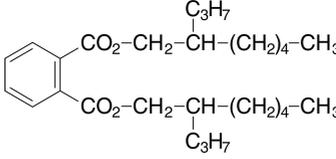


# Di(2-propylheptyl)phthalat

D

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2014)	<b>Kategorie 3 B</b>
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	Phthalsäurebis(2-propylheptyl)ester
Chemische Bezeichnung	Bis(2-propylheptyl)phthalat
CAS-Nr.	53306-54-0
Formel	 $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4$
Molmasse	446,67 g/mol
Schmelzpunkt	–8°C (BASF AG 2000 a)
Siedepunkt bei 7 hPa	251 – 253°C (BASF AG 1995 e)
Dichte bei 20°C	0,9624 g/cm <sup>3</sup> (BASF AG 1995 a)
Dampfdruck bei 20°C	3,7 × 10 <sup>–8</sup> hPa (BASF AG 1999)
log K <sub>OW</sub> bei 25°C	> 6,0 (BASF AG 1995 a)
Löslichkeit bei 25°C	< 0,1 µg/l Wasser (BASF AG 1995 a)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≅ 18,53 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≅ 0,054 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

Di(2-propylheptyl)phthalat wird als Weichmacher in PVC, Polyurethan und Epoxidharzklebstoffen, Haftklebern, Druckfarben, Korrosionsschutzfarben, Anti-fouling-Farben und als Schmierstoffkomponente eingesetzt. Die Herstellung erfolgt durch die Dimerisierung von n-Valeraldehyd und Hydrierung zu 90% 2-Propylheptanol mit 10%

## 2 Di(2-propylheptyl)phthalat

2-Propyl-4-methylhexanol und anschließender Veresterung mit Phthalsäureanhydrid. Dabei entsteht mit einem Anteil von > 99,5% der Phthalsäureester mit C10-Alkohol (BASF SE 2014).

Di(2-propylheptyl)phthalat ist ein Phthalsäuredialkylester mit einer verzweigten C10-Alkohol-kette. Diese besteht aus dem Hauptisomer 2-Propylheptanol und einem verfahrensbedingten Nebenprodukt, dem 2-Propyl-4-methylhexanol. Der Verzweigungstyp ist also genau definiert; weitere Isomere kommen nicht vor. Somit besteht Di(2-propylheptyl)phthalat aus 81% Di(2-propylheptyl)phthalat, 18% unsymmetrischem 2-Propylheptyl-2'-propyl-4-methylhexylphthalat und 1% Di(2-propyl-4-methylhexyl)phthalat. Mit diesem engen, genau definierten Isomeren-Spektrum unterscheidet sich Di(2-propylheptyl)phthalat von Diisodecylphthalat (DIDP), das aus komplexeren Isomerengemischen von C-9- bis C-11-Alkoholen besteht. Umgekehrt ist im Isomerengemisch des Diisodecylphthalats (DIDP) verfahrensbedingt kein Di(2-propylheptyl)phthalat enthalten (BASF SE 2014).

Da bei der Herstellung immer ein Di(2-propylheptyl)phthalat-Isomerengemisch entsteht, wird in den Studien der prozentuale Anteil an Di(2-propylheptyl)phthalat angegeben, soweit dieser berichtet wurde.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Toxikologisch verhält sich Di(2-propylheptyl)phthalat ähnlich wie Diisodecylphthalat (DIDP) (Begründung „Diisodecylphthalat, Isomerengemisch“ 2011). Zu Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) und Di-n-butylphthalat (DBP) gibt es in verschiedenen Endpunkten erhebliche Unterschiede (siehe Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)“ 2002; Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010). So weist Di(2-propylheptyl)phthalat keine Hodentoxizität, keine endokrine Wirkung und keine pränatale Toxizität auf.

Bei 5-tägiger Aerosol-Inhalation zeigen sich bei der Ratte bei 1000 mg/m<sup>3</sup> Erhöhungen der Leber- und Lungengewichte sowie eine Makrophagen-Überladung, schaumzellige Infiltrate und Epithelhyperplasien in den terminalen Bronchien, eine lymphoretikuläre Reaktion in den mediastinalen Lymphknoten und Hyperplasien in der Trachea. Bei 250 mg/m<sup>3</sup> treten die Effekte am Atemtrakt in erheblich abgeschwächtem Umfang auf. Ab 50 mg/m<sup>3</sup> findet sich bei allen Tieren weitgehend unabhängig von der jeweiligen Testkonzentration eine höhere Präsenz an Becherzellen in bestimmten Bereichen der Nasenmuschel.

Di(2-propylheptyl)phthalat ist ein Peroxisomenproliferator, allerdings von deutlich schwächerer Wirkung als Di(2-ethylhexyl)phthalat. In einer 13-Wochen-Fütterungsstudie mit Ratten wird ab 196 mg/kg KG und Tag ein erhöhtes Lebergewicht (relativ bei männlichen und absolut bei weiblichen Tieren) und eine Zunahme der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase-Aktivität, dem Markerenzym für Peroxisomeninduktion, beobachtet. Außerdem treten bei dieser Dosis in der Schilddrüse Veränderungen und Hypertrophie von follikulärem Gewebe, vermehrt basophile thyreotrope Zellen im Hypophysenvorderlappen sowie eine Zunahme des Serumalbumins, des Urinvolumens, eine Abnahme des Hämoglobins und bei den männlichen Tieren des Hämatokrit-Wertes auf.

In einer 2-Generationenstudie mit Di(2-propylheptyl)phthalat im Futter kommt es bei Ratten ab 200 mg/kg KG und Tag zu Leber- und Niereneffekten.

Mit Di(2-propylheptyl)phthalat sind bei Ratten in der 90-Tage-Fütterungsstudie bis 1266 mg/kg KG und Tag, einer Entwicklungstoxizitätsstudie bis 1000 mg/kg KG und Tag und einer 2-Generationenstudie bis 600 mg/kg KG und Tag keine adversen Effekte an den Sexualorganen zu beobachten.

In einer oralen 2-Generationenstudie an Ratten werden bis 600 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die Fertilität berichtet. In einer pränatalen Toxizitätsstudie an der Ratte (Schlundsondierung) kommt es bei 1000 mg/kg KG und Tag bei geringer maternaler Toxizität vermehrt zu Weichteil- und Skelettvariationen sowie frühen Resorptionen.

Di(2-propylheptyl)phthalat wirkt nicht reizend an Haut und Auge von Kaninchen und nicht sensibilisierend in einem Epikutantest am Meerschweinchen.

In vitro ist Di(2-propylheptyl)phthalat nicht mutagen an *Salmonella typhimurium* und im HPRT-Test an CHO-Zellen. Es führt nicht zu Chromosomenaberrationen an V79-Zellen. Zur In-vivo-Genotoxizität und zur Kanzerogenität liegen keine Studien vor.

**D**

## 2 Wirkungsmechanismus

### 2.1 Mechanismen der Effekte auf Leber und Nieren

Di(2-propylheptyl)phthalat zeigte in der Rattenleber eine peroxisomenproliferierende Wirkung. Die Aktivität des Markerenzym für Peroxisomenproliferation, die Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidase, war in der 13-Wochen-Fütterungsstudie mit Ratten ab der mittleren Dosis von 196 mg/kg KG und Tag erhöht. Damit einher geht eine Zunahme des absoluten und relativen Lebergewichtes und histologisch eine Hypertrophie der Leberzellen (BASF AG 1995 d).

Die in der 2-Generationenstudie bei beiden Geschlechtern beobachtete leichte Nierentoxizität, die Eosinophilie im proximalen Tubulus und die erhöhten Nierengewichte ab 200 mg/kg KG und Tag könnten mit einer renalen Peroxisomenproliferation in Zusammenhang stehen (BASF SE 2009 b).

