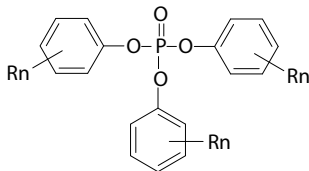


Triphenylphosphat, isopropyliert

MAK-Wert (2015) 1 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2015) Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

Hautresorption –
Sensibilisierende Wirkung –
Krebserzeugende Wirkung –
Fruchtschädigende Wirkung (2016) Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung –
BAT-Wert –

Synonyma Isopropyliertes Triphenylphosphat
 Triarylphosphat, isopropyliert
Chemische Bezeichnung Isopropyliertes Phenylphosphat (3 : 1)
CAS-Nr. 68937-41-7
Formel



Molmasse C₂₇H₃₃O₄P (für n = 3)
 452,52 g/mol (für n = 3)
Schmelzpunkt < -20°C (ECHA 2013)
 < 25°C (USEPA 2010)
Siedepunkt bei 980 hPa > 400°C (ECHA 2013)
Dichte bei 20°C 1,168 g/cm³ (ECHA 2013)
Dampfdruck bei 25°C 1,46×10⁻⁶–1,33×10⁻⁷ hPa (ber.) (USEPA 2010)
log K_{OW} 4,92 – 5,17 (ECHA 2013)
 5,44 (USEPA 2010)
Löslichkeit bei 20°C 0,33 – 0,367 mg/l Wasser (ECHA 2013)
pKa-Wert Bestimmung wegen geringer Wasserlöslichkeit nicht möglich (ECHA 2013)

1998 MAK Value Documentations

Stabilität	Isopropyliertes Triphenylphosphat wird vermutlich nicht oxidiert (ECHA 2013).
Herstellung	Umsetzung von isopropyliertem Phenol mit Phosphoroxychlorid (USEPA 1992)
Reinheit	Die kommerziellen Produkte enthalten Triphenylphosphat in unterschiedlichen Mengen (Tabelle 1). Die Substanz besteht aus einer Mischung von über 50 verschiedenen Komponenten, von denen viele Stellungsisomere sind, zusätzlich aber die Phenolgruppe mono-, di- oder tri-isopropyliert sein kann (USEPA 2010).
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	in Kühlschmiermitteln, Schmiermitteln, Schmiermittelzusätzen, Hydraulikflüssigkeiten, Schmierfetten, Schneidölen für die Metallverarbeitung sowie in Beschichtungen, Farben, Verdünnern, Farblösern, Klebstoffen, Dichtungsmitteln, Foto-Chemikalien, Polymerpräparationen und -komponenten und als Laborchemikalie (ECHA 2013)

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2013) sowie auf Zusammenstellungen der Daten durch die Environment Agency UK (2009) und die USEPA (2010).

Die CAS-Nr. 68937-41-7 gilt nur für eine der Komponenten, nämlich Tris(4-isopropylphenyl)phosphat, jedoch ist mit dieser CAS-Nr. unter REACH das Gemisch registriert (ECHA 2013) und beschreibt einen UVCB (Substances of Unknown or Variable Composition, Complex reaction products or Biological materials)-Stoff. Es handelt sich hierbei um Triphenylphosphat, das in 2- oder 4-Stellung mono- bis tri-isopropyliert ist. Die kommerziellen Produkte sind unterschiedlich stark isopropyliert und enthalten auch nicht-isopropyliertes Triphenylphosphat in unterschiedlichen Mengen (Tabelle 1).

Tab. 1 Beispiele von Zusammensetzungen der kommerziellen Produkte von Triphenylphosphat, isopropyliert (Environment Agency UK 2009)

Anteile	Kronitex 50 (Durad 110)	Kronitex 100	Kronitex 200	Phosflex 31P	Reolite HYD46	Reofos 35	Reofos 50	Reofos 65	Reofos 95	Reofos 120	Durad 300	Durad 310M
Triphenylphosphat	33%	18%	4–6%	28–30%	7%	35%	28– 32%	20%	9%	7,5%	5%	4%
2-Isopropylphenyl- diphenylphosphat	21%	27%	7–10%	vorhanden	35%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4-Isopropylphenyl- diphenylphosphat	12%	11%	20–25%	vorhanden	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Bis(2-isopropylphe- nyl)phenylphosphat	6%	7%	vorhanden	–	25%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Bis(4-isopropylphe- nyl)phenylphosphat	2%	5%	–	–	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Tris(isopropylphe- nyl)phosphat	8%	11%	–	–	10%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
isopropyliertes Tri- phenylphosphat	–	–	–	–	–	65%	70%	80%	91%	92,5%	95%	91%
Andere	18%	21%	Geringe Anteile: di-, tri- u. tetra- isopropylsubsti- tuierte Triphenyl- phosphate	3-Isopropylphenyl- diphenylphosphat, Diisopropylphenyl- diphenyl-Isomere (2,6-, 2,4-, 2,5-, 3,5-) und trisubstituierte Phenolisomere	k.A.	–	–	–	–	–	–	5%

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Isopropyliertes Triphenylphosphat gehört zu der Gruppe der Organophosphate und kann, abhängig von der Zusammensetzung, die Organophosphat-induzierte verzögerte Neuropathie hervorrufen. Entscheidend für die Neurotoxizität scheint der Gehalt an 2-Isopropylphenyldiphenylphosphat zu sein. Die Neurotoxizität ist jedoch nicht der sensitivste toxikologische Endpunkt, sondern die Wirkung auf Leber, Nebennieren und Ovar.

Isopropyliertes Triphenylphosphat ist akut wenig toxisch. In einer 90-Tage-Studie mit kontinuierlicher inhalativer Exposition zeigen sich an Ratten ab 10 mg Durad MP280/m³ (keine vollständigen Angaben zur Zusammensetzung) verminderte Leistungen in einem Reflex-Test, Lebergewichtserhöhung und Fetteinlagerung in der Nebennierenrinde. Nach täglicher Schlundsonden-Gabe an männliche (29 Expositionstage) und weibliche (54 Expositionstage) Sprague-Dawley Ratten sind ab der niedrigsten eingesetzten Dosis von 25 mg Reofos 65/kg KG und Tag ein dosisabhängiger Anstieg der Nebennierengewichte, Vakuolisierung der Nebennierenrindenzellen und ovariale interstitielle Zellhyperplasie und -hypertrophie zu beobachten. Ähnlich waren die Befunde nach 90-tägiger oraler Gabe von Reofos 35 ab der niedrigsten eingesetzten Dosis von 25 mg/kg KG und Tag. In einer oralen 28-Tage-Studie an Ratten mit Kronitex K-100 ist ab der niedrigsten Dosis von ca. 100 mg/kg KG und Tag die Mortalität erhöht. Neurotoxizität tritt bei Hennen nach 91-tägiger oraler Gabe in Form von Ataxie und nervaler Degeneration ab 90 mg Kronitex 50/kg KG und Tag auf, bei weiblichen Ratten ist bei 28-tägiger dermalen Gabe ab 500 mg Kronitex 50/kg KG und Tag eine Hemmung der Erythrozyten-Cholinesterase-Aktivität zu beobachten.

Isopropyliertes Triphenylphosphat wirkt bei Ratte und Kaninchen nicht hautreizend und nicht bis allenfalls minimal reizend am Auge.

Aus den zum Teil widersprüchlichen Daten zu isopropyliertem Phenylphosphat, Triphenylphosphat oder dem strukturell eng verwandten Tri-o-kresylphosphat lässt sich keine hautsensibilisierende Wirkung ableiten. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor.

Ab 100 mg Reofos 65/kg KG und Tag (Schlundsonde) ist eine verminderte männliche und weibliche Fertilität bei Ratten zu beobachten, und es tritt erhöhte Mortalität in der frühen postnatalen Entwicklung bis zum vierten Laktationstag auf. In einer weiteren Studie kommt es bei 400 mg/kg KG und Tag am vierten Laktationstag zu einem verminderten Körpergewicht der Feten. Bei dieser einzigen getesteten Dosis verursachen Reofos 35 und Reofos 120 ebenfalls erhöhte Mortalität bei den Nachkommen. In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 mit oraler Gabe an Ratten vom Beginn der Trächtigkeit bis zum 19. Trächtigkeitstag wurde mit bis zu 400 mg Reofos 35/kg KG und Tag keine Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei 200 mg/kg KG und Tag trat maternale Toxizität auf.

Isopropyliertes Triphenylphosphat wirkt in vitro oder in vivo weder genotoxisch noch zelltransformierend. Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Isopropyliertes Triphenylphosphat gehört zu der Gruppe der Organophosphate, die für eine verzögerte neurotoxische Wirkung bekannt ist. Isopropyliertes Triphenylphosphat enthält in unterschiedlichem Ausmaß Stellungsisomere von isopropylierten Phenylphosphaten.

In Analogie zu anderen alkylierten Arylphosphaten wirken offenbar nur 2-substituierte Isomere neurotoxisch, wenn sie ein Wasserstoffatom am alpha-C-Atom besitzen. Nur diese Isomere können Phenylsaligeninphosphat bilden, ein Metabolit, der für die Neurotoxizität verantwortlich gemacht wird (Johnson 1975). Dagegen vermindert eine Verzweigung des Alkylrests die Neurotoxizität (Bondy et al. 1960; Johannsen et al. 1977). Die Neurotoxizität erfolgt über die Inaktivierung des Enzyms NTE („Neuropathy Target Esterase“, früher auch als neurotoxische Esterase bezeichnet). Im ersten Schritt wird das NTE-Enzym durch Phenylsaligeninphosphat phosphoryliert. In einem zweiten Schritt wird durch Hydrolyse der Estergruppe der Enzym-Substrat-Komplex ionisiert (Johnson 1975) (siehe auch Begründung Diphenylkresylphosphat 2003).

In Untersuchungen an Hennen wurden axonale Degenerationen der Spinalnerven und der peripheren Nerven (siehe auch Abschnitt 5.1.2 und 5.2.2) nachgewiesen. Der Degeneration und Demyelinisierung geht eine Schwellung des Axons mit resultierender Kompression und ellipsoider Verformung des Myelins voraus, gefolgt von einer Fragmentierung und Lyse bis zum vollständigen Verlust des Myelins. Die gleichen Veränderungen werden auch mit Tri-*o*-kresylphosphat beobachtet, wobei sie bei letzterem stärker ausgeprägt sind (US Air Force 1983).

Der Degeneration der Nerven geht ebenfalls eine deutliche Hemmung der NTE-Enzymaktivität voran (siehe Abschnitt 5.1.2). So wird eine 90%ige Hemmung der NTE-Enzymaktivität durch Triarylphosphate benötigt, bis eine neurotoxische Wirkung beobachtet werden kann (Johnson 1975).

Der Mechanismus für die Wirkung auf die Nebennieren und die Ovarien ist unbekannt.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen der neurotoxischen Wirkung

Mono-2-isopropylphenyldiphenylphosphat ist der am stärksten neurotoxische Vertreter der Isomeren des isopropylierten Triphenylphosphats, gefolgt von Bis(2-isopropylphenyl)phenylphosphat. Am wenigsten neurotoxisch wirkt Tris(2-isopropylphenyl)phosphat. Nicht neurotoxisch sind Tris(3-isopropylphenyl)phosphat, Tris(4-isopropylphenyl)phosphat, Bis(4-isopropylphenyl)phenylphosphat und 4-Isopropylphenyldiphenylphosphat (Johnson 1975; siehe auch Abschnitt 5.1.2). Dass die Toxizität gemessen am NOAEL für Ataxie mit zunehmender Isopropylierung abnimmt, zeigen auch die Untersuchungen zur Neurotoxizität an Hennen (siehe Abschnitt 5.1.2). Hier liegt der NOAEL für Kronitex 50 unter 2000 mg/kg KG, für Kronitex 100 unter 3000 mg/kg KG, bei Kronitex 200, Reofos 95 und Durad 300 beträgt der NOAEL 10 000 mg/kg KG oder mehr.

Dass die Neurotoxizität mit zunehmendem Grad an Isopropylierung abnimmt, bestätigt auch eine vergleichende Studie zur Reproduktionstoxizität an Ratten (ECHA 2013; siehe auch Abschnitt 5.5.1 Fertilität) mit Reofos 35, Reofos 65 oder Reofos

2002 MAK Value Documentations

120. Auch die Toxizität auf die Elterntiere sowie der Fertilitäts- und Fruchtbarkeitsindex mit Reofos 35 ist größer als die von Reofos 65 und diese wiederum größer als die von Reofos 120.

Auch eine vergleichende Untersuchung zur akuten Toxizität (siehe Abschnitt 5.1.2) mit oraler Gabe von jeweils 5000 mg/kg KG an drei männliche und drei weibliche Ratten zeigte nur mit Reofos 50 Neurotoxizität, nicht aber mit Durad 300, das einen höheren Isopropylierungsgrad (95%) aufweist.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Zur inhalativen Aufnahme liegen keine toxikokinetischen Untersuchungen vor. Die systemisch-toxische Wirkung nach wiederholter inhalativer Exposition von Ratten (siehe Abschnitt 5.2.1) lässt den Schluss zu, dass eine inhalative Aufnahme stattfindet.

Mehrere Studien mit oraler Gabe von Trikresylphosphatestern an Ratten zeigen, dass die Substanzen oral resorbiert und die Substanzen und ihre Metaboliten vollständig mit Urin und Faeces ausgeschieden werden (ATSDR 1997). Eine ähnlich gute Resorption ist auch für isopropyliertes Triphenylphosphat anzunehmen.

In zwei In-vitro-Studien mit identischen Methoden (unveröffentlichte Firmenstudien) wurde die Resorption von Reolube HYD 46 und Reofos 50 durch die Haut untersucht. Die humane Epidermis wurde in eine Rezeptor-Kammer mit 70% Ethanol, die Testsubstanzen Reolube HYD 46 oder Reofos 50 (k. A. zur Konzentration) in die Donor-Kammer gegeben (k. w. A.). Nach 57 Stunden wurde in der Ethanol-Fraktion das Vorhandensein der Testsubstanzen untersucht. Die Resorptionsraten für „TPP“ (vermutlich Triphenylphosphat) und „2-IDPP“ (vermutlich 2-Isopropylphenyldiphenylphosphat) betragen in einer Studie $0,67 \pm 0,3$ bzw. $3,32 \pm 0,12 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde, in der anderen $0,9 \pm 0,13$ bzw. $0,54 \pm 0,12 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Es ist nicht eindeutig, auf welche Testsubstanz sich die Ergebnisse beziehen (Environmental Agency UK 2009). In dieser Studie wurde zum einen mit 70%igem Ethanol eine unphysiologische Rezeptorlösung verwendet, die die Aufnahme wesentlich beschleunigt, und zum anderen wurde mit 57 Stunden sehr lange exponiert, so dass die Integrität der Haut möglicherweise nicht mehr gegeben war. Beides führt zu einer Überschätzung der Aufnahme.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) Flüsse von 0,26; 0,004 bzw. 0,0027 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einständigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 0,52; 0,008 bzw. 0,0054 mg entsprechen.

Wegen der deutlichen Überschätzung der Aufnahme im In-vitro-Versuch wird für die Bewertung der Hautresorption von einem Flux von 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde als Mittelwert zwischen In-vitro- (4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde) und maximalem Modellflux

(0,26 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde) ausgegangen. Dies würde einer Aufnahmemenge von 2 mg bei einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche entsprechen.

3.2 Metabolismus

In einer Untersuchung der Gallenextrakte von Kaninchen, denen einmalig oral 2000 mg Reolube HYD46/kg KG verabreicht wurde, wurde eine Identifizierung der Metaboliten mittels Massenspektroskopie durchgeführt. Nach Behandlung mit β -Glucuronidase fanden sich im Gallenextrakt isopropylierte Triphenylphosphat-Derivate, die an der Phenylgruppe oder der Isopropylgruppe hydroxyliert waren. Dies lässt eine Phase-I-Oxidation durch mikrosomale Cytochrom-P-450-Oxidasen, gefolgt von einer Phase-II-Glucuronidierung vermuten. Zwei zyklische Metaboliten, in denen nur noch zwei der ursprünglichen drei Phenylgruppen verblieben waren, wurden ohne β -Glucuronidase-Behandlung nachgewiesen (ATSDR 1997).

