloktyl, v menšej miere sú prítomné *n*-nonyl, dimetylheptyl a metyletylhexyl izoformy [8]. Hlavný výrobca DINCH, korporácia BASF, zvýšila jeho produkciu z 25 000 t/rok v roku 2002 na 200 000 t/rok v roku 2014 [12, 13] a jeho spotreba v západnej Európe stále narastá, z 9 000 t/rok v roku 2002 na 55 000 t/rok v roku 2014, s odhadom 62 000 t/rok v roku 2019 [9, 14].

### Metabolizmus a expozícia plastifikátora DINCH

DINCH po vstupe do organizmu podlieha rýchlej metabolizácii za vzniku primárneho metabolitu MINCH (mono(izononyl)ester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej), ktorý následne podlieha oxidácii za vzniku sekundárnych metabolitov OH-MINCH (mono(hydroxyizononyl)ester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej), *cx*-MINCH (mono(karboxyizooktyl)ester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej) a *oxo*-MINCH (mono(oxoizononyl)ester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej) (Obr. 1). Vzniknuté metabolity sa po glukuronidácii vylúčia močom [8,15]. Navyše, každý z uvedených monoesterov môže ďalej podliehať hydrolýze za vzniku kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej (CHDA) (Obr. 1), ktorá je majoritným metabolitom v moči (predstavuje cca 23,7 % z dávky DINCH). CHDA sa však nepovažuje za špecifický biomarker pre DINCH, keďže môže pochádzať aj z expozície iným chemickým látkam v pracovnom, resp. životnom prostredí [8]. Za špecifické biomarkery expozície DINCH sa teda považujú tri oxidačné produkty primárneho metabolitu [8,9,16], ktoré spolu predstavujú cca 14,7 % z dávky DINCH vylúčenej močom (10,7 % OH-MINCH, 2 % *cx*-MINCH a 2 % *oxo*-MINCH). Neoxidovaný monoester MINCH v moči predstavuje menej ako 1 % z dávky DINCH, sumárne sa teda močom vylúči približne 39 % požitej dávky DINCH, pričom 90 % týchto metabolitov sa vylúči do 24 hodín [8].

Prevládajúci spôsob vstupu DINCH do organizmu u bežnej populácie je prostredníctvom príjmu potravy a tvorí približne 90 % z expozície požitím, požitie prachu prispieva k tejto expozícii približne 10 % [9]. U detskej populácie bol zaznamenaný 10-krát vyšší príjem plastifikátora DINCH na kg telesnej hmotnosti prostredníctvom požitia prachu než u dospelých [17] v dôsledku správania sa malých malých detí „z ruky do úst“ [17, 18].



**Obrázok 1** Schéma vzniku primárnych a sekundárnych (oxidovaných) metabolitov plastifikátora diisononylterephthalátu kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej (DINCH), znázornená pre 4-metyloktyl izomér

**Legenda:** MINCH – mono(izononyl)ester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej, OH-MINCH – mono(hydroxyizononyl)ester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej, *oxo*-MINCH – mono(oxoizononyl)ester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej, *cx*-MINCH – mono(karboxyizooktyl)ester kyseliny cyklohexán-1,2-dikarboxylovej, CHDA – kyselina cyklohexán-1,2-dikarboxylová

Dermálny a inhalačný príjem predstavujú minoritné spôsoby príjmu [2, 9, 17]. Ďalším významným zdrojom DINCH sú zdravotnícke pomôcky vyrobené z mäkkého PVC, najmä u pacientov v nemocniciach prostredníctvom infúzií, krvných konzerv, hemodialýzy a podobne [19–21].