Die Peroxisomenproliferation wird durch die Aktivierung des peroxisomenproliferierenden Rezeptors  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) vermittelt. Die Vermehrung dieser Zellorganellen geht beim Nager einher mit einer erhöhten Mitoserate der Hepatozyten, die schon nach wenigen Tagen zu beobachten ist. Die Leber bleibt durch die Störung der Hepatozyten-Wachstumskontrolle und die Hemmung der Apoptose während der gesamten Expositionszeit vergrößert. Metabolisch wird der Fettsäureabbau intensiviert, wobei – anders als im mitochondrialen Fettsäurekatabolismus – vermehrt  $H_2O_2$  und Wärme produziert werden. Bei Nagern führt diese metabolische Situation fakultativ zu Leberkarzinomen (Ashby et al. 1994; Cattley et al. 1998). Allerdings gilt es zwischen stärker und schwächer wirkenden Peroxisomenproliferatoren zu unterscheiden. Hinweise auf spätere kanzerogene Effekte sind insbesondere niedrige Auslöseschwellen, starke Organvergrößerung, anhaltende Zellproliferation und lange Halbwertszeit der Agonisten. Ausführliche Beschreibungen der durch PPAR-Interaktion verursachten Effekte sind auch in den Begründungen zu Di(2-ethylhexyl)phthalat und Di-n-butylphthalat zu finden (Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)“ 2002; Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010).

## 4 Di(2-propylheptyl)phthalat

Nach heutiger Kenntnis ist die bei Nagetieren durch den PPAR $\alpha$ -Rezeptor-aktivierte Peroxisomenproliferation in der Leber meist von geringer Relevanz für den Menschen. In In-vitro-Untersuchungen an primären Hepatozyten zeigen Phthalsäureester bei Meeresschweinchen und Primaten keine Effekte (Elcombe et al. 1997). Auch liegt der PPAR $\alpha$ -Rezeptor in der Leber beim Menschen mit 1–10% in wesentlich geringerer Konzentration als in der Leber von Ratten und Mäusen vor (Palmer et al. 1998).

### 2.2 Mechanismen der Effekte auf Schilddrüse und Hypophyse

In der 13-Wochen-Studie mit Ratten fanden sich ab einer Dosis von 196 mg/kg KG und Tag eine Hypertrophie der follikulären Epithelzellen in der Schilddrüse und vermehrt basophile (thyreotrope) Zellen im Hypophysenvorderlappen (BASF AG 1995 d). In anderen Studien wurden ähnliche Effekte mit anderen Phthalsäureestern an der Ratte beobachtet (Hinton et al. 1986; Howarth et al. 2001; Poon et al. 1997; Price et al. 1988) und hierbei auch Verminderungen von T4 im Serum festgestellt (Hinton et al. 1986). Beim Menschen gibt es Hinweise auf eine inverse Relation zwischen der Urinausscheidung des Di(2-ethylhexyl)phthalat-Metaboliten Monoethylhexylphthalat (MEHP) und freiem T3 und T4 im Serum (Meeker et al. 2007), die jedoch aufgrund der großen Standardabweichung in weiteren Untersuchungen bestätigt werden müssten. Ob dies als Folge einer Phase-II-Enzyminduktion anzusehen ist – mit vermehrter Glucuronidierung und Exkretion von T3/T4 und nachfolgender Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse – ist experimentell nicht belegt. Verschiedene Phthalsäureester führen in vitro auch zu einer verminderten Iodaufnahme in Schilddrüsenfollikelzellen (Wenzel et al. 2005). Für Di(2-propylheptyl)phthalat gibt es hierzu keine Daten.

Bei einer Schilddrüsenstimulation durch einen relativen T3/T4-Mangel ergeben sich ausgeprägte Unterschiede zwischen Ratte und Mensch (US EPA 1998).

Während Induktoren des Fremdstoffmetabolismus in der Leber die TSH-Spiegel von Nagern erhöhen können, wurde in Studien beim Menschen mit Phenobarbital, Rifampicin u. a. gezeigt, dass zwar die T4-Konzentrationen im Serum abfallen können, die TSH-Konzentrationen dabei jedoch im Normbereich bleiben (Capen 2001; Curran 1991; Meek 2003).

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Untersuchungen zur inhalativen Aufnahme beim Menschen liegen nicht vor.

In einer 5-Tage-Inhalationsstudie mit Ratten kommt es bei 1000 mg/m<sup>3</sup> zur Erhöhung der absoluten und relativen Leber- und Lungengewichte (BASF SE 2013), woraus auf eine inhalative Resorption geschlossen werden kann.

Di(2-propylheptyl)phthalat wird auch oral resorbiert. Nach oraler Gabe von 50 mg D4-markiertem Di(2-propylheptyl)phthalat (Deuterium-Markierung im aromatischen Ring) an einen Freiwilligen bzw. fünf Freiwillige werden innerhalb von 48 Stunden im Mittel

24 bis 34% der applizierten Dosis als spezifische Abbauprodukte mit dem Urin ausgeschieden (Leng 2012; Wittassek und Angerer 2008). Auch bei Ratten zeigt sich in Studien mit wiederholter oraler Gabe vor allem an Leber und Schilddrüse eine systemische Wirkung (BASF AG 1995 d), sodass von einer Resorption auszugehen ist. Da sie beim Menschen nicht vollständig ist (s. o.), wird auch für Ratten eine nur 50%ige orale Resorption angenommen.

Mit Di(2-propylheptyl)phthalat liegen keine Untersuchungen zur dermalen Penetration vor. Mit anderen Phthalsäureestern gibt es solche Untersuchungen. Aus diesen geht hervor, dass die Molekülgröße eine wichtige Rolle spielt. Daher wird auf Studien mit dem isomeren Diisodecylphthalat zurückgegriffen. In einer Studie mit Ratten wird bei eintägiger okklusiver epikutaner Applikation von 0,1 ml unverdünntem <sup>14</sup>C-markiertem Diisodecylphthalat, entsprechend einer Dosis von 5 bis 8 mg/cm<sup>2</sup>, innerhalb von 24 Stunden 0,04% der applizierten Radioaktivität ausgeschieden. Die Wiederfindung an Radioaktivität beträgt 82 ± 12% (Elsisi et al. 1989). Aus der Resorptionsquote von 0,04% kann eine Resorptionsrate von 0,13 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde berechnet werden, d. h. es erfolgt eine Aufnahme von 0,26 mg bei 2000 cm<sup>2</sup> exponierter Hautfläche.

Ferner zeigen In-vitro-Tests mit unverdünntem Di(2-ethylhexyl)phthalat, dass dessen Resorptionsrate im Fließgleichgewicht bei Rattenhaut 4-mal höher ist als bei Humanhaut (Scott et al. 1987, 1989), so dass ein ähnlicher Unterschied auch für Di(2-propylheptyl)phthalat zu erwarten ist.

## 3.2 Metabolismus

### Mensch

Ziel der Untersuchungen mit Freiwilligen war keine Gesamtbilanzierung sämtlicher Metaboliten, sondern die Identifizierung eines geeigneten Urinmetaboliten, der sich zu Biomonitoring-Zwecken einsetzen lässt.

Nach oraler Aufnahme von Di(2-propylheptyl)phthalat durch einen Probanden wurden innerhalb von 61 Stunden 34% der Dosis mit dem Urin in Form der Sekundärmetaboliten Hydroxy- und Oxo-mono(2-propylheptyl)phthalat und Carboxymono(2-propylhexyl)phthalat wiedergefunden. Weniger als 1% wurde als Mono(2-propylheptyl)phthalat mit dem Urin ausgeschieden. Über weitere Ausscheidungswege (Faeces) wurde hier keine Aussage getroffen (Wittassek und Angerer 2008).