Weitere Untersuchungen zum Metabolismus von isopropyliertem Triphenylphosphat liegen nicht vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

Wiederholte Exposition

Im Zeitraum von Juli 1980 bis Dezember 1981 wurden in einer Produktionsstätte für Arylphosphate (k. w. A.) 60 Exponierte (52 Männer, 8 Frauen) und 53 nicht exponierte Kontrollpersonen (39 Männer, 14 Frauen) klinisch untersucht, was auch eine Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit von vier Nerven beinhaltete (k. w. A.). Eine Gruppe der Arbeiter (k. w. A.) war schon vor 1974 in der Produktion tätig. Nach 1974 wurde die Arylphosphat-Produktion „eingeschlossen“ und der Kontakt der Arbeiter bzw. die Intensität der Exposition reduziert (k. w. A.). Oberflächenproben ergaben eine „geringe Menge“ Arylphosphate, die Konzentration in der Luft betrug 1 $\mu\text{l}/\text{m}^3$ oder weniger. Die Nervenleitgeschwindigkeit war zwischen exponierten Personen und Kontrollpersonen nicht unterschiedlich. Aufgrund des limitierten Studienberichtes, fehlender Daten zu Exposition und Ergebnissen, sind die Befunde in ihrer Aussage begrenzt (Environment Agency UK 2009). Deshalb kann die Untersuchung nicht zur Bewertung herangezogen werden.

Der Fallbericht eines 48-jährigen Arbeiters, der vorwiegend an Händen und Armen gegen Hydraulikflüssigkeit exponiert war, die isopropyliertes Triphenylphosphat enthielt (k. A. zur genauen Zusammensetzung), beschreibt Schwächen und Parästhesie der Hände sowie eine reduzierte (k. w. A.) Nervenleitgeschwindigkeit. In den Monaten vor der Entwicklung der Symptome enthielt die Hydraulikflüssigkeit 0,5% isopropyliertes Triphenylphosphat mit einem Gehalt von weniger als 50 mg Tri-*o*-kresylphosphat/kg. In einer arbeitsfreien Zeit bemerkte der Mann nach zwei Wochen Muskelschwäche in Händen und Unterarmen. Eine Elektromyographie zeigte verminderte Aktionspotenziale der motorischen Axone. Nach drei Jahren

2004 MAK Value Documentations

(k. A. zur Exposition) hatten sich die Symptome nur leicht verbessert (Environment Agency UK 2009; Sjögren et al. 2010).

In einer Untersuchung an acht weiteren Arbeitern, die in der Vergangenheit gegen Hydraulikflüssigkeiten exponiert waren, zeigten die elektromyographischen Messungen von vier Nerven (k. w. A.) bei der Hälfte der Männer, verglichen mit acht Kontrollpersonen, eine reduzierte Zahl von Aktionspotenzialen motorischer Einheiten und einige einzelne Aktionspotentiale von erhöhter Dauer und Amplitude. Nervenleitgeschwindigkeit und klinische Beobachtungen waren ohne Befund (Environment Agency UK 2009; Sjögren et al. 2010). Die Studie kann aufgrund fehlender Angaben zur Exposition nicht zur Bewertung herangezogen werden.

In einem dänischen Fallbericht wies ein 27-jähriger Mechaniker, der gegen Hydrauliköl (23% Triphenylphosphat, 24% Mono-2-isopropylphenyldiphenylphosphat, 8% Bis(2-isopropylphenyl)phenylphosphat und 1% Tris(2-isopropylphenyl)phosphat) exponiert war, nach einigen Jahren Paresen beider Beine und bilateral von Daumen und Zeigefinger auf. Zur Untersuchung wurden Männer aus der Verarbeitung von Epoxidharzen, die gegen eine Mischung von 30% Triphenylphosphat, 40% Monoisopropyltriphenylphosphat und 30% Diisopropyltriphenylphosphat, Triisopropyltriphenylphosphat und höhere Kongenere exponiert waren, mit 33 nicht-exponierten Männern verglichen. Die Erythrozyten-Cholinesterase-Aktivität war bei den exponierten Männern signifikant reduziert und korrelierte signifikant mit der Monozyten-Esterase-Aktivität. Die Plasma-Cholinesterase-Aktivität war nicht beeinträchtigt (Sjögren et al. 2010).

Zusammengefasst geben die Fallserien Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung.

Eine epidemiologische Studie, in der das Krebsrisiko für Arbeiter in amerikanischen Fabriken untersucht wird, zeigt keine erhöhte Krebs-Mortalität bei Exponierten (k. w. A.) verglichen mit der amerikanischen Bevölkerung (Environment Agency UK 2009). Die Studie kann aufgrund ihrer unspezifischen Ausrichtung und damit fehlender Aussagekraft nicht zur Bewertung herangezogen werden.

Allergene Wirkung

Es liegen keine klinischen Daten zu isopropyliertem Triphenylphosphat vor. In einem herstellenden Betrieb wurde nicht über Fälle von allergischen Hauterkrankungen durch isopropyliertes Triphenylphosphat berichtet (ECHA 2013).

Auch über eine Sensibilisierung durch Kontakt mit Triphenylphosphat oder Triphenylphosphat-haltigen Stoffen ist wenig bekannt. In einem Einzelfall wird über ein Kontaktekzem am Nasenrücken und an den Schläfen berichtet, das auf ein aus Triphenylphosphat-haltigem Polymerisationsprodukt gefertigtes Brillengestell zurückgeführt wurde. Der Epikutantest mit 5% und 0,5% Triphenylphosphat war zweifach und mit 0,05% Tri-o-kresylphosphat einfach positiv. Es bestand Koreaktivität auf 0,5% Tri-m-kresylphosphat (Carlsen et al. 1986; siehe auch Begründung Triphenylphosphat 1990).

Es wurde über mehrere weitere Fälle von allergischem Kontaktekzem durch Triphenylphosphat oder über positive Reaktionen im Epikutantest berichtet (Berkoff 1938; Camarasa und Serra-Baldrich 1992; Pegum 1966; Spirig und Elsner 1995).

Zwischen 1950 und 1962 wurde bei 15 der insgesamt 23 192 untersuchten Patienten eine Epikutantestreaktion auf die für den Epikutantest verwendete Celluloseacetat-

Folie mit 7 bis 10% Triphenylphosphat (und 3–4% Phthalsäureestern) beobachtet. Nur in zwei Fällen fanden nähere Untersuchungen statt, wobei beide Patienten im Epikutantest auf Triphenylphosphat (und Tri-*o*-kresylphosphat) reagierten. Die Autoren geben an, dass insgesamt in vier Fällen eine positive Reaktion auf die beiden Substanzen auftrat (Hjorth 1964).

Bei der Epikutantestung mit Bestandteilen einer Kunststoff- und Klebstoff-Reihe fand sich bei 343 und 174 getesteten Patienten keine positive Reaktion auf Triphenylphosphat (Kanerva et al. 1997, 1999; Tarvainen 1995). In den Kliniken des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) wurden in den Jahren 1990 bis 1994 insgesamt 2831 Patienten mit 5% Triphenylphosphat getestet, wobei eine positive Reaktion mit unklarer Relevanz sowie eine irritative und sechs fragile Reaktionen auftraten (Kayser und Schlede 2001).

Außer einzelnen älteren Berichten über positive Epikutantestreaktionen auf Tri-*o*-kresylphosphat (Carlsen et al. 1986; Grimalt et al. 2009; Hjorth 1964; Norris und Storrs 1990) liegt ein neuerer Bericht über eine kontaktallergische Reaktion und einen positiven Epikutantest auf 5% Tri-*o*-kresylphosphat in Vaseline vor. Die Substanz wurde zu etwa 21 µg/g neben etwa 55 µg Triphenylphosphat/g und 116 µg Triphenylphosphit/g in den verwendeten PVC-Handschuhen nachgewiesen. Epikutantests mit diesen beiden Substanzen wurden offenbar nicht durchgeführt (Crépy et al. 2014).

In den Kliniken des IVDK fand sich bei 199 Getesteten mit Kühlschmiermittel-Exposition keine Reaktion auf 5% Tri-*o*-kresylphosphat in Vaseline (Geier et al. 2004).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die 4-Stunden-LC₅₀ wurde mit Durad MP280-Aerosol (keine vollständigen Angaben zur Zusammensetzung) an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten bestimmt. Hierzu wurden jeweils fünf Tiere pro Geschlecht gegen eine analytische Konzentration von 6190 bis 6350 mg/m³ exponiert. Da in der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit keine Mortalität auftrat, wurden keine weiteren Konzentrationen getestet. Die Tiere zeigten in den ersten drei Stunden nach der Exposition eine leichte Lethargie, und das Fell wirkte ungepflegt und war mit der Hydraulikflüssigkeit durchfeuchtet. Die makroskopische Untersuchung war ohne auffälligen Befund (US Air Force 1982).

In einem Limit-Test aus dem Jahr 1975 wurden fünf männliche und fünf weibliche Wistar-Ratten eine Stunde lang gegen Kronitex-50-Aerosol in einer Konzentration von 200 000 mg/m³ ganzkörperexponiert. Die LC₅₀ war größer als 200 000 mg/m³, es starb ein weibliches Tier nach sieben Tagen ohne akute klinische Symptome. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Die makroskopische Untersuchung aller Tiere war ohne auffälligen Befund (ECHA 2013).

2006 MAK Value Documentations

Tab. 2 LC₅₀-Werte nach inhalativer Exposition gegen Triphenylphosphat, isopropyliert

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Substanz	LC ₅₀	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♀, ♂	Durad MP280-Aerosol keine vollständigen Angaben zur Zusammensetzung	4-h-LC ₅₀ >6190 bis 6350 mg/m ³	US Air Force 1982
Ratte, Wistar, 5 ♀, ♂	Kronitex 50-Aerosol 33% Triphenylphosphat, 41% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 8% Tris(isopropylphenyl)phosphat	1-h-LC ₅₀ >200 000 mg/m ³	ECHA 2013
Ratte, Wistar, 5 ♀, ♂	Kronitex 200-Dampf 4–6% Triphenylphosphat, 27–35% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate	1-h-LC ₅₀ >2000 mg/m ³	ECHA 2013
Huhn, 10 ♀, ♂	Reofos 50-Aerosol 30% Triphenylphosphat, 70% isopropyliertes Triphenylphosphat	8-h-LC ₅₀ >2400 mg/m ³	ECHA 2013; Environment Agency UK 2009

In einem weiteren als nur eingeschränkt valide berichteten Limit-Test aus dem Jahr 1975 wurden fünf männliche und fünf weibliche Wistar-Ratten eine Stunde lang gegen Dampf von Kronitex 200 in einer Konzentration von 2000 mg/m³ ganzkörperexponiert. Die Exposition war für die Tiere nicht letal, der Untersuchungszeitraum betrug 48 Stunden (ECHA 2013).

Ein akuter Limit-Test mit inhalativer Exposition wurde an jeweils zehn Hühnern pro Gruppe durchgeführt. Die Tiere wurden acht Stunden lang gegen Aerosol der Testsubstanz Reofos 50 in Konzentrationen von 620, 2400, 2540 oder 3090 mg/m³ exponiert und 21 Tage lang hinsichtlich neurotoxischer Wirkung nachbeobachtet. Leichte bis mäßige Ataxie zeigte sich bei allen Tieren der 2400-mg/m³-Gruppe und bei vier von zehn Tieren bei 3090 mg/m³. Eine histopathologische Untersuchung der Nerven bestätigte degenerative Veränderungen bei diesen Konzentrationen. Die NOAEC für Neurotoxizität betrug daher 620 mg/m³ (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

5.1.2 Orale Aufnahme

Ratte

Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Jeweils fünf männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde zur Bestimmung der oralen LD₅₀ 5 ml Durad MP280/kg KG verabreicht. Da keine Mortalität in der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit auftrat, wurden keine weiteren Dosierungen getestet. In den ersten sechs Stunden nach der Substanzgabe trat Diarrhö auf, die für ein bis zwei Tage zu beobachten war und bei den meisten Tieren zu einem Gewichtsverlust führte, von dem sich die Tiere anschließend wieder erholten. Die

Tab. 3 LD₅₀-Werte nach oraler Verabreichung von Triphenylphosphat, isopropyliert

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Substanz	LD50	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♀, ♂	Durad MP280, keine vollständigen Angaben zur Zusammensetzung	>5 ml/kg KG (ca. 6000 mg/kg KG)	US Air Force 1982
Ratte, Wistar, 5 ♀, ♂	Kronitex 50, 33% Triphenylphosphat, 41% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 8% Tris(isopropylphenyl)phosphat	=21 ml/kg KG (ca. 25 000 mg/kg KG)	ECHA 2013
Ratte, k. w. A., 5 ♀, ♂	Kronitex 50, 33% Triphenylphosphat, 41% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 8% Tris(isopropylphenyl)phosphat	>5000 mg/kg KG	ECHA 2013
Ratte, Wistar, 5 ♀, ♂	Kronitex 50, 33% Triphenylphosphat, 41% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 8% Tris(isopropylphenyl)phosphat	>20 000 mg/kg KG	ECHA 2013; Environment Agency UK 2009
Ratte, Long Evans, 5 ♂	Reofos 65, 20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat	>2000 mg/kg KG	ECHA 2013; Environment Agency UK 2009
Ratte, Wistar, 3 ♀, ♂	Reofos 50, 30% Triphenylphosphat, 70% isopropyliertes Triphenylphosphat	>5000 mg/kg KG	Environment Agency UK 2009
Ratte, Wistar, 3 ♀, ♂	Durad 300, (5% Triphenylphosphat, 95% isopropyliertes Triphenylphosphat)	>5000 mg/kg KG	Environment Agency UK 2009
Chinesischer Hamster, 5 ♀, ♂	Reofos 50, 30% Triphenylphosphat, 70% isopropyliertes Triphenylphosphat	>5000 mg/kg KG	Environment Agency UK 2009

makroskopische Untersuchung erbrachte keine auffälligen Befunde (US Air Force 1982). Unter Annahme einer Dichte von 1,2 g/ml entsprechen 5 ml/kg KG etwa 6000 mg/kg KG.

Jeweils fünf männliche und fünf weibliche Wistar-Ratten erhielten mit der Schlundsonde 15, 20 oder 25 ml Kronitex 50/kg KG und wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Es starben vier Tiere der niedrigen Dosisgruppe zwischen dem 2. und dem 4. Tag, sechs Tiere in der mittleren Dosisgruppe zwischen dem 3. und dem 9. Tag und fünf Tiere der hohen Dosisgruppe zwischen dem 2. und dem 7. Tag. Die makroskopische Untersuchung zeigte viszerale Hämorrhagie und Hämaturie. Es erfolgte keine Angabe zu klinischen Beobachtungen. Die LD₅₀ betrug 21,0 ml/kg

2008 MAK Value Documentations

KG (ECHA 2013). Unter Annahme einer Dichte von ca. 1,2 g/ml entspricht dies etwa 25 000 mg/kg KG.

Ein weiterer, nur kurz berichteter Limit-Test aus dem Jahr 1978 wurde an fünf männlichen und fünf weiblichen Ratten (k. A. zum Stamm) durchgeführt. Nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 5000 mg Kronitex 50/kg KG starben drei der zehn Tiere (ein männliches Tier am 1. Tag, zwei weibliche Tiere am 2. Tag) innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit. Angaben zu klinischen Beobachtungen wurden nicht gemacht. Die aus diesem Versuch resultierende LD₅₀ war größer als 5000 mg/kg KG (ECHA 2013).

In einem dritten, ebenfalls nur kurz berichteten Limit-Test aus dem Jahr 1976 wurde an fünf männliche und fünf weibliche Wistar-Ratten eine einzelne Dosis von 20 000 mg Kronitex 50/kg KG mit der Schlundsonde verabreicht. Es starben drei Tiere am 1. Tag und ein Tier am 2. Tag. Die Tiere wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. In der makroskopischen Untersuchung zeigten sich Chromodacryorrhö („rote Tränen“, Ablagerung von Harderschem Drüsensekret) und viszerale Hämorrhagie. Es erfolgte keine Angabe zu klinischen Beobachtungen. Die LD₅₀ war in dieser Untersuchung größer als 20 000 mg/kg KG (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

In zwei weiteren Studien mit oraler Gabe von 5000 mg Reofos 50/kg KG oder Durad 300 an jeweils drei männliche und weibliche Ratten zeigte sich keine Letalität. Klinische Vergiftungssymptome mit Reofos 50 waren Zittern, Speichelfluss, Ataxie, verminderte Fortbewegung, Chromorhinorrhö (rötliche Nasenschleimabsonderung), Chromodacryorrhö und Verfärbungen im Abdominalbereich, nach elf Tagen waren die Tiere wieder symptomlos. Verfärbungen im Abdominalbereich und Chromorhinorrhö traten auch mit Durad 300 in den ersten zwei Tagen nach der Behandlung auf (Environment Agency UK 2009). In dieser vergleichenden Untersuchung wirkt Durad 300 im Gegensatz zu Reofos 50 nicht neurotoxisch.