### Výsledky toxikologických štúdií

Na rozdiel od niektorých vysokomolekulových ftalátov, pre DINCH plastifikátor a jeho metabolity v súčasnosti nebola potvrdená vývojová alebo reprodukčná toxicita [11], rovnako ani významný endokrinný účinok pri relevantných úrovniach expozície ľudí [22]. Avšak podľa výsledkov štúdií na potkanoch bol v roku 2006 Európskym úradom pre bezpečnosť potravín (ESFA) stanovený tolerovateľný denný príjem (TDI – tolerable daily intake) pre DINCH na úrovni 1 mg/kg telesnej hmotnosti vzhľadom na renálnu toxicitu [11] a v r. 2014 bola odvodená perorálna referenčná dávka (RfD – oral reference dose) na úrovni 0,7 mg/kg telesnej hmotnosti vzhľadom na tyroidnú hypertrofiu/hyperpláziu [23]. Nemecká komisia pre ľudský biomonitoring na základe stanovenej hodnoty TDI stanovila hodnoty HBM-I (human biomonitoring) v moči pre sumu DINCH metabolitov OH-MINCH + *cx*-MINCH pre dospelých 4,5 mg/l a pre deti 3,0 mg/l

[24]. Za podmienok neprekročenia týchto limitov sa neočakáva riziko nepriaznivého vplyvu na ľudské zdravie a nie sú potrebné žiadne opatrenia [24]. V rámci EU bol plastifikátor DINCH schválený pre použitie v plastových materiáloch a predmetoch určených na styk s potravinami bez osobitného migračného limitu [25].

### **Analýza metabolitov DINCH a doterajšie výsledky ľudského biomonitoringu**

V rámci ľudského biomonitoringu sa stanovujú environmentálne chemikálie a ich metabolity zvyčajne analýzou krvi, moču, materského mlieka, vlasov alebo tkanív [26]. Publikované biomonitorovacie štúdie DINCH sa realizujú prevažne na základe analýzy vzoriek moču [3, 8, 15, 16, 18, 27–33], jedna štúdia sa zaoberá aj stanovením DINCH v nechtoch [3] a jedna v sére [30].

Ako markery pre biomonitoring DINCH vo vzorkách moču sa stanovujú najmä OH-MINCH a cx-MINCH kvôli dostupnosti analytických štandardov, keďže analytický štandard oxo-MINCH bol nasyntetizovaný a je komerčne dostupný len nedávno [24]. Analýza vzoriek moču sa vykonáva po hydrolýze glukuronidových konjugátov metabolitov DINCH pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie v spojení s tandemovou hmotnostnou spektrometriou (HPLC-MS/MS). Dosiahnuté kvantifikačné limity s použitím izotopovo značených vnútorných štandardov sa pre oxidované metabolity pohybujú na úrovni 0,05 µg/l [16].

Z nárastu produkcie a spotreby v západnej Európe v posledných rokoch je zrejmý predpoklad narastajúcej expozície populácie tejto alternatíve ftalátových plastifikátorov. Údaje z biomonitoringu potvrdzujú uvedený predpoklad a poskytujú i obraz o miere expozície platifikátoru DINCH [3, 9, 18, 27–29, 31–33]. V Nemecku boli analyzované vzorky moču z Environmentálnej banky vzoriek zbierané v rokoch 1999–2017 za účelom zistenia časového trendu expozície tomuto plastifikátoru [9, 31]. Percento vzoriek, kde boli detegované metabolity DINCH, počas rokov významne narastala (7 % v roku 2006, 43 % v roku 2009 a 98 % v roku 2012) [31], pričom od roku 2013 to už bolo 100 % analyzovaných vzoriek [9]. Stredná hodnota koncentrácie najviac zastúpeného oxidovaného metabolitu OH-MINCH taktiež počas rokov významne narastala, z 0,15 µg/l v roku 2010 až na 0,7 µg/l v roku 2017. Podobný nárast bol pozorovaný aj pre ďalšie dva oxidované metabolity cx- a oxo-MINCH [9].