In einer weiteren Studie erhielten fünf Probanden einmal oral ca. 50 mg D4-Di(2-propylheptyl)phthalat verabreicht. Anschließend wurde Urin über einen Zeitraum von 48 Stunden in Einzelproben gesammelt. Dabei wurden 24,7% der Dosis innerhalb von 48 Stunden im Urin wiedergefunden, wobei der Hauptanteil (22,9%) bereits innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden wurde. Weniger als 1% der Dosis wurden als Mono(2-propylheptyl)phthalat (MPHP) eliminiert. Als Sekundärmetaboliten wurden innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung 13,52% der Dosis als Mono(2-propyl-6-oxoheptyl)phthalat (oxo-MPHP), 10,7% als Mono(2-propyl-6-hydroxyheptyl)phthalat (OH-MPHP) und 0,5% als Mono(2-propyl-6-carboxyheptyl)phthalat mit dem Urin ausgeschieden (Leng 2012, 2014).

## 6 Di(2-propylheptyl)phthalat

### Tier

Tierexperimentelle Untersuchungen zu Kinetik und Metabolismus von Di(2-propylheptyl)phthalat liegen nicht vor.

Es kann aber davon ausgegangen werden, dass das beim Di(2-ethylhexyl)phthalat nach oraler Gabe sehr genau untersuchte kinetische Profil auch für Di(2-propylheptyl)phthalat zutrifft. Danach würde die Substanz nach oraler Aufnahme durch die Esterasen im Dünndarm weitgehend zu einem Halbestoff gespalten werden. Auf dieser Stufe bleibt die Spaltung zunächst stehen; die zweite Esterbindung ist für das Enzym aus sterischen oder elektrostatischen Gründen nicht mehr zugänglich. Das Molekül würde also als Mono(2-propylheptyl)phthalat resorbiert und dann in der Leber unter Zuhilfenahme peroxisomaler Enzyme vom Kettenende her abgebaut werden, wobei omega- und omega-1-Hydroxylierungen und deren weitere Oxidations- und Aufspaltungsprodukte dominieren. Diese Metaboliten würden z. T. direkt, z. T. auch glucuronidiert mit dem Urin ausgeschieden und z. T. auch durch den enterohepatischen Kreislauf geschleust. Teilweise würde ein Abbau bis zur Phthalsäure erfolgen, die ihrerseits wieder, ebenso wie die anderen Metaboliten, sowohl mit dem Urin als auch mit den Faeces ausgeschieden werden kann (siehe Begründung „Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)“ 2002).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen keine Untersuchungen vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Fünf männliche und fünf weibliche Albino-Ratten wurden mit dem ganzen Körper eine Stunde lang gegen 20,5 mg/l Di(2-propylheptyl)phthalat-Aerosol (20 500 mg/m<sup>3</sup>; 3–5 µm MMAD; 100% Dipropylheptylphthalat-Isomeren (Anteil Di(2-propylheptyl)phthalat: 91,3%)) exponiert. Klinische Symptome waren nasses und gesträubtes Fell sowie Unruhe und Atemgeräusche. Nach 24 Stunden erholten sich die Ratten. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Es wurden keine Mortalität und bei der histopathologischen Untersuchung keine substanzbedingten Befunde beobachtet. Die 1-Stunden-LC<sub>50</sub> für Ratten lag oberhalb von 20 500 mg/m<sup>3</sup> (BASF SE 2009 a; ECHA 2014).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Fünf männlichen und fünf weiblichen nüchternen Sherman-Wistar-Ratten wurden mit der Schlundsonde 5000 mg Di(2-propylheptyl)phthalat-Isomeren/kg KG (Anteil Di(2-propylheptyl)phthalat: 91,3%) verabreicht. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage mit täglicher Beobachtung. Mortalität, Verhaltensauffälligkeiten oder äußerlich

erkennbare Wirkungen wurden nicht gesehen. Die orale LD<sub>50</sub> lag oberhalb von 5000 mg/kg KG (BASF SE 2009 a; ECHA 2014).

### **5.1.3 Dermale Aufnahme**

Drei männlichen und fünf weiblichen Albino-Ratten wurden 2000 mg Di(2-propylheptyl)phthalat-Isomeren/kg KG (Anteil Di(2-propylheptyl)phthalat: 91,3%) auf die Rückenhaut aufgetragen und mit Gaze abgedeckt. Nach 24 Stunden wurden überschüssige Substanz und Gaze entfernt. Es gab keine Mortalität, keine Verhaltensauffälligkeiten oder makroskopischen Befunde. Die dermale LD<sub>50</sub> an der Ratte lag oberhalb von 2000 mg/kg KG (BASF SE 2009 a; ECHA 2014).

## **5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

### **5.2.1 Inhalative Aufnahme**

In einer 5-Tage-Inhalationsstudie wurden je 10 männliche Wistar-Ratten an sechs Stunden pro Tag gegen 0, 50, 250 oder 1000 mg Di(2-propylheptyl)phthalat-Aerosol/m<sup>3</sup> exponiert. Der Taupunkt, der den Übergang von der Dampfphase in ein Aerosol markiert, liegt im Falle von Di(2-propylheptyl)phthalat mit 0,0007 mg/m<sup>3</sup> weit unterhalb der niedrigsten Testkonzentration, sodass bei allen Expositionskonzentrationen Aerosole vorlagen. Die höchste Konzentration von 1000 mg/m<sup>3</sup> führte zur Erhöhung der absoluten und relativen Leber- (jeweils +30%) und Lungengewichte (jeweils +37%). Als Folge der Überladung der Lungen und Makrophagen mit dem öligen, unlöslichen Material können die folgenden Sekundäreffekte gesehen werden: schaumzellige Infiltrate in den terminalen Bronchiolen und leichte bis mäßige alveoläre Histozytose, verbunden mit einer leichten bis mäßigen lymphoretikulären Reaktion in den mediastinalen Lymphknoten. Ferner zeigte sich eine leichte bis mäßige Hypertrophie am terminalen Bronchialepithel und in der Trachea. In erheblich abgeschwächtem Maße war dieses Wirkprofil noch bei 250 mg/m<sup>3</sup> zu beobachten, nicht mehr jedoch bei 50 mg/m<sup>3</sup>. Unabhängig hiervon führte die Aerosol-Exposition mit Di(2-propylheptyl)phthalat in allen Konzentrationsgruppen bei allen exponierten Tieren, nicht jedoch bei den Kontrolltieren, zu einer Becherzellhyperplasie, einer vermehrten Präsenz von Becherzellen in der Schnittebene III der Nasenmuscheln. Bei der höchsten Konzentration von 1000 mg/m<sup>3</sup> war zudem die Schleimbildung erhöht, und bei 7 von 10 Tieren trat eine Hypertrophie der Becherzellen auf. Befunde, für die Schweregrade festgelegt wurden, traten in der Lunge, der Trachea, der Leber, in den mediastinalen Lymphknoten und in den tracheo-bronchialen Lymphknoten, nicht jedoch in der Nase auf. Nur in der Lunge zeigten sich folgende Befunde bereits in der mittleren Konzentrationsgruppe: Entzündungen Grad 1, Histozytose Grad 2 und bronchioläre Hyperplasie Grad 1 und 2 (BASF SE 2013, 2014; ECHA 2014). Die vermehrte Präsenz von Becherzellen ist eine physiologische Reaktion auf ein Überladungsphänomen als Reaktion auf die Impaktierung der öligen Partikel und stellt keine stoffspezifische Adversität dar, sondern einen adaptiven Vorgang. Es handelt sich um einen proliferativen Effekt. Die vermehrte Differenzierung von Stammzellen der basalen Epithelschicht zu Becherzellen (anstatt Zylinderzellen) ist ein physiologisches und über einen langen Zeitraum reversibles Geschehen im

## 8 Di(2-propylheptyl)phthalat

Dienste einer verstärkten Schleimproduktion als Reaktion auf die Aerosol-Impaktierung (Renne et al. 2009; Rogers 1994). Es ist jedoch nicht geklärt, wie sich solche Befunde bei längerer Expositionszeit entwickeln.