In einem akuten Limit-Test wurde an fünf männliche Long-Evans-Ratten eine einmalige Dosis von 0 oder 2000 mg Reofos 65/kg KG oral (k. w. A.) verabreicht. Blutproben wurden vor und 24 Stunden nach der Behandlung genommen und auf die Aktivität der Serum-Cholinesterase (Serum-ChE) hin untersucht. Die Tiere wurden 44 Stunden nach der Substanzgabe getötet und Proben des Gehirns auf eine Aktivität der ChE und der NTE („Neuropathy Target Esterase“, früher auch als neurotoxische Esterase bezeichnet) hin untersucht. Positiv-Kontrolltiere (Tri-*o*-kresylphosphat) wurden mitgeführt. Gegenüber den unbehandelten Tieren wiesen die Tiere eine um 87% verminderte Serum-ChE-Aktivität auf, was fast der Positivkontrolle mit -94% entsprach. Die ChE- und NTE-Aktivitäten im Gehirn waren signifikant gehemmt (-35 bzw. -50%; Tri-*o*-kresylphosphat: -69 bzw. -91%). Klinische Symptome wurden bei den mit Reofos 65 behandelten Tieren nicht beobachtet, während die Tiere der Positivkontrolle Tränenfluss, Zittern, Verschmutzung und erniedrigte Körpertemperatur aufwiesen (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

Chinesischer Hamster

In einer Untersuchung an fünf männlichen und fünf weiblichen Chinesischen Hamstern starb kein Tier nach Gabe von 5000 mg Reofos 50/kg KG innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit (Environment Agency UK 2009).

Huhn

Zur Bestimmung der ED₅₀ von Reofos 50 wurden zwei Gruppen mit sechs Hennen gebildet, von denen ein Tier zunächst eine initiale orale Dosis erhielt und die neurotoxischen Symptome in den folgenden 21 Tagen nachbeobachtet wurden. Je nach Ergebnis erhielt das nächste Tier eine erhöhte oder erniedrigte Dosis. So wurde mit beiden Gruppen verfahren. Die hieraus resultierende ED₅₀ betrug 3928 mg/kg KG (95%-Konfidenzintervall: 2714–5265 mg/kg KG) (k. w. A.; ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

Die Ergebnisse der folgenden Studien sind in Tabelle 4 dargestellt. Es sind nur Studien mit mindestens vier Tieren pro Gruppe aufgelistet.

Die Untersuchungen an Hennen (siehe Tabelle 4) zeigen, dass die neurotoxische Wirkung, gemessen am NOAEL für Ataxie, mit zunehmendem Isopropylierungsgrad abnimmt. Dies deckt sich mit folgenden Untersuchungen, die zeigen, dass das Mono-2-isopropylphenyldiphenylphosphat der am stärksten neurotoxische Vertreter ist:

Orale Dosierungen von 600 oder 1000 mg Tris(2-isopropylphenyl)phosphat/kg KG und Tag, vier Tage lang an Hennen verabreicht, resultierten nicht in klinischen neurotoxischen Symptomen. Die niedrige Dosis verursachte eine leichte Hemmung der NTE-Aktivität um 12%, die hohe Dosis hatte hingegen keinen Effekt auf die Enzymaktivität der NTE. Bis(2-isopropylphenyl)phenylphosphat bewirkte ein unklares Ergebnis bezüglich klinischer Neurotoxizität nach einer einzelnen Gabe von 1200 mg/kg KG und eine NTE-Hemmung um 85%, 600 mg/kg KG verursachten keine Ataxie und eine 39%ige Hemmung der NTE. Eine einzelne Dosis von 1200 mg 2-Isopropylphenyldiphenylphosphat/kg KG verursachte Ataxie und eine 90%ige Hemmung der NTE-Aktivität, 600 mg/kg KG keine klinische Neurotoxizität und eine

Tab. 4 Untersuchungen zur akuten Neurotoxizität nach einmaliger oraler Verabreichung (Schlundsonde) von isopropyliertem Triphenylphosphat an Hühner

Hennen/ Gruppe	Substanz	Dosis (mg/kg KG)	NOAEL / LOAEL, Tiere mit Ataxie, weitere Befunde	Literatur
10	Kronitex 50 33% Triphenyl- phosphat, 41% ver- schiedene mono- und diisopropylierte Tri- phenylphosphate, 8% Tris(isopropylphenyl) phosphat	0, 2000, 4000, 6000, 8000, 21 Tage beobachtet, EPA Prüfrichtlinie EPA OPP 81-7	LOAEL 2000 mg/kg KG ab 2000 mg/kg KG: 1/10, 4/10, 6/10, 3/8 KG ↓ ab 4000 mg/kg KG: De- generation von Nerven	ECHA 2013; Environment Agency UK 2009
10	Kronitex 50 33% Triphenyl- phosphat, 41% ver- schiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 8% Tris(isopropyl- phenyl)phosphat	0, 4000, 21 Tage beobachtet nach 21 Tagen: nochmals 4000	LOAEL 4000 mg/kg KG 0/10, 4/10 NTE nicht verändert, 100% Ataxie nach 2. Substanzgabe	ECHA 2013;

2010 MAK Value Documentations

Tab. 4. (Fortsetzung)

Hennen/ Gruppe	Substanz	Dosis (mg/kg KG)	NOAEL / LOAEL, Tiere mit Ataxie, weitere Befunde	Literatur
10	Kronitex 100 18% Triphenyl- phosphat, 50% ver- schiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 11% Tris(isopropyl- phenyl)phosphat	0, 3000, 5000, 7000, 9000, 21 Tage beobachtet	LOAEL 3000 mg/kg KG ab 3000 mg/kg KG: transiente Ataxie (k. A. zur Anzahl der betroffe- nen Tiere), Degeneration von Nerven, 9000 mg/kg KG: KG ↓	Environment Agency UK 2009
10	Kronitex R200 4–6% Triphenyl- phosphat, 35% ver- schiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate	0, 2500, 5000, 10 000, 20 000, 21 Tage beobachtet, nur 20 000-Tiere: nach 21 Tagen: 20 000, 21 Tage beobachtet	NOAEL 10 000 mg/kg KG 0/10, 0/10, 0/10, 2/10 30% Ataxie nach 2. Substanzgabe	ECHA 2013
10	Reofos 95 9% Triphenyl- phosphat, 91% isopro- pyliertes Triphenyl- phosphat	0, 2500, 5000, 10 000, 20 000, 21 Tage beobachtet, nur 20 000-Tiere: nach 21 Tagen: 20 000, 21 Tage beobachtet	NOAEL 10 000 mg/kg KG, 0/10, 0/10, 0/10, 2/10, 30% Ataxie nach 2. Substanzgabe	ECHA 2013; Environment Agency UK 2009
10 Kontrolle: 18	Reofos 95 9% Triphenyl- phosphat, 91% isopro- pyliertes Triphenyl- phosphat	0, 20 000, 30 000, 40 000, 50 000, 21 Tage beobachtet,	LOAEL: 20 000 mg/kg KG, 1/10, 2/10, 2/10, 2/10, bei 30 000 und 50 000 mg/kg KG histopathologischer Nachweis der Degenera- tion von Nerven	ECHA 2013
4 höchste Dosis: 10	Durad 300 5% Triphenyl- phosphat, 95% isopro- pyliertes Triphenyl- phosphat	0, 400, 2000, 4000, 8000, 16 000, 21 Tage beobachtet	NOAEL: 8 000 mg/kg KG, bei 400 mg/kg KG NTE im Gehirn um 27–28% gehemmt ab 16 000 mg/kg KG: Ataxie	ECHA 2013

NTE: „Neuropathy Target Esterase“

Hemmung der NTE um 84%. Keine klinische Neurotoxizität wurde nach oraler Verabreichung von 1000 mg/kg KG von Tris(3-isopropylphenyl)phosphat, Tris(4-isopropylphenyl)phosphat, Bis(4-isopropylphenyl)phenylphosphat oder 4-Isopropylphenyldiphenylphosphat beobachtet (Johnson 1975).

Bei histopathologischen Untersuchungen an Hennen (siehe Tabelle 4) wurden Degenerationen der Nerven ab 3000 mg Kronitex 100/kg KG beobachtet. Mit Durad 300 trat ab 400 mg/kg KG eine Hemmung der NTE („Neuropathy Target Esterase“, früher auch als neurotoxische Esterase bezeichnet) im Gehirn auf (27–28%), wobei in derselben Studie Ataxie erst bei 16 000 mg/kg KG beobachtet wurde (bei dieser Dosis wurde die NTE nicht gemessen).

Diese Ergebnisse spiegeln wider, dass erst eine 90%ige Hemmung der NTE-Enzymaktivität durch Triarylphosphate nötig ist, bis neurotoxische Zeichen beobachtet werden (Johnson 1975).

Zusammengefasst wirkt isopropyliertes Triphenylphosphat an Ratte und Hamster nach oraler Gabe akut nur mäßig toxisch (siehe Tabelle 3). Nach oraler Gabe von 5000 mg Reofos 50/kg KG wurde Neurotoxizität (Ataxie) beobachtet, nicht aber mit der gleichen Dosierung Durad 300, das eine höhere Isopropylierung (95%) vorweist. Das heißt die Neurotoxizität nimmt mit zunehmendem Isopropylierungsgrad ab.

Auch an Hennen (siehe Tabelle 4) zeigt sich, dass die Toxizität, gemessen am NOEL für Ataxie, mit zunehmender Isopropylierung abnimmt. So liegt der NOEL für Kronitex 50 unter 2000 mg/kg KG, für Kronitex 100 unter 3000 mg/kg KG, bei Kronitex 200, Reofos 95 und Durad 300 beträgt der NOEL 8000 mg/kg KG oder mehr.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Kaninchen

Fünf männlichen und weiblichen Neuseeländer-Kaninchen wurde Durad 280 in einer Dosis von 5 ml/kg KG auf die geschorene Haut gegeben und 24 Stunden lang okklusiv abgedeckt. Innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit wurde keine Toxizität beobachtet. Ein leichter Gewichtsverlust nach der Substanzapplikation wurde bei den männlichen Tieren beobachtet, so dass die gesamte Körpergewichtszunahme innerhalb der 14 Tage vermindert war. Es trat keine Hautreizung auf. Die makroskopische Untersuchung war ohne substanzbedingten Befund (US Air Force 1982). Die LD₅₀ war somit größer als 5 ml/kg KG, was unter Annahme einer Dichte von ca. 1,2 g/ml etwa 6000 mg/kg KG entspricht.

In einem Limit-Test aus dem Jahr 1976 wurde an fünf Albino-Kaninchen (k. w. A.) mit intakter Haut und an weiteren fünf Albino-Kaninchen mit skarifizierter Haut 10 000 mg Kronitex 50/kg KG dermal aufgetragen und die Tiere wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Die Dosis war für keines der Tiere letal. Die LD₅₀ war somit größer als 10 000 mg/kg KG (ECHA 2013).

In einem als nicht valide bewerteten Limit-Test aus dem Jahr 1975 mit einer Nachbeobachtungszeit von nur 24 Stunden wurden 200 mg Kronitex 200/kg KG auf die Haut von zehn Kaninchen gegeben. Die Dosis war für keines der Tiere letal (ECHA 2013).

2012 MAK Value Documentations

Tab. 5 Untersuchungen zur akuten Toxizität nach dermalen Exposition gegen Triphenylphosphat, isopropyliert

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Substanz	LD50	Literatur
Kaninchen, Neuseeländer, je 5 ♀, ♂	Durad 280 keine vollständigen Angaben zur Zusammensetzung	>5 ml/kg KG (ca. 6000 mg/kg KG)	US Air Force 1982
Kaninchen, Albino, k. w. A., 5	Kronitex 50 33% Triphenylphosphat, 41% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 8% Tris(isopropylphenyl)phosphat	>10 000 mg/kg KG Limit-Test	ECHA 2013
Kaninchen, k. w. A., 10	Kronitex 200 4–6% Triphenylphosphat, 35% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate	>200 mg/kg KG nicht valider Limit-Test	ECHA 2013
Kaninchen, k. w. A., 5	Reofos 50 30% Triphenylphosphat, 70% isopropyliertes Triphenylphosphat	>10 000 mg/kg KG	Environment Agency UK 2009
Kaninchen, k. w. A., 5	Reofos 65 20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat	>10 000 mg/kg KG	Environment Agency UK 2009
Kaninchen, k. w. A., 5	Reofos 95 9% Triphenylphosphat, 91% isopropyliertes Triphenylphosphat	>10 000 mg/kg KG	Environment Agency UK 2009
Kaninchen, k. w. A., 3	Durad 300 5% Triphenylphosphat, 95% isopropyliertes Triphenylphosphat,	>2000 mg/kg KG	Environment Agency UK 2009
Ratte, k. w. A., je 5 ♂, ♀	Reolube HYD 46 7% Triphenylphosphat, 35% 2-Isopropylphenyldiphenylphosphat, 25% Bis(2-isopropylphenyl)phenylphosphat, 10% Tris(isopropylphenyl)phosphat	>2000 mg/kg KG, OECD-Prüfrichtlinie 402	Environment Agency UK 2009
Ratte, k. w. A.	Reofos 50 30% Triphenylphosphat, 70% isopropyliertes Triphenylphosphat	LD ₅₀ >2000 mg/kg KG OECD-Prüfrichtlinie 402	Environment Agency UK 2009
Ratte, Sprague Dawley, je 3–5 ♂, ♀	Reofos 50 30% Triphenylphosphat, 70% isopropyliertes Triphenylphosphat	LD ₅₀ >2000 mg/kg KG	Environment Agency UK 2009; USEPA 2010

Die Verabreichung von Reofos 50, Reofos 65 oder Reofos 95 in Dosierungen von 10 000 mg/kg KG auf die intakte oder abradierte Haut von jeweils fünf Kaninchen war innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen nicht letal (k. w. A.; Environment Agency UK 2009).

Die 24-stündige okklusive Applikation von Durad 300 in einer Dosierung von 2000 mg/kg KG auf die intakte Haut von drei Kaninchen (k. A. ob abgewaschen oder nicht) war in der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit nicht letal für die Tiere (k. w. A.; Environment Agency UK 2009).

Ratte

In zwei Studien nach OECD-Prüfrichtlinie 402 wurde 2000 mg Reofos 50 oder Reolube HYD 46/kg KG auf die intakte, rasierte Haut von jeweils fünf männlichen bzw. weiblichen Ratten aufgegeben und 24 Stunden lang okklusiv verschlossen. Der Testbereich wurde anschließend mit lauwarmem Wasser gesäubert und die Tiere wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Die Behandlung war für keines der Tiere letal. Klinische Vergiftungssymptome waren Dyspnoe, gesträubtes Fell, gekrümmte Haltung, gewundene oder Bauchlage und Sedierung. Mit Reolube HYD traten an der Behandlungsstelle Erytheme auf, wobei die Stärke und die Zahl betroffener Tiere nicht berichtet ist (Environment Agency UK 2009).

Die 24-stündige okklusive Auftragung von 2000 mg Reofos 50/kg KG bei jeweils drei bis fünf männlichen bzw. weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wirkte für keines der Tiere innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit letal. Körpergewicht und makroskopische Untersuchung waren ohne auffälligen Befund (Environment Agency UK 2009; USEPA 2010).

Fazit

Isopropyliertes Triphenylphosphat ist bei Ratte und Kaninchen nach dermalen akuten Gabe kaum toxisch (siehe Tabelle 5). Unterschiede in der Toxizität zwischen den verschiedenen Produkten konnten nicht aufgezeigt werden, wobei hier die Resorbierbarkeit durch die Haut limitierend gewesen sein dürfte.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 6 dargestellt.