Európska komisia prostredníctvom spolufinancovania projektov COPHES (Consortium to perform human biomonitoring on a European scale) v rokoch 2009–2012 a DEMOCOPHES (Demonstration of a study to coordinate and perform human biomonitoring on a European scale) v rokoch 2010–2012 reagovala na požiadavku potreby rozvoja harmonizovaného prístupu k ľudskému biomonitoringu v Európe, ktorá je súčasťou Európskeho akčného plánu pre životné prostredie a zdravie na roky 2004–2010 [34]. Cieľom týchto projektov bolo zaviesť štandardizovaný spôsob realizovania štúdií ľudského biomonitoringu a vytvorenie funkčného rámca, ktorý umožňuje zber porovnateľných údajov z biomonitoringu v celej Európe. V Slovenskej republike prebiehali tieto projekty pod záštitou Úradu verejného zdravotníctva SR s podporou Ministerstva zdravotníctva SR a Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR [35]. V nadväznosti na uvedené projekty sa v roku 2017 začal spoločný európsky program „European Joint Program Human Biomonitoring for EU – HBM4EU“, v ktorom participuje 28 krajín [26, 36], medzi inými aj Slovensko, konkrétne Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave a Úrad verejného zdravotníctva SR [37]. Hlavným cieľom tejto iniciatívy je implementácia poznatkov, získaných prostredníctvom porovnateľných údajov z ľudského biomonitoringu v rámci celej EU a poskytnutie dôkazov pre tvorbu chemickej politiky [26]. Konzorcium HBM4EU určilo plastifikátor DINCH ako látku prioritného záujmu, vzhľadom na reguláciu ftalátových plastifikátorov, keďže sa jedná o ich relevantnú náhradu [9, 36]. V súčasnosti neexistujú žiadne výsledky biomonitoringu DINCH v slovenskej populácii. Zavedenie národného programu ľudského biomonitoringu v SR je jedným z cieľov Akčného plánu pre životné prostredie a zdravie obyvateľov Slovenskej republiky (NEHAP V.) [38]. Naše laboratórium (Laboratórium separačných metód, Chemický ústav, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava) získaním certifikátu v roku 2019 je v súčasnosti jediným laboratóriom na Slovensku, ktoré je v rámci programu HBM4EU oprávnené analyzovať OH-MINCH a cx-MINCH v moči.

### **ZÁVER**

Hodnotenie expozície ľudskej populácie chemickým látkam je dôležitým nástrojom pre tvorbu chemickej politiky za účelom minimalizovania nepriaznivých účinkov na zdravie človeka. Hoci sa do-

teraz v žiadnej štúdií nezistilo prekročenie bezpečných expozičných limitov pre DINCH, vzhľadom na doterajšie štúdie sa v budúcnosti očakáva nárast expozície DINCH plastifikátoru, a preto je potrebné jeho nepretržité monitorovanie. Na Slovensku doteraz nebol realizovaný biomonitoring DINCH, preto v súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje o expozícii DINCH v slovenskej populácii. Participácia Slovenska v programe HBM4EU a ciele vyplývajúce z Akčného plánu pre životné prostredie a zdravie obyvateľov Slovenskej republiky, ako aj dostupnosť laboratória certifikovaného v rámci HBM4EU na analýzu metabolitov DINCH vo vzorkách moču v SR, sú dobrým predpokladom pre realizáciu biomonitoringu a vyhodnotenie expozície slovenskej populácie plastifikátoru DINCH.

#### Pod'akovanie

Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre dopytovo-orientovaný projekt: Univerzitný vedecký park Univerzity Komenského v Bratislave, ITMS 26240220086 spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja, projekt: Vybudovanie kompetenčného centra pre výskum a vývoj v oblasti molekulárnej medicíny, ITMS 26240220071 a podpore Agentúry pre výskum a vývoj, APVV-18-282.

#### ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] DANIELS P.H. A brief overview of theories of PVC plasticization and methods used to evaluate PVC-plasticizer interaction. *J Vinyl Addit Technol.* 2009; 15 (4): 219-223.
- [2] GIOVANOULIS G., BUI T., XU F. et al.. Multipathway human exposure assessment of phthalate esters and DINCH. *Environ Int.* 2018; 112: 115-126.
- [3] GIOVANOULIS G., ALVES A., PAPADOPOULOU E. et al. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. *Environ Res.* 2016; 151: 80-90.
- [4] HAUSER R., CALAFAT A.M. Phthalates and human health. *Occup Environ Med.* 2005; 62 (11): 806-818.
- [5] EUROPEAN CHEMICALS AGENCY. Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions contained in Annex XVII to regulation (EC) No 1907/2006 (REACH): Review of new available information for di-isononyl phthalate (DINP) [online]. 2010; 1-27. [cit. 2019-11-15] Dostupné na: [https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/dinp\\_echa\\_review\\_report\\_2010\\_6\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/dinp_echa_review_report_2010_6_en.pdf)
- [6] EUROPEAN COMMUNITIES. European Union Risk Assessment Report bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Eur Chem Bur* [online]. 2008. [cit. 1029-11-15] Dostupné na: <https://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb>.
- [7] EUROPEAN PARLIAMENT. Directive 2005/84/EC Of The European Parliament And The Council. *Off J Eur Union.* 2005; 344 (40): 40-43.
- [8] KOCH H.M., SCHÜTZE A., PÄLMKE C. et al. Metabolism of the plasticizer and phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH®) in humans after single oral doses. *Arch Toxicol.* 2013; 87 (5): 799-806.
- [9] KASPER-SONNENBERG M., KOCH H.M., APEL P. et al. Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank (ESB). *Int J Hyg Environ Health.* 2019; 222 (8): 1084-1092.
- [10] WADEY B.L. An innovative plasticizer for sensitive applications. *J Vinyl Addit Technol.* 2003; 9 (4): 172-176.
- [11] EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to the 12th list of substances for food contact materials. *EFSA J.* 2006; 4 (10): 395.
- [12] BASF Corporation. Hexamoll® DINCH® The trusted non-phthalate plasticizer [online]. 2019. [cit. 2019-11-15] Dostupné na: [https://chemicals.basf.com/global/2017\\_Brochure\\_Hexamoll\\_DINCH\\_en.pdf](https://chemicals.basf.com/global/2017_Brochure_Hexamoll_DINCH_en.pdf).
- [13] BASF Corporation. BASF doubles capacity for Hexamoll DINCH in Germany. *Addit Polym.* 2014; 2014 (7): 7.
- [14] HBM4EU. Phthalates and Hexamoll DINCH® [online] 2018. [cit. 2019-11-15] Dostupné na: <https://www.hbm4eu.eu/wpcontent/uploads/2018/10/UBA-presentation.pdf>.
- [15] SILVA M.J., FURR J., PREAU J.L. et al. Identification of potential biomarkers of exposure to di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), an alternative for phthalate plasticizers. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012; 22 (2): 204-211.
- [16] SCHÜTZE A., PÄLMKE C., ANGERER J. et al. Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl)cyclohexane-