In dieser 5-Tage-Studie mit Di(2-propylheptyl)phthalat traten keine Befunde am Larynx auf, wie sie mit Di-n-butylphthalat in einer 28-Tage-Inhalationsstudie beobachtet wurden (Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010). Da keine klinischen Befunde nach Exposition gegen Di(2-propylheptyl)phthalat beobachtet wurden, sind adverse Effekte am Larynx eventuell nicht zu erwarten. Dies lässt sich jedoch auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegen. Bei den plattenepithelartigen Metaplasien am Larynx vom Schweregrad 1 nach Exposition gegen Di-n-butylphthalat ist davon auszugehen, dass sie auch bei längerer Exposition nicht an Schweregrad zunehmen. Dies lässt sich wegen der flachen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung vermuten, die sich in der 28-Tage-Inhalationsstudie mit Di-n-butylphthalat zeigte, und bestätigt sich zudem in 2- und 13-wöchigen Inhalationsstudien mit Glycerin (Renne et al. 1992) sowie in Inhalationsstudien mit 2-Butin-1,4-diol (Begründung „2-Butin-1,4-diol“ 2012). Bei letzteren beiden Stoffen nimmt in Inhalationsstudien der Schweregrad 1 bis 2 der plattenepithelartigen Metaplasien am Larynx im Laufe der Expositionszeit nicht zu. Plattenepithel-Metaplasien am Larynx von Grad 1 bis 2 werden als adaptive Wirkung gewertet (Kaufmann et al. 2009), die nicht in die Ableitung des MAK-Wertes einbezogen werden.

Das chemisch ähnliche Phthalat Di(2-ethylhexyl)phthalat, welches sich in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften und seiner Membrangängigkeit von Di(2-propylheptyl)phthalat nicht grundsätzlich unterscheidet, wurde bereits früher in einer 28-Tage-Inhalationsstudie an Ratten mit Konzentrationen von 0, 10, 50 oder 1000 mg/m<sup>3</sup> untersucht. Dabei führten 1000 mg/m<sup>3</sup> zu erhöhten Lungen- und Lebergewichten. Ohne Wirkung war die mittlere Konzentration von 50 mg/m<sup>3</sup>. Die Nasenhöhlen (4 Schnittebenen) wurden mit untersucht, adverse Effekte fanden sich hierbei nicht. Über eine Zunahme von Becherzellen gibt es keine Angaben (Klimisch et al. 1992). Zudem erfolgte über den langen Zeitraum von 20 Jahren keine exakt gleiche Befunderhebung. Auch wurde der Larynx in dieser Studie histologisch nicht mit untersucht. Es ist anzunehmen, dass dosisabhängig zunehmende Effekte am Larynx bei 1000 mg/m<sup>3</sup> klinisch aufgefallen wären. In einem Übersichtsartikel wird berichtet, dass Larynx-Metaplasien geringen Schweregrades auch durch Partikel in der Atemluft bei Dehydratation durch Alkohole oder durch trockene Luft hervorgerufen werden können (Osimitz et al. 2007).

### Zusammenfassung

In der 5-Tage-Inhalationsstudie mit **Di(2-propylheptyl)phthalat** mit männlichen Ratten tritt ab der niedrigsten Expositionskonzentration von 50 mg/m<sup>3</sup> in der Schnittebene III der Nasenmuschel nur bei den exponierten Tieren eine Becherzellhyperplasie des Schweregrades 1 bis 2 auf. Am Larynx oder anderen Zielorganen zeigen sich keine Effekte. Bei einer 28-Tage-Inhalationsstudie mit **Di(2-ethylhexyl)phthalat** wird eine NOAEC von 50 mg/m<sup>3</sup> angegeben, im Studienbericht finden sich keine Angaben zu Becherzellen, der Larynx ist nicht untersucht worden (Klimisch et al. 1992). In einer 28-Tage-Inhalationsstudie mit **Di-n-butylphthalat** werden bei Exposition von Ratten gegen 1,18 mg/m<sup>3</sup> in den Schnittebenen II bis IV der Nasenmuschel Becherzellhyperplasien des Schweregrades 1 bis 2 und Larynx-Metaplasien des Schweregrades 1 beobachtet (Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010). Larynx-Metaplasien werden bis zum Schweregrad 2 nicht als adverse Befunde gewertet (Kaufmann et al. 2009). Unklar ist jedoch

die Entwicklung dieser Befunde bei längerer Expositionsdauer. So kann aus Inhalationsstudien mit Glycerin (2 und 13 Wochen; Renne et al. 1992) und 2-Butin-1,4-diol (Be-gründung „2-Butin-1,4-diol“ 2012) geschlossen werden, dass sich die Larynx-Metaplasien vom Schweregrad 1 bis 2 auch bei längerer Expositionsdauer nicht verändern. Larynx-Metaplasien dieses Schweregrades müssen daher für die Ableitung eines MAK-Wertes nicht berücksichtigt werden. Zu der Entwicklung von Becherzellhyperplasien bei längerer Expositionsdauer fehlen Untersuchungen und Vergleichsstudien. Es kann keine Aussage getroffen werden, ob sich die Becherzellhyperplasien des Schweregrades 1 bis 2 bei längerer Expositionszeit zu höheren Schweregraden entwickeln, die dann bei der Ableitung eines MAK-Wertes berücksichtigt werden müssen.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie erhielten je fünf männliche und fünf weibliche Wistar-Ratten 14 Tage lang 0, 1000, 10 000 oder 20 000 ppm Di(2-propylheptyl)phthalat mit dem Futter (0, 92, 920 oder 1500 mg/kg KG und Tag für männliche bzw. 0, 100, 1020 oder 2050 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere). In der höchsten Dosis zeigte sich eine Reduktion der Futtermittelaufnahme und des Körpergewichtes um 17% bei den männlichen und um 9% bei den weiblichen Tieren. Je zwei Tiere pro Geschlecht hatten in dieser Dosisgruppe ein gesträubtes Fell. Bei den Tieren der mittleren und der hohen Dosisgruppe war die Aktivität der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase in der Leber erhöht. Bei der niedrigsten Dosis von 92 bzw. 100 mg/kg KG und Tag traten keine substanzspezifischen Effekte auf (BASF AG 1995 d).

In der anschließenden 13-Wochen-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 erhielten je 10 weibliche und 10 männliche Ratten mit dem Futter 0, 500, 2500 oder 15 000 ppm Di(2-propylheptyl)phthalat (entsprechend 0, 39, 196 oder 1266 mg/kg KG und Tag). In der höchsten Dosisgruppe kam es bei beiden Geschlechtern zu einer Verringerung des Körpergewichtes bis zum 91. Tag um 6% bzw. um 8% und der Körpergewichtsentwicklung um 11% bzw. um 17%; ferner waren die absoluten und die relativen Lebergewichte erhöht. In der mittleren Dosisgruppe waren das relative Lebergewicht bei den männlichen Tieren sowie das absolute bei den weiblichen Tieren erhöht. In den beiden oberen Dosisgruppen traten Peroxisomenproliferation und Leberzellhypertrophie auf. Die Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidase war in der oberen Dosisgruppe durchweg auf das 8- bis 10-Fache vermehrt, in der mittleren Dosisgruppe noch auf das 1,5-Fache (signifikant nur bei den weiblichen Tieren). Bei 8 männlichen Tieren der oberen Dosisgruppe zeigten sich vermehrt basophile (thyreotrope) Zellen im Hypophysenvorderlappen. Hypertrophie von follikulärem Schilddrüsengewebe wurde bei beiden Geschlechtern beobachtet. In der mittleren Dosisgruppe fanden sich die hypophysären Veränderungen noch bei 3 männlichen und die follikulären Effekte noch bei 8 männlichen und 4 weiblichen Tieren. In keiner der Dosisgruppen traten Effekte auf die Reproduktionsorgane auf. Klinisch-chemisch waren in der oberen Dosisgruppe bei den männlichen Tieren die Serum-Triglyceride vermindert, bei den weiblichen Tieren die Serum-Glucose. Dies steht mit der lipidsenkenden Wirkung der Peroxisomenproliferation im Zusammenhang. Beide Geschlechter zeigten ferner eine Zunahme des Serumalbumins und des Urinvolumens, außerdem eine Abnahme des Hämoglobins und bei den männlichen Tieren des Hämatokrit-Wertes; bei den weiblichen Tieren war das Kreatinin erhöht (BASF AG 1995 d; ECHA 2014). Letzteres könnte auf eine leichte Nierenschädigung

## 10 Di(2-propylheptyl)phthalat

hinweisen, wie sie auch in der 2-Generationenstudie mit erhöhten Nierengewichten der männlichen Tiere bei 600 mg/kg KG beobachtet wurde. Der NOAEL lag in dieser oralen 13-Wochen-Studie mit Ratten bei 39 mg/kg KG und Tag.