In einer 21-tägigen Inhalationsstudie wurden jeweils zehn männliche und zehn weibliche F344-Ratten, zehn männliche Syrische Goldhamster sowie vier männliche und vier weibliche Neuseeländer-Kaninchen (k. A. zum Stamm) sechs Stunden täglich, an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 25 oder 250 mg/m³ (MMAD=2,3 µm) Durad MP280-Aerosol exponiert. Zu diesem Stoff liegen keine vollständigen Angaben zur Zusammensetzung vor, laut ATSDR (1997) sind die Hauptkomponenten Trixylylphosphat, CAS 25155-23-1 und Reofos 95. Die Untersuchungen beinhalteten: Bestimmung der Körpergewichte, Organgewichte (Gehirn, Leber, Nieren, Milz, Herz) und Hämatologie (Hämatokrit, Hämoglobin, rote und weiße Blutkörperchen,

2014 MAK Value Documentations

Differentialblutbild, Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH). Das absolute und das relative Lebergewicht der männlichen Ratten der hohen Konzentrationsgruppe waren verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant um 22 bzw. 14% erhöht. Bei den weiblichen Ratten waren es absolut 14% und relativ 13% (verglichen mit den Kontrolltieren jeweils signifikant). Eine histopathologische Untersuchung liegt nicht vor, so dass das Ausmaß der Leberschädigung nicht bekannt ist. Die Anzahl roter Blutkörperchen war bei den männlichen Ratten in der hohen Konzentrationsgruppe erhöht (+8%), ebenso der Hämatokritwert (+8%) und der Hämoglobingehalt (+4%). Eine Tendenz, aber noch keine signifikante Erhöhung ist für die beiden letzteren auch in der niedrigen Konzentrationsgruppe zu beobachten. Bei den weiblichen Ratten zeigte sich ein ähnliches Bild: rote Blutkörperchen: 7,09; 7,56 und 7,57 bei 0, 25 und 250 mg/m³; Hämatokrit: 38,5; 41,4; 40,9; Hämoglobin: 14,9; 15,4; 15,1 bei 0, 25 bzw. 250 mg/m³. Alle Werte sind jedoch im Bereich der normalen biologischen Grenzen dieser Spezies.

Ein männlicher Hamster verendete nach neun Expositionen gegen 250 mg/m³. Beim Hamster liegen keine weiteren substanzbedingten Befunde vor.

Zwei weibliche Kaninchen in der niedrigen Konzentrationsgruppe verendeten kurz nach Beginn der Exposition. Die makroskopische Untersuchung zeigte eitriges Exsudat im Thorax, charakteristisch für eine bakterielle Infektion, die als *Pasteurella multocida* nachgewiesen wurde. Die hämatologische Untersuchung der Kaninchen zeigte einen nicht signifikanten Anstieg von roten Blutkörperchen, Hämatokrit- und Hämoglobinwerten (männliche Kaninchen: Erythrozyten: 5,81; 6,55; 6,55 bei 0, 25 und 250 mg/m³; Hämatokrit: 37,9; 41,8; 43,6; Hämoglobin 12,8; 14,1; 14,9; weiblichen Kaninchen: Erythrozyten: 6,07; 6,2; 6,99; Hämatokrit: 37,9; 39,2; 44,1; Hämoglobin 12,9; 13,5; 15,0). Laut den Autoren ist die fehlende Signifikanz möglicherweise auf die geringe Tierzahl zurückzuführen. Auch hier lagen alle Werte im Normbereich für Kaninchen. Kaninchen wurden nach Angaben der Autoren in die Studie einbezogen, um eine mögliche neurotoxische Wirkung festzustellen. Offensichtliche cholinerge Symptome wurden nicht beobachtet (US Air Force 1983).

In einer 90-Tage-Inhalationsstudie wurden jeweils 20 männliche und 20 weibliche F344-Ratten, 20 männliche Syrische Goldhamster und vier männliche bzw. vier weibliche Neuseeländer-Kaninchen kontinuierlich gegen Durad MP280-Aerosol in Konzentrationen von 0, 10 oder 100 mg/m³ (MMAD=1,9–2,0 µm) exponiert. Jeweils fünf männliche bzw. weibliche Ratten der hohen Konzentrationsgruppe durchliefen nach 2, 4 und 8 Wochen Expositionszeit und am Ende der Studie einen sensorischen/motorischen Screening-Test. Die verwendeten Tests waren ein Schwanz-Ringel-Reflex, die Auffußreaktion (auch „Spreizung der Hinterextremitäten“ genannt) und die seitliche Hüpfreaktion. Blutproben für hämatologische Untersuchungen wurden von allen Tieren entnommen. Hämatologische Untersuchungen fanden wie oben für die 21-Tage-Inhalationsstudie aufgeführt statt. Klinisch-chemische Untersuchungen fehlen. Histopathologisch untersucht wurden alle makroskopischen Befunde, vermutete Tumoren und regionale Lymphknoten, Larynx, Trachea, Lunge und Bronchien, Herz, Schilddrüse, Leber, Milz, Nieren, Blase, Nase, Gehirn, Haut, Gallenblase, Pankreas, Nebennieren, Hypophyse, Testes/Ovarien und bei Kaninchen und Ratten zusätzlich Nervus ischiadicus (proximaler und distaler Bereich) und Spinalnerven des Rückenmarks. Zusätzlich aufbewahrt für eine eventuelle Untersuchung wurden Nebenschilddrüse, Ösophagus, Sternum,

Wirbelkörper und Femur (mit Knochenmark), Lymphgewebe (mandibuläre und mesenteriale Lymphknoten), Brustdrüse, Magen, Duodenum, Ileum, Colon, Anus, Oberschenkelmuskulatur, Thymus, Samenbläschen, Prostata und Uterus.

Bei den Ratten traten in der hohen Dosisgruppe mehrere Todesfälle (25% der weiblichen Tiere) bei der Zwischenblutabnahme auf. Die Prozedur wurde daraufhin geändert, und es starben keine weiteren Tiere. Bei männlichen und weiblichen Ratten in der hohen Dosisgruppe wurde gekrümmte Haltung (Kyphose) beobachtet, die bis zum Ende der Studie unverändert blieb. Bei beiden Geschlechtern war ab 10 mg/m³ die Körpergewichtszunahme der exponierten Tiere im Gegensatz zu den Kontrolltieren vermindert. Bei den weiblichen Ratten war der Effekt nur leicht und nicht signifikant. Die exponierten männlichen Ratten wiesen ab 10 mg/m³ eine verminderte Leistung im Schwanz-Ringel-Reflex auf. Das Verhalten der weiblichen Tiere in diesem Test war sprunghaft/unberechenbar, und durch den Verlust einiger Tiere war eine schlüssige Interpretation der Ergebnisse nicht möglich. In der hohen Dosisgruppe trat bei den männlichen Ratten eine Leukozytose auf, bei den weiblichen eine erniedrigte Erythrozytenzahl, bei den männlichen und weiblichen Tieren ein erhöhtes relatives Nierengewicht. Ebenfalls bei beiden Geschlechtern waren das absolute und das relative Lebergewicht bei 10 mg/m³ (relatives Gewicht: +4 bzw. +10%) und bei 100 mg/m³ (relatives Gewicht: +40 bzw. 45%) erhöht. In der makroskopischen Untersuchung wurden bei den weiblichen Ratten ab 10 mg/m³ vergrößerte Nebennieren (0/18, 5/20, 8/15 bei 0, 10, 100 mg/m³) gefunden, was sich aber nicht im Organgewicht widerspiegelte. Bei den männlichen Ratten trat dieser Befund ebenfalls auf, aber nur in der hohen Expositionsgruppe (bei 6 von 20 Tieren im Gegensatz zu 0 von 20 Tieren in den beiden anderen Gruppen). Ebenfalls nur in der hohen Dosisgruppe war eine Atrophie der Testes zu beobachten (5 von 20 Tieren im Gegensatz zu 0 von 20 Tieren in den beiden anderen Gruppen). In der histopathologischen Untersuchung wiesen auch die Kontrolltiere zu 35 bis 40% Entzündungszeichen in den Atemwegen auf, so dass die Autoren von einer leichten Infektion ausgehen. In der Nase männlicher und weiblicher Ratten der hohen Konzentrationsgruppe wurde eine leichte Becherzellhyperplasie beobachtet. Ebenfalls bei beiden Geschlechtern der hohen Konzentrationsgruppe wurde eine leichte hepatozelluläre Vergrößerung beobachtet. Nur bei den weiblichen Tieren traten eine Nekrose der renalen Papille und Fetteinlagerungen in den Zellen der Nierentubuli auf. Ab 10 mg/m³ (bei einem angenommenen Atemvolumen von 0,8 l/min/kg KG betrug die tägliche Dosis 11,5 mg/kg KG, umgerechnet auf 5 Tage pro Woche 16 mg/kg KG und Tag) waren in den Nebennierenrinden beider Geschlechter Fetteinlagerungen zu beobachten, deren Stärke mit der Expositionskonzentration zunahm. Im Ovar war eine Hypertrophie der interstitiellen Zellen bei allen exponierten weiblichen Tieren zu beobachten. In den Testes trat bei allen Tieren der hohen Konzentrationsgruppe mäßige bis starke Degeneration der Samenleiter auf, bei vier Tieren eine leichte interstitielle Zellhyperplasie, beides aber nicht in der niedrigen Konzentrationsgruppe oder der Kontrolle.

Beim männlichen Hamster (weibliche wurden nicht untersucht) trat nur in der niedrigen Konzentrationsgruppe Letalität auf, eine Erklärung fehlt. In der niedrigen Konzentrationsgruppe hatte eins der 20 Tiere eine minimale bis leichte Entzündung der interstitiellen Zellen der Lunge, in der hohen Konzentrationsgruppe waren es acht Tiere. Kein Tier der Kontrollgruppe wies derartige Befunde auf.

2016 MAK Value Documentations

Tab. 6 Wirkung von isopropyliertem Triphenylphosphat nach wiederholter inhalativer Exposition

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , F344, je 10 ♂, ♀	21 Tage , 0, 25, 250 mg/m ³ , Aerosol, MMAD=2,3 µm, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, Durad MP280 (keine vollständigen Angaben zur Zusam- mensetzung)	25 mg/m³: NOAEC ; ♂/♀: Effekte auf das hämatologische System, alle Werte sind jedoch im Bereich der normalen biologischen Grenzen; bei 250 mg/m³ : ♂/♀: absolutes u. relati- ves Lebergewicht ↑; Aufgrund der fehlenden histopathologi- schen Untersuchungen ist die Aussage der Untersuchung limitiert.	US Air Force 1983
Hamster , Syrische Goldhamster, 10 ♂	21 Tage , 0, 25, 250 mg/m ³ , Aerosol, MMAD=2,3 µm, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, Durad MP280 (keine vollständigen Angaben zur Zusam- mensetzung)	25 mg/m³: NOAEC ; bei 250 mg/m³ : ♂: letal für 1 Tier nach 9 Expositionen; Aufgrund der fehlenden histopathologi- schen Untersuchungen ist die Aussage der Untersuchung limitiert.	US Air Force 1983
Kaninchen , k. w. A., je 4 ♂, ♀	21 Tage , 0, 25, 250 mg/m ³ , Aerosol, MMAD=2,3 µm, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, Durad MP280 (keine vollständigen Angaben zur Zusam- mensetzung)	25 mg/m³: NOAEC ; ♂/♀: Effekte auf das hämatologische System, alle Werte sind jedoch im Bereich der normalen biologischen Grenzen, ♀: letal für 2 Tiere; Aufgrund der fehlenden histopathologi- schen Untersuchungen ist die Aussage der Untersuchung limitiert.	US Air Force 1983
Ratte , F344, je 20 ♂, ♀	90 Tage , 0, 10, 100 mg/m ³ , Aerosol, MMAD=1,9–2,0 µm, kontinuierlich, Ganzkörper Durad MP280 (keine vollständigen Angaben zur Zusam- mensetzung)	ab 10 mg/m³ : ♂/♀: KG-Zunahme ↓ (bei ♀ erst ab 100 mg/m ³ signifikant), absolutes u. relatives Lebergewicht ↑ (relatives Ge- wicht: +4/+10%, +40/45% bei 10 bzw. 100 mg/m ³), Nebennierenrinde: konzen- trationsabhängige Zunahme der Fettein- lagerung, ♂: verminderte Leistung im Schwanz- Ringel-Reflex, ♀: makroskopisch vergrößerte Neben- nieren (0/18, 5/20, 8/15 bei 0, 10, 100 mg/m ³), Ovar: Hypertrophie der interstitiellen Zellen (6/20, 18/19 bei 10, 100 mg/m ³ , k. A. zur Kontrolle);	US Air Force 1983, 1990

Tab. 6. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		<p>bei 100 mg/m³: ♂/♀: gekrümmte Haltung (Kyphose), relatives Nierengewicht ↑, Nase: Becherzellhyperplasie (♂: 1/20, 0/20, 6/20, ♀: 0/20, 0/20, 1/20 bei 0, 10, 100 mg/m³), Leber: leichte Zellvergrößerung (♂: 3/20, ♀: 4/20, k. A. zu Kontrolle), ♂: Leukozytose, vergrößerte Nebennieren (0/20, 0/20, 6/20 bei 0, 10, 100 mg/m³), Atrophie der Testes (0/20, 0/20, 5/20), Degeneration der Samenleiter (0/20, 0/20, 20/20), interstitielle Zellhyperplasie (0/20, 0/20, 4/20),</p> <p>♀: Erythrozyten ↓, Nieren: Nekrose der Papille (16/20) u. Fetteinlagerungen in den Tubuluszellen (12/20), jeweils 0/20 in Kontrolle</p>	
Hamster, Syrische Goldhamster, 20 ♂	90 Tage, 0, 10, 100 mg/m ³ , Aerosol, MMAD=1,9–2,0 µm, kontinuierlich, Ganzkörper, Durad MP280 (keine vollständigen Angaben zur Zusammen- setzung)	10 mg/m³: LOAEC; Mortalität (5/20), ab 10 mg/m³: Lunge: leichte bis minimale interstitielle Entzündung (0/20, 1/20, 8/20 bei 0, 10, 100 mg/m ³)	US Air Force 1983, 1990
Kaninchen, Neuseeländer, je 4 ♂, ♀	90 Tage, 0, 10, 100 mg/m ³ , Aerosol, MMAD=1,9–2,0 µm, kontinuierlich, Ganzkörper, Durad MP280 (keine vollständigen Angaben zur Zusammen- setzung)	10 mg/m³: NOAEC; bei 100 mg/m³: ♂/♀: Anzeichen von toxi- schem Stress (Anorexie und Lethargie, gefolgt von Kachexie und Letalität, alle Tiere starben bis zum 49. Tag), ♀: Leber: zentrilobuläre/panlobuläre he- patozelluläre Fetteinlagerungen; in allen Konzentrationsgruppen und der Kontrolle Infektion mit Pasteurella multocida; Aufgrund der fehlenden histopathologi- schen Untersuchungen und der Infektion ist die Aussage der Untersuchung limi- tiert	US Air Force 1983, 1990

2018 MAK Value Documentations

Die Kaninchen zeigten nach den ersten drei Expositionstagen gegen 100 mg/m³ Anzeichen von toxischem Stress (Anorexie und Lethargie), gefolgt von Kachexie und Letalität. Lähmungen der Hinterbeine wurden nicht beobachtet. Alle Kaninchen dieser Gruppe starben bis zum 49. Expositionstag. Weitere Todesfälle unter den Kaninchen, auch in der Kontrollgruppe, traten auf und waren vermutlich der Infektion mit *Pasteurella multocida* zuzuschreiben. Histopathologische Befunde waren eine chronische Entzündung in der Nase bei drei männlichen Tieren und eine lymphozytische interstitielle Entzündung der Lunge bei zwei männlichen Tieren (k. A. bei welcher Konzentration). Alle vier weiblichen Tiere der hohen Konzentrationsgruppe wiesen zentrilobuläre bis panlobuläre Fetteinlagerungen in der Leber auf. Ähnliche Beobachtungen traten bei den männlichen Tieren nicht auf (US Air Force 1983, 1990).