- 1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via HPLC-MS/MS. In *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2012; 895–896:123–30.
- [17] WEISS J.M., GUSTAFSSON Å., GERDE P. et al. Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation. *Chemosphere*. 2018; 208: 40-49.
- [18] FROMME H., SCHÜTZE A., LAHRZ T. et al. Non-phthalate plasticizers in German daycare centers and human biomonitoring of DINCH metabolites in children attending the centers (LUPE 3). *Int J Hyg Environ Health*. 2016; 219 (1): 33-39.
- [19] BERNARD L., CUEFF R., BREYSSE C. et al. Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions. *Int J Pharm*. 2015; 485(1-2): 341-347.
- [20] VAN VLIET E.D.S., REITANO E.M., CHHABRA J.S. et al. A review of alternatives to di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical devices in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2011; 31 (8): 551-560.
- [21] DAVID R.M., WHITE R.D., LARSON M.J. et al. Toxicity of Hexamoll® DINCH® following intravenous administration. *Toxicol Lett*. 2015; 238 (2): 100-109.
- [22] ENGEL A., BUHRKE T., KASPER S. et al. The urinary metabolites of DINCH® have an impact on the activities of the human nuclear receptors ER $\alpha$  ER $\beta$  AR, PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ . *Toxicol Lett*. 2018; 287: 83-91.
- [23] BHAT V.S., DURHAM J.L., BALL G.L. et al. Derivation of an Oral Reference Dose (RfD) for the Nonphthalate Alternative Plasticizer 1,2-Cyclohexane Dicarboxylic Acid, Di-Isononyl Ester (DINCH). *J Toxicol Environ Heal Part B*. 2014; 17 (2): 63-94.
- [24] APEL P., ANGERER J., WILHELM M. et al. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220 (2): 152-166.
- [25] EU. Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. *Off J Eur Union* [online]. 2011. [cit. 2019-11-15] Dostupné na: [https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Reg10\\_2011.pdf](https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Reg10_2011.pdf)
- [26] GANZLEBEN C., ANTIGNAC J.P., BAROUKI R. et al. Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220 (2): 94-97.
- [27] GOMEZ RAMOS M.J., HEFFERNAN A.L., TOMS L.M.L. et al. Concentrations of phthalates and DINCH metabolites in pooled urine from Queensland, Australia. *Environ Int*. 2016; 88: 179-186.
- [28] SILVA M., PREAU J., SAMANDAR E. et al. Potential exposure to DI-2-Ethylhexyl terephthalate and DINCH, two phthalate replacements, in American adults. *Drug Metab Pharmacokin*. 2019; 34 (1): S60-S61.
- [29] SILVA M.J., JIA T., SAMANDAR E. et al. Environmental exposure to the plasticizer 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH) in US adults (2000–2012). *Environ Res*. 2013; 126: 159-163.
- [30] BEEN F., MALARVANNAN G., BASTIAENSEN M. et al. Development and validation of a bioanalytical assay based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry for measuring biomarkers of exposure of alternative plasticizers in human urine and serum. *Talanta*. 2019; 198: 230-236.
- [31] SCHÜTZE A., KOLOSSA-GEHRING M., APEL P. et al. Entering markets and bodies: Increasing levels of the novel plasticizer Hexamoll® DINCH® in 24h urine samples from the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health*. 2014; 217 (2-3): 421-426.
- [32] CORREIA-SÁ L., SCHÜTZE A., NORBERTO S. et al. Exposure of Portuguese children to the novel non-phthalate plasticizer di-(isononyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH). *Environ Int*. 2017; 102: 79-86
- [33] SCHÜTZE A., LORBER M., GAWRYCH K. et al. Development of a multi-compartment pharmacokinetic model to characterize the exposure to Hexamoll® DINCH®. *Chemosphere*. 2015; 128: 216-224.
- [34] ÚRAD VEREJNÉHO ZDRAVOTNÍCTVA SR. Základné údaje o projektoch COPHES a DEMOCOPHES. [online] [cit. 2019-11-15] Dostupné na: <http://www.uvzsr.sk/docs/org/ohzp/democophes.pdf>.
- [35] ÚRAD VEREJNÉHO ZDRAVOTNÍCTVA SR. Projekty COPHES a DEMOCOPHES. [online] [cit. 2019-11-15] Dostupné na: [http://www.uvzsr.sk/docs/org/ohzp/Cophes\\_a\\_Democophes.pdf](http://www.uvzsr.sk/docs/org/ohzp/Cophes_a_Democophes.pdf).

- [36] HBM4EU. Strategy for the communication and dissemination of HBM4EU results [online]. 2018. [cit. 2019-11-15] Dostupné na: <https://www.hbm4eu.eu/wp-content/uploads/2017/03/Deliverable-2.5-2019-Strategy-for-the-communication-and-dissemination-of-HBM4EU-results-October-2018.pdf>.
- [37] CORDIS - European Commission. European Human Biomonitoring Initiative HBM4EU [online]. 2017. [cit. 2019-11-15] Dostupné na: <https://cordis.europa.eu/project/rcn/207219/factsheet/en>.
- [38] ÚRAD VEREJNÉHO ZDRAVOTNÍCTVA SR. Akčný plán pre životné prostredie a zdravie obyvateľov Slovenskej republiky. [online] [cit. 2019-11-15] Dostupné na: [http://www.uvzsr.sk/docs/info/zp/nehap/NEHAP\\_V.pdf](http://www.uvzsr.sk/docs/info/zp/nehap/NEHAP_V.pdf)