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1997 erhielten je 12 männliche und je 12 weibliche Ratten 14 Wochen lang mit dem Futter 0, 40, 420 oder 1000 mg Di(2-propylheptyl)phthalat/kg KG und Tag verabreicht. Einige Tiere der Kontroll- und der hohen Dosisgruppe wurden 4 Wochen lang nachbeobachtet. Bei allen exponierten Tieren waren das Lebergewicht und die Enzyme der Peroxisomenproliferation dosisabhängig erhöht, bei der niedrigsten Dosierung nicht signifikant. Ab 420 mg/kg KG und Tag war die Cyanid-insensitive Palmitoyl-CoA-Oxidase erhöht und dadurch bedingte „Schäden“ in der Leber waren zu erkennen, gleichzeitig waren die Serum-Triglyceride vermindert, ebenso Hämoglobin und Hämatokrit. Bei 1000 mg/kg KG und Tag war die Futteraufnahme vermindert und die Körpergewichtsentwicklung um ca. 20% reduziert. Der NOAEL betrug 40 mg/kg KG und Tag (ECHA 2014).

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

Gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 404 wurden 0,5 ml Di(2-propylheptyl)phthalat-Isomeren (Summe der Isomeren: 99,2%, Anteil Di(2-propylheptyl)phthalat: 80,9%) vier Stunden lang semiokklusiv auf die intakte Flankenhaut von drei Neuseeländer-Kaninchen appliziert. Nach einer Stunde und 24, 48 und 72 Stunden wurden die Applikationsstellen untersucht. Eine Stunde nach der Aufbringung wurden bei allen Tieren leichte Erytheme festgestellt (maximaler Score 0,1 von 4), die sich jedoch spätestens nach 48 Stunden vollständig zurückgebildet hatten. Di(2-propylheptyl)phthalat wurde unter diesen Bedingungen als nicht reizend bewertet (BASF AG 2002 a; ECHA 2014).

In einer anderen Studie wurden unter okklusiven Bedingungen 0,5 g Di(2-propylheptyl)phthalat-Isomeren (Anteil Di(2-propylheptyl)phthalat: 91,3%) einmal auf die rasierete und einmal auf die abradierete Rückenhaut von je drei Albino-Kaninchen aufgebracht und mit Gaze bedeckt. Die Gaze wurde 24 Stunden nach der Applikation abgenommen und die behandelten Stellen mit Hilfe der Draize-Skala nach Erythemen, Schorf und Ödemen bewertet. Nach 72 Stunden fand eine zweite Befundung statt. Di(2-propylheptyl)phthalat führte zu keinem Zeitpunkt zu Erythemen und Ödemen und wurde als nicht reizend bewertet (BASF SE 2009 a; ECHA 2014).

### 5.3.2 Auge

Gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 405 wurden 0,1 ml Di(2-propylheptyl)phthalat-Isomeren (Summe der Isomeren: 99,2%, Anteil Di(2-propylheptyl)phthalat: 80,9%) in je ein Auge von drei Neuseeländer-Kaninchen instilliert. Nach 24 Stunden wurde die Testsubstanz ausgewaschen. Es zeigte sich eine leichte bis mäßige Rötung der Konjunktiven mit einem maximalen gemittelten Score von 0,3 von 3 sowie leichter

Tränenfluss. Diese Reaktionen waren nach 48 Stunden reversibel. Di(2-propylheptyl)phthalat war in dieser Untersuchung nicht reizend am Auge (BASF AG 2002 b; ECHA 2014).

In einer älteren Studie wurden 0,1 g Di(2-propylheptyl)phthalat-Isomeren (Anteil Di(2-propylheptyl)phthalat: 91,3%) ins rechte Auge von sechs Albino-Kaninchen instilliert. Die Testsubstanz wurde nicht ausgewaschen. Bis zu einem Zeitraum von bis zu sieben Tagen nach der Instillation wurden die Augen befundet. Di(2-propylheptyl)phthalat führte zu keinem Zeitpunkt zu Reaktionen und wirkte unter diesen Versuchsbedingungen nicht reizend am Auge (BASF SE 2009 a; ECHA 2014).

## **5.4 Allergene Wirkung**

### **5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung**

Die kontaktsensibilisierende Wirkung der Di(2-propylheptyl)phthalat-Isomeren (Anteil Di(2-propylheptyl)phthalat: 91,3%) wurde in einem geschlossenen Epikutantest an lediglich je fünf weiblichen und männlichen Albino-Meerschweinchen untersucht. Die Tiere erhielten zehn 24-stündige okklusive Applikationen von jeweils 0,5 g der unverdünnten Testsubstanz an alternierenden Tagen. Nach einer zweiwöchigen Pause erfolgte die Auslösebehandlung durch eine erneute 24-stündige Applikation der unverdünnten Substanz. Bei keinem der Tiere trat nach 24 oder 48 Stunden eine Reaktion auf (BASF SE 2009 a; ECHA 2014).

### **5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Hierzu liegen keine Daten vor.

## **5.5 Reproduktionstoxizität**

### **5.5.1 Fertilität**

Di(2-propylheptyl)phthalat wurde je 25 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 416 in Dosierungen von 0, 40, 200 oder 600 mg Di(2-propylheptyl)phthalat/kg KG und Tag über zwei Eltern-Generationen mit dem Futter verabreicht. Bei 600 mg/kg KG und Tag zeigten die Tiere der F0-Generation verringerte Futtermittelaufnahme und beeinträchtigte Körpergewichtsentwicklung. Absolute und relative Lebergewichte waren bei beiden Geschlechtern erhöht, absolute und relative Nierengewichte nur bei den männlichen Tieren. Diese Befunde zeigten sich auch bei den F1-Elterntieren. Histologisch traten bei den F0-Tieren hepatozelluläre Hypertrophie und Peroxisomenproliferation auf. Bei den F0- und F1-Elterntieren zeigten sich laborchemisch Erhöhungen von Transaminasen und alkalischer Phosphatase, ferner Verminderung von Triglyceriden und Cholesterin. Der Anstieg von Harnstoff und einige anämische Wirkungen (Verminderungen von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten) traten im Zusammenhang mit renalen Effekten auf. In der F1-Generation war bei den Elterntieren bei 600 mg/kg KG und Tag die Körpergewichtszunahme vermindert und das