Zusammengefasst deuten die vorliegenden 21- und 90-Tage-Inhalationsstudien an Ratten und Hamstern darauf hin, dass die NOAEC unterhalb von 10 mg/m³ liegt. Aufgrund der zum Teil fehlenden Beschreibung der Ergebnisse ist die Aussagekraft der Untersuchungen limitiert.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 8 dargestellt.

Ratte

Jeweils zehn männliche und zehn weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten 28 Tage lang 0; 0,1; 0,5 oder 1% Kronitex K-100 (18% Triphenylphosphat, 50% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 11% Tris(isopropylphenyl)phosphat) im Futter, entsprechend etwa 0, 100, 500, 1000 mg/kg KG und Tag. Die hämatologische Untersuchung am Ende der Studie umfasste Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Differentialblutbild, die klinische Chemie beinhaltete Blutharnstoff (BUN), Bilirubin, Alaninaminotransferase-Aktivität (ALT), Zucker, Cholesterin, Lactatdehydrogenase-Aktivität (LDH), Gesamtprotein und Albumin. Die Urinanalyse umfasste pH-Wert, Zucker, Ketone, Bilirubin und okkultes Blut. Gehirn, Schilddrüse, Herz, Leber, Milz, Gonaden und Nieren wurden gewogen. Ob mit allen Tieren eine komplette histopathologische Untersuchung durchgeführt wurde, ist nicht berichtet, untersucht wurden in jedem Fall Leber und Nieren der Hochdosisgruppe und der Kontrolltiere. Zwölf Tiere starben während der Behandlung, eins in der Kontrollgruppe, jeweils vier in der unteren und mittleren Dosisgruppe und drei in der hohen Dosisgruppe. Das Körpergewicht der weiblichen Tiere der hohen Dosisgruppe war reduziert, ebenfalls die Futteraufnahme bei den weiblichen und männlichen Tieren (k. w. A.) ab 500 mg/kg KG und Tag. In der hohen Dosisgruppe waren hämatologische Befunde verändert, die klinisch-chemischen Ergebnisse waren in der mittleren und der hohen Dosisgruppe abweichend von der Kontrolle (k. w. A.). Das relative Lebergewicht war in allen behandelten Tieren erhöht (k. w. A.). Basierend auf der unzureichend dokumentierten Studie ist die Ableitung eines validen NOAEL nicht möglich (Environment Agency UK 2009).

Tab. 7 Vergleich der Organgewichtserhöhung in % nach oraler Exposition von Ratten gegen Triphenylphosphat, isopropyliert (Great Lakes Chemical Corporation 2004, 2005).

Substanz		Reofos 65		Reofos 35	Reofos 65	Reofos 120
mg/kg KG und Tag	25	100	400	400	400	400
männliche Tiere						
Nebenniere						
absolut	9,5	26	36	49	46	39
relativ	13	20	40	67	57	47
Leber						
absolut	4	16	34	17	19	13
relativ	4	16	37	32	30	22
weibliche Tiere						
Nebenniere						
absolut	39	60	88	74	73	92
relativ	37	59	92	68	65	80
Leber						
absolut		kein sign. Anstieg		30	25	30
relativ		(max. 7%)		27	21	23

Eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (kombinierte Untersuchung zur Toxizität nach wiederholter oraler Gabe mit einem Reproduktions-Entwicklungstoxizitätsscreening) wurde an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt (siehe auch Abschnitt 5.5.1). Jeweils zwölf Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe erhielten per Schlundsonde 0, 25, 100 oder 400 mg/kg KG und Tag (20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat) beginnend 15 Tage vor der Verpaarung, während der Verpaarung und für die weiblichen Tiere bis zum 4. Postnataltag. Für die männlichen Tiere waren es insgesamt 29, für die weiblichen bis zu 54 Dosierungen. Der NOAEL war kleiner als 25 mg/kg KG und Tag. Ab dieser Dosis war ein dosisabhängiger Anstieg der Gewichte der Nebennieren (männliche und weibliche Tiere) und ovariale interstitielle Zellhyperplasie und -hypertrophie, ab 100 mg/kg KG Zunahme des Lebergewichts (männliche Tiere) sowie erniedrigte Gewichte der Nebenhoden ab 400 mg/kg KG zu beobachten, beides begleitet von entsprechenden histopathologischen Veränderungen. Eine Untersuchung zur neurotoxischen Wirkung („Functional Observation Battery“) war ohne substanzbedingten Befund (Great Lakes Chemical Corporation 2004).

In einem Screening-Test für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität erhielten zwölf männliche und zwölf weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit der Schlundsonde 0 oder 400 mg Reofos 35/kg KG und Tag (35% Triphenylphosphat, 65% isopropyliertes Triphenylphosphat), Reofos 65 (20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat) oder Reofos 120 (7,5% Triphenylphosphat, 92,5% isopropyliertes Triphenylphosphat) (männliche Tiere 42 Tage lang; weibliche Tiere

2020 MAK Value Documentations

bis zu 54 Tage lang) (siehe auch Abschnitt 5.5.1) (Great Lakes Chemical Corporation 2005). Betrachtet man die Organgewichtsveränderungen (siehe Tabelle 7), ist in der vergleichenden Untersuchung (Great Lakes Chemical Corporation 2005) sowie der zuvor beschriebenen Untersuchung mit Reofos 65 (Great Lakes Chemical Corporation 2004) kein bedeutender Unterschied hinsichtlich der systemischen Toxizität zwischen den verschiedenen Substanzgemischen zu beobachten.

In einer 13-Wochenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 erhielten jeweils zehn männliche und zehn weibliche CD-Ratten 0, 25, 100 oder 325 mg Reofos 35/kg KG und Tag. Nach Versuchsende wurden jeweils fünf zusätzlich mitgeführte Tiere pro Geschlecht der Kontrollgruppe und der Hochdosisgruppe 28 Tage lang nachbeobachtet. Es wurden während der Studie keine substanzbedingten Befunde bezüglich Mortalität, klinischer Symptome, Futterraufnahme, motorischer Aktivität („Functional Observational Battery“), neurologischer Verhaltensstörungen oder Ophthalmoskopie beobachtet. Am Ende der Untersuchung traten Anstiege des Harnstoff-Stickstoff-Spiegels und des Cholesterin-Spiegels bei männlichen Tieren ab 100 mg/kg KG und Tag auf, letzteres in der hohen Dosis bei beiden Geschlechtern. Der Anstieg von Fibrinogen und Globulin bei den männlichen Tieren der hohen Dosis resultiert vermutlich aufgrund einer Entzündungsantwort. Die makroskopische Untersuchung erbrachte bei allen weiblichen exponierten Tieren und bei den männlichen ab 100 mg/kg KG und Tag eine bräunliche Verfärbung und Vergrößerung der Nebennieren. Auch waren entsprechend die Organgewichte angestiegen (siehe Tabelle 8). Die makroskopischen Befunde und Organgewichtsanstiege korrelierten mit diffusen Vakuolisierungen in der Zona fasciculata, sichtbar als vergrößerte Zellen mit schaumigem Zytoplasma. Zudem traten in der Zona reticularis Zellen mit einzelnen sehr großen Vakuolen auf, die nach 28-tägiger Nachbeobachtung nicht reversibel waren. Substanzbedingte Anstiege der Organgewichte traten zudem bei der Leber bei beiden Geschlechtern ab 100 mg/kg KG und Tag auf, bei der Schilddrüse der männlichen Tiere bei 325 mg/kg KG und Tag und dem Ovar aller exponierten weiblichen Tiere. Begleitet wurden diese mikroskopisch von einer zentrilobulären oder panlobulären Hypertrophie in der Leber, einer Follikelzell-Hypertrophie der Schilddrüse und Vakuolisierungen der interstitiellen Zellen des Ovars. Der LOAEL dieser Untersuchung betrug 25 mg/kg KG und Tag, ein NOAEL konnte nicht abgeleitet werden (Chemtura Corporation 2015).

Huhn

Reofos 50 wurde in einer Dosis von 5000 mg/kg KG und Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen oral an sechs Hennen verabreicht. Anschließend wurden die Tiere 21 Tage lang nachbeobachtet. Fünf der sechs Tiere zeigten Zeichen von Ataxie. Für zwei Tiere war die Behandlung am 14. und 16. Tag letal. Eine histopathologische Untersuchung der Spinalnerven zeigte bei allen Tieren axonale Degenerationen, wie es typisch für die verzögerte Neurotoxizität der Organophosphate ist (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

Tab. 8 Wirkung von isopropyliertem Triphenylphosphat nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , Sprague Dawley, je 10 ♂, ♀	28 Tage , 0; 0,1; 0,5; 1 % im Futtermittel (0, etwa 100, 500, 1000 mg/kg KG und Tag), Kronitex 100, 18% Triphenyl- phosphat, 50% ver- schiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphos- phate, 11% Tris(iso- propylphenyl)phos- phat	0 mg/kg KG: Letalität: 1/20; 100 mg/kg KG: LOEL (fraglich valide); Letalität: 4/20; ab 100 mg/kg KG: rel. Lebergewicht ↑; 500 mg/kg KG: Letalität: 4/20; ab 500 mg/kg KG: ♂/♀: Futteraufnahme ↓, Veränderungen in klinisch- chemischer Untersuchung; 1000 mg/kg KG: Letalität: 3/20, ♀: KG ↓, hämatologische Veränderun- gen; nur Histopathologie von Leber u. Niere, Nebennierengewicht nicht bestimmt	Environment Agency UK 2009
Ratte , Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	29–54 Tage , 0, 25, 100, 400 mg/ kg KG und Tag, Schlundsonde, OECD-Prüfricht- linie 422, Reofos 65 20% Triphenyl- phosphat, 80% iso- propyliertes Tri- phenylphosphat	25 mg/kg KG: LOAEL ab 25 mg/kg KG: ♂/♀: absolutes u. relatives Nebennierengewicht dosis- abhängig ↑ (rel. erst sign. ab 100 mg/kg KG; abs. ♂: 9,5; 26, 36% bei 25, 100, 400 mg/kg KG; rel. ♂: 13, 20, 40%; abs. ♀ 39, 60, 88%; rel ♀ 37, 59, 92%), Vakuo- lisierung der Nebennierenrindenzellen (in Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis), ♀: abs. u. rel. Ovargewicht ↑ (keine Dosisabhängigkeit), ovariale inter- stitielle Zellhyperplasie und –hyper- trophie (mit der Dosis zunehmender Schweregrad in minimaler bis leichter Ausprägung; 0/12, 7/12, 12/12, 12/12 bei 0, 25, 100, 400 mg/kg KG), Neutro- phile ↓; ab 100 mg/kg KG: ♂/♀: Speichelfluss 1 h nach Dosierung ↑, Lymphozyten ↑, ♂: Neutrophile ↓ (nicht signifikant); absolutes u. relatives Lebergewicht ↑, zentrilobuläre hepatozelluläre Hyper- trophie, ♀: Futterverbrauch ↑ (ohne KG-Zunah- me, vermutlich Futterverwertung ver- ändert); 400 mg/kg KG: ♂/♀: Exzessives Scharren im Käfig 1 h nach Dosie- rung ↑,	Great Lakes Chemical Corporation 2004

2022 MAK Value Documentations

Tab. 8. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	42–54 Tage, 0, 400 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, Reofos 35 35% Triphenylphosphat, 65% isopropyliertes Triphenylphosphat	♂: Cholesterin ↑ (47%), Globulin ↑, Albumin/Globulin ↓, Nebenhodengewicht ↓, ♀: Euthanasie von 5 Tieren aufgrund vollständiger Wurfverluste bis 3. Postnataltag, nur 1 Tier überlebte bis Studienende (4. Postnataltag) 400 mg/kg KG: LOAEL; bei 400 mg/kg KG: ♂/♀: Speichelfluss ↑, absolutes u. relatives Nebennierengewicht ↑, relatives Lebergewicht ↑, ♂: KG u. KG-Zunahme ↓, Fetteinlagerung und Vakuolisierung der Nebennieren, ♀: absolutes Lebergewicht ↑, zentrilobuläre Hypertrophie der Leber; Details zu Organgewichten siehe Tabelle 7	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	42–54 Tage, 0, 400 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, Reofos 65 20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat	400 mg/kg KG: LOAEL; bei 400 mg/kg KG: ♂/♀: Speichelfluss ↑, absolutes u. relatives Nebennierengewicht ↑, absolutes u. relatives Lebergewicht ↑, ♂: KG u. KG-Zunahme ↓, Fetteinlagerung und Vakuolisierung der Nebennieren, ♀: zentrilobuläre Hypertrophie der Leber; Details zu Organgewichten siehe Tabelle 7	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	42–54 Tage, 0, 400 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, Reofos 120 7,5% Triphenylphosphat, 92,5% isopropyliertes Triphenylphosphat	400 mg/kg KG: LOAEL; bei 400 mg/kg KG: ♂/♀: Speichelfluss ↑, absolutes u. relatives Nebennierengewicht ↑, absolutes u. relatives Lebergewicht ↑, ♂: Fetteinlagerung und Vakuolisierung der Nebennieren, ♀: zentrilobuläre Hypertrophie der Leber; Details zu Organgewichten siehe Tabelle 7	Great Lakes Chemical Corporation 2005

Tab. 8. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD (CrI:CD(SD)) je 10 ♂, ♀	91 Tage, 0, 25, 100, 325 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, OECD-Prüfrichtlinie 408, Reofos 35 35% Triphenyl- phosphat, 65% iso- propyliertes Tri- phenylphosphat, 18 Tage Nach- beobachtung jeweils 5 ♂, ♀	25 mg/kg KG: LOAEL; ab 25 mg/kg KG: ♂/♀: braune Verfärbung u. Vergrößerung der Nebennieren; Nebennieren: diffuse Vakuolisierung in Zona fasciculata (reversibel), vergrößerte Zellen mit schaumigem Zytoplasma (reversibel), einzelne große, sich nach außen erweiternde Vakuolen in Zellen nahe der Zona reticularis (nicht reversibel), ♀: abs. u. rel. Nebennierengew. ↑, abs. u. rel. Ovargew. ↑ (nicht reversibel), Vakuolisierung interstitieller Ovar-Zellen; ab 100 mg/kg KG: ♂/♀: abs. u. rel. Lebergew. ↑ (reversibel), zentrilobuläre oder panlobuläre Hypertrophie der Leber, ♂: Cholesterin ↑ (reversibel), Harnstoff-Stickstoff ↑ (reversibel), abs. u. rel. Nebennierengew. ↑ (nicht reversibel); bei 325 mg/kg KG: ♂: KG ↓, rel. Schilddrüsengew. ↑ (reversibel), Schilddrüse: Follikelzellhypertrophie, Fibrinogen und Globulin ↑ (reversibel), ♀: Cholesterin ↑ (reversibel);	Chemtura Corporation 2015
Huhn, k. w. A., 6 ♀	5 Tage, 5000 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, Reofos 50 30% Triphenyl- phosphat, 70% iso- propyliertes Tri- phenylphosphat 21 Tage Nach- beobachtung	5000 mg/kg KG: Letalität: 2/6; Ataxie, axonale Degenerationen der Spinalnerven	ECHA 2013 Environment Agency UK 2009

2024 MAK Value Documentations

Tab. 8. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Huhn, k. w. A., 5 ♀	28 Tage, 1,7; 5; 16; 49; 148; 444; 1333; 4000 mg/ kg KG und Tag, Schlundsonde, Kronitex 50 33% Triphenyl- phosphat, 41% ver- schiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphos- phate, 8% Tris(iso- propylphenyl)phos- phat	49 mg/kg KG: NOEL für klinische Neurotoxizität; 148 mg/kg KG: Ataxie 1/5; 444 mg/kg KG: Ataxie 1/5; 1333 mg/kg KG: Ataxie 2/5; 4000 mg/kg KG: Ataxie 2/5, Letalität 3/5 keine Histopathologie	FMC Corporation 1984 a, 1986
Huhn, White Leghorn, 20 ♀	91 Tage, 10, 20, 90, 270 mg/ kg KG und Tag, Schlundsonde, Kronitex 50 33% Triphenyl- phosphat, 41% ver- schiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphos- phate, 8% Tris(iso- propylphenyl)phos- phat	0 mg/kg KG: Letalität 2/20; 10 mg/kg KG: Letalität 3/20; 20 mg/kg KG: Letalität: 3/20, NOEL für Neurotoxizität; 90 mg/kg KG: Ataxie 4/20, Letalität 5/20, KG ↓; ab 90 mg/kg KG: Degeneration der Spinalnerven und der peripheren Nerven; 270 mg/kg KG: Ataxie 9/20, Letalität 6/20, KG ↓	FMC Corporation 1984 a, 1986

In einer Vorstudie für eine 3-Monate-Studie erhielten Gruppen von jeweils fünf Hennen 28 Tage lang täglich oral 1,7; 5; 16; 49; 148; 444; 1333 oder 4000 mg Kronitex 50/kg KG und Tag und wurden hinsichtlich des Auftretens von neurotoxischen klinischen Symptomen beobachtet. Bis zu einer Dosis von 49 mg/kg KG und Tag trat keine Ataxie auf. In den Dosisgruppen 148 und 444 mg/kg KG und Tag zeigten 20% der Tiere Ataxie, bei 1333 mg/kg KG und Tag 40%. In der höchsten Dosisgruppe waren es bei zwei der fünf Tiere Ataxie, für die übrigen drei war die Dosis letal. Der NOEL dieser Untersuchung betrug somit 49 mg/kg KG und Tag bei 28-tägiger Gabe (FMC Corporation 1984 a, 1986).