## 12 Di(2-propylheptyl)phthalat

Schilddrüsengewicht der weiblichen Tiere erhöht. Histologisch fanden sich folliculäre Hyperplasie bzw. Hypertrophie bei 16 männlichen und 18 weiblichen Tieren. Die Zahl der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen war bei 7 männlichen Tieren erhöht. Bei 200 mg/kg KG und Tag ergaben sich in der F0-Generation tendenziell gleiche, jedoch abgeschwächte Wirkungen. Die F1-Elterntiere der mittleren Dosisgruppe zeigten noch Leber- und Niereneffekte, und zwar etwas ausgeprägter als die der F0-Generation. Die Jungtiere der F1- und F2-Generation zeigten verminderte Körpergewichte ab dem 14. Tag bzw. Körpergewichtszunahmen ab dem 4. bzw. 7. Tag bis zum Absetzen. Morphologisch wurden bei den Nachkommen der F1- und F2-Generation keine substanzbedingten adversen Effekte beobachtet. Die Dosis von 40 mg/kg KG und Tag blieb ohne substanzbedingte Wirkung, sowohl für die F0- und F1-Eltern-Generationen als auch für die Nachkommen der F1- und F2-Generation. Insgesamt zeigten sich in dieser Studie die für Di(2-propylheptyl)phthalat bereits bekannten subchronischen Effekte auf Leber, Nieren und Schilddrüse. Es wurden jedoch weder die Fertilitäts- und Reproduktionsparameter beeinflusst noch die Lebensfähigkeit, das Geschlechterverhältnis oder die sexuelle Entwicklung. Anogenitalabstand bzw. Anogenitalindex und die Anzahl der Areolas bei den männlichen Tieren in der F1- und der F2-Generation zeigten keine Auffälligkeiten (BASF SE 2009 b; ECHA 2014). Somit betrug der NOAEL für die systemische Toxizität 40 mg/kg KG und Tag – wie auch in der vorangegangenen subchronischen Studie. Der NOAEL für Fertilität lag bei der höchsten Dosierung von 600 mg/kg KG und Tag. Adverse Effekte auf die Fertilität oder die Nachkommenschaft wurden nicht gefunden, auch nicht im höheren Dosisbereich, wo es Effekte auf die Zielorgane Leber, Niere und Schilddrüse gab.

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Dosisfindungsstudie wurde zehn trächtigen Wistar-Ratten vom 6. bis 15. Trächtigkeitstag mit der Schlundsonde 0, 40, 200 oder 1000 mg Di(2-propylheptyl)phthalat/kg KG und Tag in Olivenöl verabreicht (OECD-Prüfrichtlinie 414). Die Nekropsie fand am 20. Trächtigkeitstag statt. Bis zur höchsten Dosis wurden keine substanzbedingten Effekte auf die Muttertiere bzgl. Körpergewicht, Futtermittelverbrauch, Gewichte von Leber, Niere und Uterus sowie der klinisch-chemischen Parameter bzw. makroskopischen Beobachtungen festgestellt. Es gab keine biologisch relevanten Unterschiede zwischen Kontrolltieren und substanz-behandelten Ratten in Bezug auf Empfängnisrate, mittlerer Anzahl der Gelbkörper, Gesamt-Implantationsrate, Resorptionen, lebende Feten, Prä- und Postimplantationsverlusten und Plazentagewichten. Bei den Feten gab es keinen Einfluss auf Körpergewicht und Geschlechterverhältnis. Die externen, Weichteil- oder Skelett-Auswertungen der Feten zeigten keine Unterschiede zwischen Kontrolltieren einschließlich historischer Kontrolltiere und behandelten Tieren (BASF AG 1995 c; ECHA 2014).

In der darauffolgenden pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 wurde jeweils 25 trächtigen Wistar-Ratten mit der Schlundsonde 0, 40, 200 oder 1000 mg Di(2-propylheptyl)phthalat/kg KG und Tag in Olivenöl vom 6. bis zum 19. Trächtigkeitstag verabreicht. Damit war in dieser Studie das für die Wirkung mancher Phthalate kritische Zeitfenster vom 16. bis zum 18. Trächtigkeitstag mit abgedeckt (Carruthers und Foster 2005). In der niedrigsten und mittleren Dosisgruppe wurden keine substanzbedingten Effekte auf die Muttertiere, die Trächtigkeitsparameter oder die Feten beobachtet. Bei 1000 mg/kg KG und Tag wurde bei fünf trächtigen Ratten

vom 16. bis zum 20. Trächtigkeitstag Urin-verschmiertes Fell gesehen, woraus man auf eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Muttertiere schließen kann. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich reduzierter Futtermittelverbrauch um 11% über die gesamte Behandlungsdauer, reduziertes mittleres Körpergewicht um 6% am 20. Tag der Trächtigkeit und eine verminderte korrigierte Körpergewichtszunahme um 30%. Das mittlere Uterusgewicht war gegenüber der Kontrolle um 19% verringert, wobei drei Tiere keine Würfe, sondern nur sehr frühe Resorptionen hatten. Dementsprechend erhöhte sich der Postimplantationsverlust auf 23,1% im Vergleich zu 6,2% in der Kontrollgruppe. Eine leicht, aber signifikant erhöhte Anzahl an Feten mit Variationen wie Dilatation des Nierenbeckens oder Ureter, nicht verknöcherte Sternebrae und zusätzlicher Rippe wurde verzeichnet. Die Körpergewichtsreduktionen in der höchsten Dosisgruppe zu Beginn der Behandlung, die mit einem verringerten Futtermittelverbrauch einherging, spiegelt adverse Effekte auf die Muttertiere bei gleichzeitig erhöhter Rate an Frühresorptionen wider. Zu diesem frühen Zeitpunkt der Trächtigkeit trägt das Gewicht der Embryos bzw. Feten nur unwesentlich zum Körpergewicht der Muttertiere bei. Erst die bei 1000 mg/kg KG und Tag verminderten Körpergewichte am 19. bis 20. Trächtigkeitstag und die verringerten Uterusgewichte stehen mit der erhöhten Resorptionsrate in Zusammenhang (BASF AG 2003; ECHA 2014). Der NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität lag in dieser Untersuchung bei 200 mg/kg KG und Tag.

## **5.6 Genotoxizität**

### **5.6.1 In vitro**

In zwei Mutations-Tests mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 wird in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis zu 5 mg Di(2-propylheptyl)phthalat/Platte keine Erhöhung der his<sup>+</sup>-Revertanten festgestellt. Di(2-propylheptyl)phthalat zeigt sich somit unter diesen Bedingungen als nicht mutagen (BASF AG 1995 b; ECHA 2014).

In einem Test in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems und V79-Zellen induziert Di(2-propylheptyl)phthalat keine chromosomalen Aberrationen und zeigt somit bis zur höchsten geprüften Konzentration von 5,2 mg/ml keine klastogene Wirkung (BASF SE 2010 a; ECHA 2014).

Im HPRT-Test an CHO-Zellen verursacht Di(2-propylheptyl)phthalat in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis zur höchsten geprüften Konzentration von 5,2 mg/ml keine punktmutagene Wirkung. Ab 0,65 mg/ml ist die Substanz teilweise aus der Lösung ausgefallen (BASF SE 2010 b; ECHA 2014).

### **Fazit**

Di(2-propylheptyl)phthalat zeigt in vitro an Bakterien und Säugerzellen keine genotoxische Wirkung.

### **5.6.2 In vivo**

Es liegen keine Studien zur Genotoxizität in vivo vor.

## 14 Di(2-propylheptyl)phthalat

### 5.7 Kanzerogenität

Zur Kanzerogenität liegen keine Daten mit Di(2-propylheptyl)phthalat vor.

Für Di(2-propylheptyl)phthalat lag der NOAEL bezüglich der Peroxisomenproliferation in der 90-Tage-Studie bei 39 mg/kg KG und Tag. Eine auf das 1,5-Fache erhöhte Aktivität der Cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidation in der Rattenleber fand sich bei 196 mg/kg KG und Tag. Eine 2- bis 4-Fache Erhöhung ist mit Di(2-ethylhexyl)phthalat bereits bei 100 mg/kg KG und Tag und bei 14 bis 18 Tage alten Tieren bereits ab 10 mg/kg KG und Tag erkennbar (Dostal 1987). Die Empfindlichkeit alter Ratten gegenüber Peroxisomen-bedingter Tumorpromotion ist möglicherweise höher (Kraupp-Grasl et al. 1991). Eine kanzerogene Wirkung von Di(2-propylheptyl)phthalat ist nicht nachgewiesen, kann aber auch nicht ausgeschlossen werden.

## 6 Bewertung

Di(2-propylheptyl)phthalat wirkt nicht reizend am Auge von Kaninchen. Die lokale Wirkung am Atemtrakt, die z. B. bei Aerosol-Exposition mit Di-n-butylphthalat zu Larynx-Metaplasien und Becherzellhyperplasie führt, kann für Di(2-propylheptyl)phthalat nicht abgeschätzt werden, da nur eine 5-Tage-Inhalationsstudie vorliegt. Kritischer Effekt für die Bewertung der systemischen Toxizität ist die peroxisomenproliferierende Wirkung an der Rattenleber nach oraler Gabe.

**Krebserzeugende Wirkung.** Es liegt keine Kanzerogenitätsstudie mit Di(2-propylheptyl)phthalat vor. Die strukturähnliche Substanz Di(2-ethylhexyl)phthalat wirkt in Langzeitstudien mit Ratten kanzerogen an der Leber. Aus Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus und einer oralen 13-Wochen-Studie an Ratten ist eine peroxisomenproliferierende Wirkung an der Leber durch Di(2-propylheptyl)phthalat bekannt, sie ist jedoch schwächer ausgeprägt als beim strukturverwandten Di(2-ethylhexyl)phthalat. Da aufgrund des ähnlichen Wirkungsmechanismus von Di(2-ethylhexyl)phthalat, das in die Kategorie 4 für Kanzerogene eingestuft ist, ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung bei langfristiger Exposition besteht, jedoch keine Studie vorliegt, wird Di(2-propylheptyl)phthalat in die Kategorie 3 B für Kanzerogene eingestuft.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Di(2-propylheptyl)phthalat zeigt in vitro an Bakterien und Säugerzellen keine genotoxische Wirkung. Untersuchungen in vivo fehlen. Strukturverwandte Phthalate wirken in vivo nicht genotoxisch. Es erfolgt daher keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

**MAK-Wert und Spitzenbegrenzung.** Der NOAEL für systemische Toxizität beträgt in einer 13-Wochen-Fütterungsstudie mit Ratten 39 mg Di(2-propylheptyl)phthalat/kg KG und Tag; bei 196 mg/kg KG und Tag tritt eine peroxisomenproliferierende Wirkung an der Leber auf. Daneben finden sich auch Effekte auf die Nieren sowie Hypertrophien von follikulärem Schilddrüsengewebe, verbunden mit hypophysären Veränderungen und vermehrt basophilen bzw. thyreotropen Zellen. Zur toxikokinetischen Übertragung des oralen NOAEL bei Ratten in eine Konzentration in der Luft am Ar-

beitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 50%, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration in der Luft von 48 mg/m<sup>3</sup>. Diese Konzentration erscheint zu hoch, da mit anderen Phthalaten bereits bei niedrigeren Konzentrationen lokale Wirkungen am Atemtrakt beobachtet werden.

Zur Abschätzung der lokalen Toxizität am Atemtrakt nach inhalativer Exposition gegen Di(2-propylheptyl)phthalat-Aerosol liegt eine 5-Tage-Inhalationsstudie vor, bei der bei der niedrigsten Konzentration von 50 mg/m<sup>3</sup> als einziger Befund eine Becherzellhyperplasie von Grad 1 in der Schnittebene III der Nasenmuschel beobachtet wird. Bei 250 und 1000 mg/m<sup>3</sup> kommt es zu erhöhten Lungengewichten mit entzündlichen Infiltraten sowie mit Epithelhyperplasien in den terminalen Bronchiolen (BASF SE 2013). Es treten keine Larynxmetaplasien auf, wie sie bei Di-n-butylphthalat nach 28-tägiger Exposition von Ratten mit dem Schweregrad 1 beobachtet werden. Wie im Abschnitt 5.2.1 dargelegt, verändert sich der Schweregrad dieser Metaplasien am Larynx bei längerer Expositionszeit nicht. Da bei der 28-tägigen Exposition von Ratten gegen das physikalisch-chemisch ähnliche Di-n-butylphthalat jedoch Becherzellhyperplasien von Grad 1 beobachtet worden sind, deren Entwicklung bei längerfristiger Exposition unklar ist, können die lokalen Wirkungen auch für Di(2-propylheptyl)phthalat am Atemtrakt nicht abgeschätzt werden. Aufgrund der sehr kurzen Expositionsdauer von nur 5 Tagen kann aus dieser Studie kein MAK-Wert abgeleitet werden, eine Spitzenbegrenzung entfällt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Eine selektive fetale Wirkung wird in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Ratten nicht gefunden. Die höchste Dosis hierbei beträgt 1000 mg Di(2-propylheptyl)phthalat/kg KG und Tag, die maternal-toxische Wirkung wird bei 200 mg/kg KG und Tag erreicht. Auch im Rahmen einer 2-Generationsstudie zeigen sich bis 600 mg/kg KG und Tag keine adversen Effekte auf Wurfparameter und Feten. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt eine Zuordnung zu einer der Schwangerschaftsgruppen.

**Hautresorption.** Es liegen keine Daten mit Di(2-propylheptyl)phthalat vor. Die Hautresorption von Phthalaten mit längerer Kettenlänge (> 4 C-Atome) und -verzweigung ist sehr gering. Aus einer Studie an Ratten mit dem isomeren Diisodecylphthalat lässt sich eine durchschnittliche Resorptionsrate von 0,13 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde berechnen. Bei einstündiger Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> resultiert daraus für den Menschen eine Dosis von 0,26 mg pro 70 kg Körpergewicht entsprechend 0,004 mg/kg KG. Diese Dosis ist erheblich niedriger als der systemische NOAEL von 40 mg/kg KG in der 13-Wochen-Studie, auf den Menschen umgerechnet 7 mg/kg KG, so dass Di(2-propylheptyl)phthalat nicht mit „H“ markiert wird.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es liegen keine klinischen Befunde zur kontakt- oder atemwegssensibilisierenden Wirkung vor. In einem geschlossenen Epikutantest an lediglich 10 Meerschweinchen ist ein negatives Ergebnis mit der unverdünnten Substanz ermittelt worden. Experimentelle Untersuchungen am Tier zur sensibilisierenden Wir-

## 16 Di(2-propylheptyl)phthalat

kung an den Atemwegen liegen nicht vor. Di(2-propylheptyl)phthalat wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## 7 Literatur

- Ashby J, Brady A, Elcombe CR, Elliott BM, Ishmael J, Odum J, Tugwood JD, Kettle S, Purchase IFH (1994) Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome-proliferator-induced hepatocarcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 13: S1–S117
- BASF AG (Badische Anilin- und Soda-Fabrik) (1995 a) Physikalisch-chemische Stoffwerte von Di-propylheptylphthalat. BASF AG Ludwigshafen, GLP Order No.: 94L00318, 29. März 1995, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1995 b) Report on the study of Dipropylheptylphthalate in the Ames Test (Salmonella/Mammalian-Microsome mutagenicity test - standard plate test and preincubation test), BASF AG, Project No. 40M0110/944241, 3. Juli 1995, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1995 c) Study of the prenatal toxicity of Dipropylheptylphthalate in Wistar rats after oral administration (gavage), screening. BASF AG, Project No. 10R0110/94013, 3. April 1995, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1995 d) Subchronic oral toxicity study with Dipropylheptylphthalate in Wistar rats, administration in the diet for 3 months. BASF AG, Project No. 50C0110/94025, 21. Dezember 1995, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1995 e) Dampfdruck und Siedebereich. BASF AG, Bericht BRU 95.395, 21.9.1995, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (1999) Dampfdruck von CAS-Nr. 53306-54-0. BASF AG, Bericht 99.295.3, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2000 a) Pourpoint. BASF AG, LZC/WT-H200, 18.10.2000, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2000 b) Di-n-butyl phthalate – subacute inhalation study in Wistar rats – 20 exposures via liquid aerosol. BASF AG, Project No. 40I0486/98063, 9. Februar 2000, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 a) Acute dermal irritation / corrosion in rabbits. BASF AG, Project No. 18H0183/022042, 11. September 2002, Amendment 2. April 2003, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 b) Acute eye irritation in rabbits. BASF AG, Project No. 11H0183/022043, 11. September 2002, Amendment: April 2, 2003, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF AG (2003) Prenatal developmental toxicity study in Wistar rats - oral administration (gavage). BASF AG, Project No. 30R0183/02046, 24. November 2003, BASF AG, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2009 a) Substance 53306-54-0 master bis(2-propylheptyl)phthalate (IUC4 DSN 4). EU REACH, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2009 b) Two-generation reproduction toxicity study in Wistar rats – administration via the diet. BASF SE, Project No. 70R0183/02087, 2. November 2009, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2010 a) In vitro chromosome aberration assay in V79 cells. BASF SE, Project No. 32M0183/02M001, 7. Oktober 2010, Amendment 11. Februar 2011, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2010 b) In vitro gene mutation test in CHO cells (HPRT locus assay). BASF SE, Project No. 50M0183/02M002, 6. September 2010, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2013) Summary Report 5-day inhalation toxicity study in male wistar rats; liquid aerosol exposure. BASF SE, Project No 30I0183/02I017, 14. Februar 2013, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2014) Verwendung, Herstellung und Zusammensetzung von Di(2-propylheptyl)phthalat. Schriftliche Mitteilung von Herrn Dr. Otter an das Kommissionssekretariat vom 3.9.2014