In einer dreimonatigen Neurotoxizitätsstudie erhielten jeweils 20 White-Leghorn-Hennen Kronitex 50 in Dosierungen von 0, 10, 20, 90 oder 270 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde verabreicht. Jeweils eine Gruppe von 20 Kontrolltieren bekamen tägliche Dosierungen von 1,5 oder 7,5 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG als Positivkontrolle. Die Tiere wurden täglich hinsichtlich klinischer Vergiftungssymptome beobachtet, Körpergewicht und Futteraufnahme wurden wöchentlich

bestimmt. Am Ende der Behandlungszeit fand eine makroskopische Untersuchung statt. Gehirn, Rückenmarksnerven, periphere Nerven (Nervus tibialis und Nervus ischiadicus) wurden histopathologisch untersucht. Bis zu einer Dosis von 20 mg Reofos 50/kg KG und Tag traten keine neurotoxischen Symptome auf. In der 90-mg/kg-Gruppe zeigten vier Hennen Ataxie, zwei der Tiere wurden aufgrund der Stärke der Symptome vor Ende der Studie getötet, wie auch neun Tiere der hohen Dosisgruppe. Die Letalität betrug 2, 3, 3, 5 bzw. 6 von jeweils 20 Tieren bei 0, 10, 20, 90 oder 270 mg/kg KG und Tag und 4 von 20 in der Positivkontrolle. Ab 90 mg/kg KG und Tag nahm das Körpergewicht der Tiere ab; ebenso bei den Tieren der Positivkontrolle (k. w. A.). Histopathologisch wurde eine Degeneration der Spinalnerven und der peripheren Nerven ab 90 mg/kg KG und Tag beobachtet und war in Stärke und Intensität dosisabhängig (k. w. A.), was mit den klinischen Befunden korrelierte. Eine signifikante Degeneration der Spinalnerven war auch nach Gabe von Tri-o-kresylphosphat sowie bei zwei Tieren der Negativ-Kontrollgruppe zu beobachten. Der NOAEL für Neurotoxizität betrug in dieser Untersuchung 20 mg/kg KG und Tag (FMC Corporation 1984 a, 1986).

Zusammengefasst liegt nach oraler Gabe ein LOAEL von jeweils 25 mg/kg KG und Tag mit Reofos 65 aus einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 und mit Reofos 35 aus einer 90-Tag-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 vor. Zielorgane waren jeweils Nebennieren und Ovarien. In einer 28-Tage-Studie mit Kronitex 100 ist ab der niedrigsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag die Mortalität erhöht.

Eine Screening-Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Reofos 35, Reofos 65 und Reofos 120 zeigt bei der jeweils einzigen getesteten oralen Dosis von 400 mg/kg KG und Tag an Ratten keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich der systemischen Toxizität (Organgewichte) zwischen den verschiedenen Substanzgemischen.

Beim Huhn ergeben Neurotoxizitätsstudien mit 91-tägiger oraler Gabe von Kronitex 50 einen NOAEL von 20 mg/kg KG und Tag, nach 28 Tagen beträgt dieser 49 mg/kg KG und Tag, was auf eine Zunahme der Effektstärke mit der Zeit schließen lässt.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 9 dargestellt.

Ratte

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 410 an männlichen und weiblichen Ratten (Stamm: RAIF) wurde 28 Tage lang, an 5 Tagen pro Woche, sechs Stunden am Tag, Reolube HYD 46 semiokklusiv auf die rasierte Haut von jeweils fünf Tieren pro Geschlecht und Dosisgruppe aufgetragen. Als Dosierungen wurden 0, 40, 200 oder 1000 mg/kg KG und Tag eingesetzt. Bei allen exponierten Tieren war ein leichter Anstieg (k. w. A.) des absoluten und relativen Nebennierengewichtes zu beobachten, jedoch fand sich kein histopathologisches Korrelat. Bei 1000 mg/kg KG und Tag trat eine leichte Hemmung der Plasma-Cholinesterase bei den weiblichen Tieren auf, diese ist jedoch toxikologisch nicht relevant, bei den männlichen Tieren ein erniedrigtes absolutes und relatives Testesgewicht (ECHA 2013). Da die Effekte auf die Nebennieren auch in der folgenden Studie sowie nach oraler und

2026 MAK Value Documentations

Tab. 9 Wirkung von isopropyliertem Triphenylphosphat nach wiederholter dermaler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , RAIF, je 5 ♂, ♀	28 Tage , 0, 40, 200, 1000 mg/ kg KG und Tag, Reolube HYD 46 7% Triphenylp- hosphat, 35% 2-Iso- propylphenyldiphe- nylphosphat, 25% Bis-2-isopropyl- phenylphenyl- phosphat, 10% Tris(isopropyl- phenyl)phosphat, OECD-Prüfricht- linie 410	40 mg/kg KG: LOAEL , bei allen exponierten Tieren war ein leichter Anstieg des absoluten und relati- ven Nebennierengewichtes zu beobach- ten, jedoch fand sich kein histopathologi- sches Korrelat; 1000 mg/kg KG: ♂: absolutes u. relatives Testesgewicht ↓, ♀: Plasma-Cholinesterase ↓	ECHA 2013
Ratte , F3 Hybrid von RII 1/Tif und RII 2/tif, je 5 ♂, ♀	28 Tage , 0, 100, 500, 2000 mg/kg KG und Tag, Kronitex 50 33% Triphenyl- phosphat, 41% ver- schiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphos- phate, 8% Tris(iso- propylphenyl)phos- phat OECD-Prüfricht- linie 410	100 mg/kg KG: NOAEL; ab 500 mg/kg KG: ♂: Nebennieren- gewichte (k. w. A.) ↑, Fetteinlagerung in Nebennierenrinde, ♀: Plasma-Cholinesterase ↓; ab 2000 mg/kg KG: ♂: Erythrozyten- Cholinesterase-Aktivität ↓	ECHA 2013
Huhn , k. w. A., 10 ♀	4 Monate , 50 mg/kg KG und Tag, Reofos 65 20% Triphenyl- phosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat	50 mg/kg KG: NOAEL	ECHA 2013; Environment Agency UK 2009

inhalativer Exposition bei Ratten auftreten, wird der Anstieg des Nebennierengewichtes als advers gewertet. Der LOAEL beträgt dann 40 mg/kg KG und Tag. In einem subakuten Limit-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 410 an männlichen und weiblichen Ratten (F3 Hybrid von RII 1/Tif und RII 2/tif) erhielten jeweils fünf Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe 28 Tage lang, an fünf Tagen pro Woche, sechs Stunden täglich Kronitex 50 semiokklusiv auf die rasierte Haut. Die Dosierungen betragen 0, 100, 500 oder 2000 mg/kg KG und Tag. Die Nebennierengewichte (k.w.A.) waren bei den männlichen Tieren ab 500 mg/kg KG und Tag erhöht, histopathologisch zeigte sich eine Fetteinlagerung in der Nebennierenrinde bei zwei und drei von fünf männlichen Tieren in der 500- bzw. 2000-mg/kg-Gruppe. Ab 500 mg/kg KG und Tag trat bei den weiblichen Tieren, bei 2000 mg/kg KG und Tag bei beiden Geschlechtern eine leichte Hemmung der Plasma-Cholinesterase-Aktivität auf. Bei den männlichen Tieren war dieser Befund nicht signifikant. Die Erythrozyten-Cholinesterase-Aktivität war bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe signifikant gehemmt (ECHA 2013). Der NOAEL betrug 100 mg/kg KG und Tag.

Huhn

Ein subchronischer Limit-Test wurde mit 50 mg Reofos 65/kg KG und Tag an zehn Hennen (k.w.A.) durchgeführt. Die Testsubstanz wurde den Tieren vier Monate lang, an fünf Tagen pro Woche dermal mit einer Pipette auf den Kamm aufgebracht. Die Tiere wurden hinsichtlich neurotoxischer Symptome beobachtet und am Ende der Studie wurde Blut für Hämatologie und klinische Chemie entnommen. Mit allen Tieren wurde eine makroskopische Untersuchung durchgeführt, im Gehirn wurde die NTE bestimmt, spinale und periphere Nerven wurden histopathologisch untersucht. Tri-o-kresylphosphat wurde als Positivkontrolle eingesetzt. Es wurden bei 50 mg Reofos 65/kg KG und Tag keine Neurotoxizität beobachtet, so dass diese Dosis dem NOAEL entspricht (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

Zusammengefasst führt die dermale Applikation bei Ratten nach 28 Tagen zu einem LOAEL von 40 mg/kg KG und Tag. Ab dieser Dosis ist das absolute und relative Nebennierengewicht leicht erhöht, bei höheren Dosierungen kommen histopathologische Befunde (Fetteinlagerungen in Nebennierenrinde) hinzu.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Reofos 50 wurde in einer Dosierung von 0,1 oder 0,5 ml semi-okklusiv auf die rasierte Haut von drei Neuseeländer-Kaninchen appliziert. Am Ende der Einwirkzeit von vier Stunden wurde die Testsubstanz von der Haut abgewaschen und die Haut nach dem Draize-Score nach 4,5; 24; 48 und 72 Stunden bewertet. Der primäre Reizindex betrug 0, somit war die Substanz nicht reizend (Environment Agency UK 2009; USEPA 2010).

2028 MAK Value Documentations

Eine weitere Untersuchung an sechs Albino-Ratten wurde mit Kronitex 50 durchgeführt. Den Tieren wurde 0,5 ml auf die rasierte und intakte bzw. abradierete Rückenhaut aufgetragen. Nach einer 24-stündigen semi-okklusiven Exposition und nach 72 Stunden wurde die Haut befundet und weder Erytheme noch Ödeme beobachtet. Kronitex 50 wurde in dieser Untersuchung als nicht reizend bewertet (ECHA 2013).

Sechs Albino-Kaninchen wurde auf die geschorene Rückenhaut 0,5 ml Kronitex 200 aufgetragen, mit Gaze abgedeckt und okklusiv verschlossen. Nach vier Stunden wurde die Gaze abgenommen und die Wirkung auf der Haut abgelesen. Es waren leichte Erytheme bei einem Tier zu beobachten, die bei einer Begutachtung nach 72 Stunden reversibel waren (ECHA 2013).

In einer weiteren Studie wurde 0,5 ml Reofos 50 vier Stunden lang okklusiv auf die intakte, geschorene Rückenhaut von drei Kaninchen appliziert. Nach 30 bis 60 Minuten sowie 24, 48 und 72 Stunden nach Abnahme der Gaze wurde keine Reizwirkung beobachtet (Environment Agency UK 2009).

Es wurden 0,5 ml Durad MP280 auf die intakte oder abradierete Haut von sechs Albino-Kaninchen appliziert und 24 Stunden lang okklusiv verschlossen. Nach Abnahme der Gaze und nach weiteren 48 Stunden wurde die Haut nach dem Draize-Score bewertet. Es trat keine Reizwirkung auf (US Air Force 1982).

Eine Untersuchung auf hautreizende Wirkung mit 24-stündiger okklusiver Einwirkung von 0,5 ml Reolube HYD 46 auf der intakten Haut von zwei männlichen und zwei weiblichen Kaninchen zeigte nur bei einem Tier nach 72 Stunden leichte Erytheme (Environment Agency UK 2009).

Auch bei jeweils drei bis fünf männlichen bzw. weiblichen Ratten waren nach 24-stündiger okklusiver Auftragung von 2000 mg Reofos 50/kg KG und Tag keine Hautreizungen zu beobachten (Environment Agency UK 2009).

Zusammengefasst sind kommerzielle Produkte des isopropylierten Triphenylphosphats in Untersuchungen an der Ratten- und Kaninchenhaut mit Einwirkzeiten von bis zu 24 Stunden (okklusiv) nicht reizend.

5.3.2 Auge

Die augenreizende Wirkung beim Kaninchen wurde nach Instillation von 0,1 ml Durad MP280 in jeweils ein Auge bei sechs Albino-Kaninchen getestet. Bei drei der Tiere wurden die Augen nach 20 Sekunden mit lauwarmem Wasser gespült. Es wurden keine Reizwirkungen beobachtet (US Air Force 1983).

In einer Studie zur Augenreizung am Kaninchen (jeweils zwei Tiere pro Geschlecht) mit Instillation von 0,1 ml Reolube HYD 46 wurde eine Stunde nach der Behandlung bei allen Tieren eine leichte bis mäßige Rötung beobachtet. Weitere Befundungen fanden nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach sieben und zehn Tagen statt. Die Rötung war bei allen Tieren innerhalb von zehn Tagen abgeklungen (Environment Agency UK 2009).

Die akute Reizwirkung am Auge wurde bei neun Albino-Ratten untersucht. Den Tieren wurde 0,1 ml Kronitex 50 in jeweils ein Auge gegeben. Bei sechs der neun Tiere wurden die Augen vier Sekunden später gespült. Die Augen aller Tiere wurden nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach sieben Tagen befundet, wobei sich weder bei den gespülten noch bei den ungespülten Augen eine Reaktion

zeigte. Die Testsubstanz wurde damit als nicht reizend bewertet (ECHA 2013; USEPA 2010).

In einer weiteren Untersuchung zeigten zwei von drei Neuseeländer-Kaninchen, denen jeweils 0,1 ml Reofos 50 in ein Auge appliziert und das Augenlid etwa eine Sekunde verschlossen gehalten wurde, nach 24 Stunden leichte Rötungen der Konjunktiven, die nach 48 Stunden reversibel waren. Die Augen wurden nach dem Draize-Score nach einer Stunde sowie 24, 48 und 72 Stunden nach der Instillation bewertet. Der primäre Reizindex für 24, 48 und 72 Stunden betrug 1,3; 0; 0 (Environment Agency UK 2009; USEPA 2010).

Eine weitere Studie an vier Kaninchen mit Instillation von 0,1 ml Reofos 50 in jeweils ein Auge berichtet von Zeichen von Reizung der Konjunktiven bei drei der vier Tiere, die am 7. Tag reversibel waren. Weitere Angaben zu Stärke, Zeitpunkt des Auftretens und Dauer des Effektes fehlen (Environment Agency UK 2009). Aufgrund der fehlenden Angaben wird diese Untersuchung nur bedingt zur Bewertung herangezogen.

Auch Reofos 65 war in einer Untersuchung am Kaninchenauge nach der Instillation bei drei Tieren und siebentägiger Nachbeobachtung nicht irritierend (k. w. A.; Environment Agency UK 2009).

Untersuchungen zur Augenreizung an jeweils neun Kaninchen mit Instillation von 0,1 ml Reofos 50, Reofos 65, Reofos 95 bzw. Durad 300 in jeweils ein Auge und der Spülung des Auges bei drei der Tiere führte bei Ablesezeiten nach 24, 48 und 72 Stunden zu keinen Reizwirkungen (k. w. A.; Environment Agency UK 2009).