- Capen CC (2001) Overview of structural and functional lesions in endocrine organs of animals. *Toxicol Pathol* 29: 8–33
- Caruthers CM, Foster P (2005) Critical window of male reproductive tract development in rats following gestational exposure to di-n-butyl phthalate. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 74: 277–285
- Cattley RC, DeLuca J, Elcombe C, Fenner-Crisp P, Lake BG, Marsman DS, Pastoor TA, Popp J, Robinson DE, Schwetz B, Tugwood J, Wahli W (1998) Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans? *Regul Toxicol Pharmacol* 27: 47–60
- Curran PG, DeGroot LJ (1991) The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocr Rev* 12: 135–150
- Dostal LA, Jenkins WL, Schwetz BA (1987) Hepatic peroxisome proliferation and hypolipidemic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate in neonatal and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 87: 81–90
- ECHA (European Chemicals Agency) (2014) Information on registered substances. Dataset on bis(2-propylheptyl) phthalate (CAS number 53306-54-0), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Elcombe CR, Bell DR, Elias E, Hasmall SC, Plant NJ (1997) Peroxisome proliferators: species differences in response of primary hepatocytes cultures. *Ann N Y Acad Sci*: 1–8
- Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol* 12: 70–77
- European Commission (2003) European Union risk assessment report 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-„isodecyl“ phthalate (DIDP), European Chemicals Bureau, Ispra, <http://echa.europa.eu/documents/10162/190cf4c4-b597-4534-9b71-f79fce55050b>
- Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, Chescoe D, Price SC, Nunn A, Grasso P, Bridges JW (1986) Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect* 70: 195–210
- Howarth JA, Price SC, Miloslav D, Kentish PA, Hinton RH (2001) Effects on male rats of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-hexylphthalate administered alone or in combination. *Toxicol Lett* 121: 35–43
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Species differences in thyroid, kidney, and urinary bladder carcinogenesis. Consensus report, IARC scientific publications No. 147
- Kaufmann W, Bader R, Ernst H, Harada T, Hardisty J, Kittel B, Kolling A, Pino M, Renne R, Rittinghausen S, Schulte A, Wöhrmann T, Rosenbruch M (2009) 1st International ESTP Expert Workshop: „Larynx squamous metaplasia“. A re-consideration of morphology and diagnostic approaches in rodent studies and its relevance for human risk assessment. *Exp Toxicol Pathol* 61: 591–603
- Klimisch HJ, Gamer AO, Hellwig J, Kaufmann W, Jäckh R (1992) Di(2-ethylhexyl)phthalate: a short-term repeated inhalation toxicity study including fertility assessment. *Food Chem Toxicol* 30: 915–919
- Kraupp-Grasl B, Huber W, Taper H, Schulte-Hermann R (1991) Increased susceptibility of aged rats to hepatocarcinogenesis by the peroxisome proliferator Nafenopin and the possible involvement of altered liver foci occurring spontaneously. *Cancer Res* 51: 666–671
- Leng G, Gries W, Koch H (2012) Entwicklung einer Analyseverfahren zum Nachweis von DPHP (Bis(2-Propylheptyl)phthalat) in der Allgemeinbevölkerung. 52. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, 14.–17. März 2012, Göttingen, [http://www.dgaum.de/fileadmin/PDF/Tagungsbaende/DGAUM\\_Tagungsband\\_2012.pdf](http://www.dgaum.de/fileadmin/PDF/Tagungsbaende/DGAUM_Tagungsband_2012.pdf)
- Leng G, Koch HM, Gries W, Schütze A, Langsch A, Brüning T, Otter R (2014) Urinary metabolite excretion after oral dosage of bis(2-propylheptyl)phthalate (DHP) to five male volunteers – characterization of suitable biomarkers for human biomonitoring. *Toxicol Lett* 231: 282–288
- Meek ME, Bucher JR, Cohen SM, Dellarco V, Hill RN, Lehman-McKeeman LD, Longfellow DG, Pastoor T, Seed J, Patton DE (2003) A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *Crit Rev Toxicol* 33: 591–653
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R (2007) Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in man. *Environ Health Perspect* 115: 1029–1034
- Mint A, Hotchkiss SAM (1993) Percutaneous absorption of dimethyl phthalate and di-n-butyl phtha-

## 18 Di(2-propylheptyl)phthalat

- late through rat and human skin in vitro. In: Prediction of percutaneous penetration 3B, 3rd International Conference, Conference Proceedings, STS Publishing, Cardiff, 646–657
- Osimitz TG, Droegge W, Finch JM (2007) Toxicological significance of histologic change in the larynx of the rat following inhalation exposure: a critical review. *Toxicol Appl Pharmacol* 225: 229–237
- Palmer CAN, Hsu MH, Griffin KJ, Raucy JL, Johnson EF (1998) Peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$  expression in human liver. *Mol Pharmacol* 53: 14–22
- Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I (1997) Subchronic oral toxicity of Di-n-octylphthalate and Di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 35: 225–239
- Price SC, Chescoe D, Grasso P, Wright M, Hinton RH (1988) Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with Di(2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidaemic agents. *Toxicol Lett* 40: 37–46
- Renne RA, Wehner AP, Greenspan BJ, DeFord HS, Ragan HA, Westerberg RB, Buschbom RL, Burger GT, Hayes AW, Suber RL, Mosberg AT (1992) 2-Week and 13-week inhalation studies of aerosolized glycerol in rats. *Inhal Toxicol* 4: 95–111
- Renne R, Brix A, Harkema J, Herbert R, Kittel B, Lewis D, March T, Nagano K, Pino M, Rittinghausen S, Rosenbruch M, Tellier P, Wohrmann T (2009) Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract. *Toxicol Pathol* 37: 5S–73S
- Rogers DF (1994) Airway goblet cells: responsive and adaptable front-line defenders. *Eur Respir J* 7: 1690–1706
- Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C (1987) In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect* 74: 223–227
- Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C (1989) Errata to „Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C (1987) In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect* 74: 223–227“. *Environ Health Perspect* 79: 323
- US EPA (Environmental Protection Agency) (1998) Assessment of thyroid follicular cell tumors, US EPA, EPA/630/R-97/002, März 1998, Washington, USA, <http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/THYROID.PDF>
- Wenzel A, Franz C, Beous E, Loos U (2005) Modulation of iodide uptake by dialkyl phthalate plasticisers in FRTL-5 rat thyroid follicular cells. *Mol Cell Endocrinol* 244: 63–71
- Wittassek M, Angerer J (2008) Phthalates: metabolism and exposure. *Int J Androl* 31: 131–138

abgeschlossen am 16.12.2013