In einer nur kurz berichteten Untersuchung war die Instillation von 0,1 ml Durad 300 nicht reizend am Auge von drei Kaninchen (k. w. A.; Environment Agency UK 2009).

Zusammengefasst ist isopropyliertes Triphenylphosphat in Untersuchungen am Ratten- und Kaninchenauge nicht bis allenfalls minimal reizend.

5.4 Allergene Wirkung

In einem Local Lymph Node Assay (LLNA) an CBA/J-Rj-Mäusen wurden bei der Applikation von 25%, 50% oder 100% isopropyliertem Phenylphosphat (technisches Produkt mit 20% Triphenylphosphat) in Aceton/Olivenöl (4:1) Stimulationsindizes (SI) in Höhe von 7,4; 12,9 und 10,4 ermittelt (ECHA 2013).

Ein Maximierungstest mit Triphenylphosphat nach OECD-Prüfrichtlinie 406 lieferte ein negatives Ergebnis. Bei keinem der zehn Tiere wurde bei der Auslösung eine Reaktion beobachtet. Die intradermale Induktion erfolgte mit 5%, die topische Induktion mit 75% und die Auslösung mit 75% und 50% Triphenylphosphat jeweils in Erdnussöl (ECHA 2013).

Im LLNA mit 25%, 50% und 100% Trikresylphosphat (Isomerenmischung) in Aceton/Olivenöl (4:1) wurden SI in Höhe von 5,4; 3,4 bzw. 3,7 ermittelt, also ohne eindeutige Konzentrationsabhängigkeit (ECHA 2013).

Zusammengefasst lässt sich aus den zum Teil widersprüchlichen Daten zu isopropyliertem Triphenylphosphat oder dem strukturell eng verwandten Tri-o-kresylphosphat keine hautsensibilisierende Wirkung ableiten.

Daten zur atemwegsensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 10 dargestellt.

Eine Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (kombinierte Untersuchung zur Toxizität nach wiederholter Gabe mit einem Reproduktions- und Entwicklungstoxizitäts-screening) wurde an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Jeweils zwölf Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe erhielten per Schlundsonde 0, 25, 100 oder 400 mg Reofos 65/kg KG und Tag, beginnend 15 Tage vor der Verpaarung, während der Verpaarung und für die weiblichen Tiere bis zum 4. Postnataltag. Für die männlichen Tiere waren es insgesamt 29, für die weiblichen bis zu 54 Dosierungen. Für die Elterngeneration konnte kein NOAEL für systemische Toxizität und Effekte auf die weibliche Reproduktion abgeleitet werden, der LOAEL betrug 25 mg/kg KG und Tag (siehe auch Abschnitt 5.2.2 und Tabelle 8). Ab 25 mg/kg Dosis waren ovariale interstitielle Zellhyperplasie und -hypertrophie zu beobachten, sowie bei männlichen und weiblichen Tieren ein erhöhtes absolutes und relatives Nebennierengewicht mit Vakuolisierungen der Nebennierenrindenzellen. Ab 100 mg/kg KG und Tag wurde eine verminderte männliche und weibliche Fertilität, erfasst als Kopulationsindex, Empfängnisindex und Anzahl der Implantationen, beobachtet, bei 400 mg/kg KG und Tag ein reduziertes absolutes und relatives Nebenhodengewicht. Ab 100 mg/kg KG und Tag waren die Zahl lebender Nachkommen und die Wurfgröße reduziert. Von fünf der sechs Würfe der hohen Dosisgruppe von 400 mg/kg KG und Tag überlebte keines der Nachkommen den 4. Postnataltag. Die verendeten Tiere wiesen als einzige Befunde Hypothermie und das Fehlen von Muttermilch im Magen auf. Der NOAEL für Fertilität und für die Nachkommen wurde auf 25 mg/kg KG und Tag festgesetzt (Great Lakes Chemical Corporation 2004).

In einem Screening-Test für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität erhielten zwölf männliche und zwölf weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit der Schlundsonde 0 oder 400 mg/kg KG und Tag Reofos 35, Reofos 65 oder Reofos 120 (männliche Tiere 42 Tage lang; weibliche Tiere bis zu 54 Tage lang). Nach zweiwöchiger Substanzverabreichung wurden die Tiere zwei Wochen lang verpaart. Die weiblichen Tiere trugen ihre Nachkommen aus, die bis zum 4. Tag nach der Geburt gehalten wurden. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Die mit Reofos 35 behandelten Tiere hatten erhöhten Speichelfluss. Das Körpergewicht der männlichen Tiere war von der 3. bis zur 8. Woche signifikant niedriger (6–11%) als das der Kontrolltiere. Die Futtermittelaufnahme war dabei nicht beeinträchtigt. Bei den männlichen und weiblichen Tieren waren das absolute und das relative Nebennierengewicht sowie das relative Lebergewicht erhöht, bei den weiblichen Tieren auch das absolute Lebergewicht. Bei den männlichen Tieren traten histopathologische Veränderungen in den Nebennieren (Fetteinlagerungen, Vakuolen) auf, bei den weiblichen Tieren histopathologische Veränderungen in der Leber (zentrilobuläre Hypertrophie). Fertilitäts- und Fruchtbarkeitsindex waren nicht signifikant um 25% vermindert. Der Überlebensindex der Nachkommen (Geburt bis 4. Tag der Laktation) war mit 92,4% statistisch signifikant geringer als der der Kontrolle mit 99,4%. In fünf von neun Würfen in dieser Gruppe trat erhöhte Mortalität auf.

Tab. 10 Wirkung von isopropyliertem Triphenylphosphat auf die Fertilität, nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	29–54 Tage , 0, 25, 100, 400 mg/kg KG und Tag; Schlundsonde, Reofos 65 20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat, OECD-Prüfrichtlinie 422	25 mg/kg KG: NOAEL für Fertilität; LOAEL für weibliche Reproduktionsorgane; ab 25 mg/kg KG: Elterntiere ♂/♀: absolutes u. relatives Nebennierengewicht dosisabh. ↑ (sign. ab 100 mg/kg KG), Vakuolisierung der Nebennierenrindenzellen (in Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis) ↑, ♀: abs. u. rel. Ovargewicht ↑ (keine Dosisabhängigkeit), ovariale interstitielle Zellhyperplasie und –hypertrophie (mit der Dosis zunehmender Schweregrad in minimaler bis leichter Ausprägung; 0/12, 7/12, 12/12, 12/12 bei 0, 25, 100, 400 mg/kg KG), Neutrophile ↓; ab 100 mg/kg KG: Elterntiere ♂/♀: Speichelfluss 1 h nach Dosierung ↑, Lymphozyten ↑ (nicht sign., Fertilitätsindex ↓ (100; 91,7; 75; 50% bei 0, 25, 100, 400 mg/kg KG), ♂: Neutrophile ↓ (nicht sign.); absolutes u. relatives Lebergewicht ↑, zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie, Kopulationsindex ↓ (100; 100; 81,8; 50% bei 0, 25, 100, 400 mg/kg KG), ♀: Empfängnis-Index ↓ (100; 100; 81,8; 50% bei 0, 25, 100, 400 mg/kg KG), Implantationen ↓, Futterverbrauch ↑ (ohne KG-Zunahme, vermutlich Futterverwertung verändert), Nachkommen: lebende Nachkommen ↓; Würfgröße ↓; Überlebende an PND 4 ↓; 400 mg/kg KG: Elterntiere ♂/♀: exzessives Scharren im Käfig 1 h nach Dosierung ↑, ♂: Cholesterol ↑ (47%), Globulin ↑, Albumin/Globulin ↓, absolutes u. relatives Nebenhodengewicht ↓, ♀: Euthanasie von 5 Tieren aufgrund vollständiger Wurfverluste bis PND 3, nur 1 Tier überlebte bis Studienende (PND 4), Nachkommen: KG PND 0 ↓; bei 2 Tieren des einzigen übrigen Wurfs Nierenpapille nicht vollständig entwickelt (PND 4)	Great Lakes Chemical Corporation 2004

2032 MAK Value Documentations

Tab. 10. (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	42–54 Tage, 0, 400 mg/kg KG und Tag, Schlund- sonde, Reofos 35 35% Triphenyl- phosphat, 65% iso- propyliertes Tri- phenylphosphat	400 mg/kg KG: LOAEL; bei 400 mg/kg KG: Elterntiere ♂/♀: Speichelfluss ↑, absolutes (♂: 49%, ♀: 74%) u. relatives (♂: 67%, ♀: 68%) Nebennieren- gewicht ↑, absolutes (♂: 17% n. sign. ♀: 30%) u. relatives Lebergewicht (♂: 32%, ♀: 27%) ↑, Fertilitäts- u. Fruchtbarkeitsindex ↓ (-25%, nicht sign.), ♂: KG u. KG-Zunahme ↓, Fetteinlagerung und Vakuolisierung der Nebennieren ↑, ♀: absolutes Lebergewicht ↑, zentrilobu- läre Hypertrophie der Leber, <u>Nachkommen:</u> Überlebensindex am 4. Laktationstag ↓ (92,4% versus 99,4% in der Kontrolle), Mortalität ↑ in 5/9 Würfen	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	42–54 Tage, 0, 400 mg/kg KG und Tag, Schlund- sonde, Reofos 65 20% Triphenyl- phosphat, 80% iso- propyliertes Tri- phenylphosphat	400 mg/kg KG: LOAEL; bei 400 mg/kg KG: Elterntiere ♂/♀: Speichelfluss ↑, absolutes (♂: 46%, ♀: 73%) u. relatives (♂: 57%, ♀: 65%) Nebennieren- gewicht ↑, absolutes (♂: 19%, ♀: 25%) u. relatives (♂: 30%, ♀: 21%) Lebergewicht ↑, Fertilitäts- u. Fruchtbarkeitsindex ↓ (-50%), ♂: KG u. KG-Zunahme ↓, Fetteinlagerung und Vakuolisierung der Nebennieren ↑, ♀: zentrilobuläre Hypertrophie der Leber, <u>Nachkommen:</u> Überlebensindex am 4. Laktationstag ↓ (86,6% versus 99,4% in der Kontrolle), Mortalität ↑ in 4/6 Würfen, KG am 4. Laktationstag ↓ (7–8%)	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Ratte, Sprague Dawley, je 12 ♂, ♀	42–54 Tage, 0, 400 mg/kg KG und Tag, Schlund- sonde, Reofos 120 7,5% Triphenyl- phosphat, 92,5% isopropyliertes Tri- phenylphosphat	400 mg/kg KG: LOAEL; bei 400 mg/kg KG: Elterntiere ♂/♀: Speichelfluss ↑, absolutes (♂: 39%, ♀: 92%) u. relatives (♂: 47%, ♀: 80%) Nebennieren- gewicht ↑, absolutes (♂: 13, ♀: 30%) und relatives (♂: 22%, ♀: 23%) Lebergewicht ↑, ♂: Fetteinlagerung und Vakuolisierung der Nebennieren ↑, ♀: zentrilobuläre Hypertrophie der Leber, <u>Nachkommen:</u> Überlebensindex am 4. Laktationstag ↓ (78,6% versus 99,4% in der Kontrolle), Mortalität ↑ in 6/12 Würfen	Great Lakes Chemical Corporation 2005

Die mit Reofos 65 behandelten Tiere hatten erhöhten Speichelfluss. Das Körpergewicht der männlichen Tiere war leicht vermindert gegenüber dem der Kontrolltiere, was in den letzten zwei Wochen signifikant war (-7%). Die Körpergewichtszunahme war in der 6. und 7. Woche signifikant vermindert. Bei den männlichen und den weiblichen Tieren waren das absolute und das relative Nebennieren- und Lebergewicht erhöht. Die histopathologischen Veränderungen in den Nebennieren der männlichen und in der Leber der weiblichen Tiere waren ähnlich denen der durch Reofos 35 verursachten Schädigungen. Fertilitäts- und Fruchtbarkeitsindex betragen 50% der Kontrolle. Der Überlebensindex der Nachkommen (Geburt bis 4. Tag der Laktation) war mit 86,6% geringer als die Kontrolle mit 99,4%. In vier von sechs Würfen in dieser Gruppe trat erhöhte Mortalität der Nachkommen auf. Am 4. Laktationstag war das Körpergewicht der Nachkommen um 7 bis 8% niedriger als das der Kontrolltiere.

Bei den mit Reofos 120 behandelten männlichen und den weiblichen Tieren waren absolutes und relatives Nebennieren- und Lebergewicht erhöht. Die männlichen und weiblichen Tiere wiesen ebenfalls ähnliche histopathologische Veränderungen in den Nebennieren bzw. in der Leber auf, wie oben beschrieben. Der Überlebensindex der Nachkommen (Geburt bis 4. Tag der Laktation) war mit 78,6% geringer als der der Kontrolle mit 99,4%. In sechs von zwölf Würfen in dieser Gruppe trat bei den Nachkommen erhöhte Mortalität auf (Great Lakes Chemical Corporation 2005).

Zusammengefasst beträgt der NOAEL für die Fertilität 25 mg/kg KG und Tag in einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten mit Reofos 65. Bei dieser Dosierung treten statistisch signifikante Effekte auf die weiblichen Reproduktionsorgane in Form von ovarialen interstitiellen Zellhyperplasien und -hypertrophien auf. Ab 100 mg/kg KG und Tag sind Effekte auf die Fertilität in Form reduzierter Kopulations- und Empfängnis-Indizes und einer reduzierten Anzahl der Implantationen zu beobachten. Ebenso sind ab dieser Dosis die Anzahl lebender Nachkommen und Wurfgrößen vermindert. Parentale Toxizität zeigt sich ab 25 mg/kg KG und Tag als Anstieg des absoluten und relativen Nebennierengewichts, Vakuolisierung der Nebennierenrindenzellen in Zona glomerulosa, fascicularis und reticularis.

Unterschiede in der Toxizitätsstärke der Substanzgemische:

Der reduzierte Überlebensindex am 4. Laktationstag in den Würfen ist am größten bei Reofos 120, gefolgt von Reofos 65 und Reofos 35, d. h. die Wirkung verstärkt sich mit zunehmendem Gehalt an isopropyliertem Triphenylphosphat. Umgekehrt verhält es sich mit den Fertilitäts- und Fruchtbarkeitsindex: Reofos 35 wirkt am stärksten, gefolgt von Reofos 65 und Reofos 120 (siehe auch Abschnitt 2).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der in Abschnitt 5.2.2 und 5.5.1 beschriebenen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten waren ab 100 mg Reofos 65/kg KG und Tag am 4. Postnataltag die Anzahl lebender Nachkommen und die Wurfgröße vermindert. Der NOAEL beträgt 25 mg/kg KG und Tag (Great Lakes Chemical Corporation 2004). Dies entspricht ca. 20 mg isopropyliertem Triphenylphosphat/kg KG und Tag. Es handelt sich hier jedoch nur um eine

2034 MAK Value Documentations

Screeningstudie, die keine detaillierte Untersuchung entwicklungstoxischer Effekte und keine Untersuchung der Teratogenität beinhaltet.

Auch eine ebenso in Abschnitt 5.2.2 und 5.5.1 beschriebene Screeningstudie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Reofos 35, Reofos 65 und Reofos 120 traten bis zum 4. Laktationstag bei der einzigen getesteten oralen Dosis von 400 mg/kg KG und Tag (entspricht für Reofos 35 ca. 260 mg isopropyliertem Triphenylphosphat/kg KG und Tag, für Reofos 65 ca. 320 mg isopropyliertem Triphenylphosphat/kg KG und Tag, für Reofos 120 ca. 370 mg isopropyliertem Triphenylphosphat/kg KG und Tag) Effekte an den Nachkommen in Form von erhöhter Mortalität oder erniedrigte Körpergewichte auf (Great Lakes Chemical Corporation 2005).

Eine Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 wurde mit Reofos 35 durchgeführt. Jeweils 25 weibliche Ratten erhielten von Beginn der Trächtigkeit (Tag 0) bis zum 19. Trächtigkeitstag täglich 0, 100, 200 oder 400 mg/kg KG mit der Schlundsonde. Speichelfluss trat bei allen behandelten Tieren auf, wurde aber auf die Applikation zurückgeführt und nicht als adverser Effekt gewertet. Bei 400 mg/kg KG und Tag wurde maternale Toxizität an den ersten Behandlungstagen (Trächtigkeitstag 0 bis 3) in Form von verminderter Aktivität, rotem Material um Nase bzw. Schnauze, Hockposition, dünnes Aussehen, brauner Verfärbung der Gesichtshaare und Haare an Vorderbeinen, sowie verminderter Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme. Die makroskopische Untersuchung gab zudem Hinweise auf eine Reizung des Magens. Es traten keine Effekte auf die Trächtigkeitsparameter, Implantationen, Geschlechterverteilung der Feten oder fetale Körpergewichte auf. Ebenso wurden keine äußerlichen, viszeralen oder skelettalen Veränderungen der Feten beobachtet. In der Dosisfindungsstudie waren bei 500 mg/kg KG und Tag die Fetengewichte reduziert und bei den Muttertieren traten 60% Mortalität und eine Abnahme des Körpergewichtes und der Futteraufnahme auf. Der NOAEL für maternale Toxizität betrug somit 200 mg/kg KG und Tag, der NOAEL für Entwicklungstoxizität 400 mg/kg KG und Tag, die höchste getestete Dosis (Chemtura Corporation 2014).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In einem Mutagenitätstest an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 und TA100 war Kronitex 50 in Konzentrationen von 0; 0,1; 1; 5; 10 oder 100 µl pro Platte mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems (S9-Mix) negativ. Zytotoxische Konzentrationen wurden nicht beobachtet. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem (ECHA 2013).

Auch ein Mutagenitätstest mit Kronitex 200 an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung war in Konzentrationen von 0,1; 1; 5; 10 oder 100 µl pro Platte negativ. Zytotoxizität wurde nicht beobachtet (ECHA 2013).

Reofos 50, Reofos 65, Reofos 95, Durad 300 und Reolube HYD 46 waren nicht mutagen an den Stämmen *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 in An- oder Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (k. w. A.; Environment Agency UK 2009).

In einem UDS-Test (Unscheduled DNA Synthesis) an Rattenhepatozyten induzierte Reofos 50 in Konzentrationen von 0; 0,6; 3; 15; 75 nl/ml keine DNA-Reparatur. Angaben zur Zytotoxizität fehlen (ATSDR 1997; ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

Auch ein UDS-Test mit Reolube HYD 46 an Rattenhepatozyten war negativ. Die Zellen wurden fünf Stunden lang gegen Konzentrationen von 0; 0,6; 3; 15; 75 und 150 nl/ml exponiert. Angaben zur Zytotoxizität fehlen (ATSDR 1997; ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

In einem Chromosomenaberrationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 473 an humanen Lymphozyten einer gesunden nicht-rauchenden 28-Jährigen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung war Reofos 65 in Konzentrationen von 0; 8,75; 17,5; 35; 65; 85; 115; 150 oder 200 µg/ml nicht klastogen. Die Zellen wurden vier Stunden in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Rattenleber bzw. 20 Stunden in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems inkubiert. Die Konzentrationen der Testsubstanz wurden vorab ausgewählt, nachdem eine mindestens 50%ige Reduktion des Mitoseindexes im Vergleich zur Lösungsmittelkontrolle in allen drei Expositionsvarianten mit Konzentration von ≥ 150 µg/ml festgestellt worden war. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem (ECHA 2013).

Ein TK^{+/-}-Test wurde an L5178Y-Mauslymphomzellen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung mit Reofos 50 in Konzentrationen von 0,0013 bis 0,1 µl/ml durchgeführt. In Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems wurde keine Genotoxizität beobachtet, in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems war das Ergebnis fraglich. Es zeigte sich eine Dosisabhängigkeit, aber keine der Kulturen, die ein Wachstum von 10% auswies, hatte eine Mutantenhäufigkeit, die größer als das Zweifache der Lösungsmittelkontrolle war. Zytotoxizität wurde nicht diskutiert (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

5.6.2 In vivo

Ein SLRL-Test (Sex-Linked Recessive Lethal Test) an *Drosophila melanogaster* mit dreitägiger Behandlung mit Kronitex 50 in Konzentrationen von 0; 7,5; 32,5 oder 75 mg/ml verlief negativ, das heißt, dass Kronitex 50 nicht mutagen an den Keimzellen männlicher Fruchtfliegen war. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem (FMC Corporation 1984 b).

Ein weiterer SLRL-Test an *Drosophila melanogaster*, mit dreitägiger Behandlung mit Reofos 50 in Konzentrationen von 32,5; 75 oder 150 mg/ml verlief ebenfalls negativ (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

In einem Test auf Schwesterchromatidaustausche wurden jeweils vier männlichen und vier weiblichen Chinesischen Hamstern pro Dosisgruppe Reolube HYD 46 einmalig in Dosierungen von 1250, 2500 oder 5000 mg/kg KG mit der Schlundsonde verabreicht. Zellen des Knochenmarks wurden 24 Stunden nach der Substanzgabe und zwei Stunden nach einer intraperitonealen Injektion von Colcemid gewonnen.

Zu Kontrolltieren und zur Zytotoxizität liegen keine Angaben vor. Reolube HYD 46 induzierte in dieser Untersuchung keine Schwesterchromatidaustausche (ATSDR 1997; ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

In einem weiteren Test auf Schwesterchromatidaustausche an jeweils vier männlichen und vier weiblichen Chinesischen Hamstern (Stamm: *Cricetulus griseus*) pro Dosisgruppe wurde den Tieren einmalig oral (k. w. A.) 0, 1250, 2500 oder 5000 mg Reofos 50/kg KG verabreicht. Zellen des Knochenmarks wurden 24 Stunden nach der Substanzgabe und zwei Stunden nach einer intraperitonealen Injektion von Colcemid gewonnen. Es traten keine Toxizität (k. w. A.) und keine erhöhten Schwesterchromatidaustausche auf (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

Ein Test auf Kernanomalien aus dem Jahre 1984 an männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern wurde mit jeweils sechs (Experiment 1) oder acht Tieren (Experiment 2) pro Geschlecht und Dosisgruppe durchgeführt. Die Tiere erhielten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Reolube HYD 46 in Dosierungen von 0, 1250, 2500 oder 5000 mg/kg KG mit der Schlundsonde. Das Knochenmark der Tiere wurde 24 Stunden später gewonnen. Zur Zytotoxizität liegen keine Angaben vor. Im ersten Experiment zeigte sich bei den drei hohen Konzentrationen eine leicht, aber signifikant erhöhte Häufigkeit von Anomalien (k. w. A.; die Angaben passen nicht zu den Dosierungsangaben). Daher wurde ein zweites Experiment mit niedrigeren und höheren Dosierungen durchgeführt (k. w. A.). In diesem Test war in der hohen Dosisgruppe die Anomaliehäufigkeit signifikant gegenüber der Kontrolle erhöht (ECHA 2013). Die Beobachtung von Kernanomalien (Veränderungen der Chromatinstruktur des Kerns) lässt nicht zwingend auf eine genotoxische Wirkung schließen, da Kernanomalien auch charakteristisch für Apoptose und Zytotoxizität sind.

In einem Test auf Kernanomalien aus dem Jahre 1984 mit jeweils sechs männlichen und sechs weiblichen Chinesischen Hamstern pro Dosisgruppe erhielten die Tiere mit der Schlundsonde Reofos 50 an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in Dosierungen von 0, 1250, 2500, 5000 mg/kg KG. Nach weiteren 24 Stunden wurde das Knochenmark der Tiere gewonnen. Eine Positivkontrolle wurde mitgeführt, zur Toxizität liegen keine Daten vor. Ab 2500 mg/kg KG war die Inzidenz von Knochenmarkszellen mit Anomalien der Nuklei gegenüber der Kontrolle signifikant erhöht, was eine Chromosomenschädigung aufzeigt (ATSDR 1997; ECHA 2013). Die Beobachtung von Kernanomalien (Veränderungen der Chromatinstruktur des Kerns) lässt nicht zwingend auf eine genotoxische Wirkung schließen, da Kernanomalien auch charakteristisch für Apoptose und Zytotoxizität sind (ECHA 2013).

In einem Chromosomenaberrationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 475 an 24 männlichen und 24 weiblichen Chinesischen Hamstern (Stamm: *Cricetulus griseus*) wurde den Tieren mit der Schlundsonde einmalig 5000 mg Reofos 50/kg KG verabreicht. Bei jeweils acht Hamstern pro Geschlecht wurde nach 16, 24 bzw. 48 Stunden Knochenmark aus dem Femur gewonnen und auf Chromosomenaberrationen analysiert. Negativ- und Positivkontrollen wurden mitgeführt (k. A. zur Tierzahl). Reofos 50 induzierte in dieser Untersuchung keine Chromosomenaberrationen (ECHA 2013).

In einem Test auf Chromosomenaberrationen nach OECD-Prüfrichtlinie 475 mit Reolube HYD 46 an männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern, wurde jeweils 24 Tieren pro Geschlecht die Testsubstanz einmalig in einer Dosierung von

0 oder 5000 mg/kg KG mit der Schlundsonde verabreicht. Nach 16, 24 oder 48 Stunden wurde von jeweils acht der 24 Tiere das Knochenmark gewonnen. Zur Zytotoxizität liegen keine Daten vor. Reolube HYD 46 verursachte in dieser Untersuchung keine Chromosomenaberrationen (ECHA 2013).

Weiblichen NMRI-Mäusen (k.A. zur Tierzahl) wurde mit der Schlundsonde einmalig 0, 100, 500, 1000, 10 000 und 50 000 mg Reolube HYD 46/kg KG verabreicht. Eine Positivkontrolle mit Cyclophosphamid wurde mitgeführt. Im Knochenmark der Tiere wurde das Verhältnis polychromatischer (PCE) und normochromatischer Erythrozyten (NCE) bestimmt, wobei sich ein deutlicher Anstieg von PCE zu NCE ab 10 000 mg/kg KG zeigte. Unabhängig von der Dosis war das Auftreten von Mikronuklei in den PCE leicht erhöht, was auf eine leichte Hemmung der Erythrozytenreifung deutet. Reolube HYD 46 induzierte keine Genotoxizität (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009). Die eingesetzten Dosierungen sind sehr hoch und entsprechen nicht dem heutigen Standard.

Zusammengefasst liegen einige In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätstests vor, von denen wenige ein positives oder fraglich positives Ergebnis zeigen. In vitro waren Reofos 50, Reofos 65, Reofos 95, Durad 300 und Reolube HYD 46 negativ in Mutagenitätstests an Bakterien, Reofos 50 sowie Reolube HYD 46 induzierten keine DNA-Reparatur, Reofos 65 war nicht klastogen im Chromosomenaberrationstest, und ausschließlich im TK^{+/-}-Test an Mauslymphomzellen war Reofos 50 fraglich positiv.

In vivo war Reofos 50 negativ im Dominant-Letal-Test an *Drosophila melanogaster*. Weder Reolube HYD 46 noch Reofos 50 induzierten SCE oder Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Chinesischen Hamstern nach oralen Dosierungen von bis zu 5000 mg/kg KG. Auch ein Mikronukleustest am Knochenmark von Mäusen verlief mit Reolube HYD 46/kg KG negativ, wobei eine leichte Hemmung der Erythrozytenreifung beobachtet wurde. Ein Test auf Kernanomalien im Knochenmark von Chinesischen Hamstern verlief mit Reofos 50 und mit Reolube HYD 46 positiv. Da es sich jedoch nur um Kernanomalien handelt, deren Ursache auch apoptotischen oder zytotoxischen Ursprungs sein könnten, kann auf dieser Basis keine Bewertung als genotoxisch stattfinden.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Die Testsubstanz Reolube HYD 46 war negativ im Zelltransformationstest mit BALB/c3T3-Mausembryofibroblasten. Die Zellen wurden 72 Stunden ohne S9-Mix gegen Konzentrationen der Testsubstanz von 0; 0,5; 1; 2; 4; 8 µg/ml oder 24 Stunden mit S9-Mix gegen 0; 2,75; 5,5; 11; 22; 44 µg/ml exponiert (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

In einem weiteren Zelltransformationstest wurden BALB/c3T3-Mausembryofibroblasten drei Tage lang ohne metabolisches Aktivierungssystem mit Reofos 50 in Konzentrationen von 0; 0,04; 0,2; 1,0; 5,0 µg/ml inkubiert. Die nach vier Wochen untersuchten Zellen zeigten keine durch die Testsubstanz induzierte Transformation (ECHA 2013).

2038 MAK Value Documentations

Auch in einer zweiten Untersuchung mit Reofos 50 mit BALB/c3T3-Mausembryofibroblasten induzierte die Testsubstanz keine Zelltransformation. Die Fibroblasten wurden 72 Stunden ohne metabolisches Aktivierungssystem (0; 0,05625; 0,1125; 0,225; 0,45; 0,9 µg/ml), 24 Stunden mit metabolischem Aktivierungssystem (0; 1,75; 3,5; 7,0; 14,0; 28,0 µg/ml) gegen Reofos 50 exponiert und die Zellen nach weiteren vier Wochen ohne Exposition ausgewertet (ECHA 2013; Environment Agency UK 2009).

5.7.2 Langzeitstudien

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6 Bewertung

Ein kritischer Effekt ist die für Organophosphate typische neurotoxische Wirkung. Die Neurotoxizität wird mit zunehmender Isopropylierung geringer, ist jedoch nicht der sensitivste Endpunkt. Sensitivster Endpunkt nach wiederholter Exposition sind histopathologische Veränderungen an Nebennieren und Ovar sowie ein Anstieg des Nebennierengewichtes.

MAK-Wert. Isopropyliertes Triphenylphosphat zeigt allenfalls eine sehr geringe Reizwirkung am Auge, eine hautreizende Wirkung tritt in beiden Spezies nicht auf. Eine 90-Tage-Studie mit kontinuierlicher inhalativer Exposition von Ratten zeigt ab der niedrigsten Konzentration von 10 mg/m³ Durad MP280-Aerosol (keine vollständigen Angaben zur Zusammensetzung) unklare neurologische Befunde sowie Effekte auf Leber und Nebennieren. Die Wirkung auf den Atemtrakt wurde nicht nach heutigen Maßstäben untersucht. Eine NOAEC wurde nicht erhalten. Beim männlichen Hamster traten in derselben Untersuchung ab 10 mg/m³ erste Entzündungszeichen in der Lunge auf (US Air Force 1983, 1990).

Nach täglicher Gabe per Schlundsonde an Ratten liegt ein LOAEL von 25 mg Reofos 65/kg KG und Tag (20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat) aus einer 29- bis 54-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (Great Lakes Chemical Corporation 2004) und ebenso ein LOAEL von 25 mg Reofos 35/kg KG und Tag (35% Triphenylphosphat, 65% isopropyliertes Triphenylphosphat) aus einer 90-Tage-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 (Chemtura Corporation 2015) vor. Ab dieser Dosis war ein Anstieg der Nebennieren- und Ovargewichte sowie histopathologische Veränderungen in Nebennieren und Ovarien zu beobachten. Untersuchungen zur Neurotoxizität (FOB) waren ohne auffälligen Befund. Ein NOAEL wurde nicht erhalten.

Beim Huhn ergeben orale Neurotoxizitätsstudien mit 91-tägiger Gabe von Kronitex 50 (33% Triphenylphosphat, 41% verschiedene mono- und diisopropylierte Triphenylphosphate, 8% Tris(isopropylphenyl)phosphat) einen NOAEL von 20 mg/kg KG und Tag (FMC Corporation 1984 a, 1986).

Aus der LOAEC von 10 mg/m³ der 90-Tage-Studie mit kontinuierlicher Inhalation an Ratten und Hamstern ergibt sich, unter der Annahme, dass man eine NAEC extrapolieren kann (1/3 LOAEC), mit einer Dosisumrechnung auf 8 Stunden/Tag

(24:8), 5 Tage/Woche (7:5), eine Luftkonzentration von 14 mg/m^3 , was nach dem üblichen Vorgehen aus der NOAEC eines Tierversuches und dem Preferred Value Approach, einen MAK-Wert von 5 mg/m^3 ergeben würde. Da es Hinweise auf eine mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit gibt und unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz im Vergleich zur Exposition der Tiere in Ruhe würde ein MAK-Wert von 1 mg/m^3 resultieren.

Ebenfalls unter der Annahme, dass man einen NAEL aus dem oralen LOEL von $25 \text{ mg Reofos 65 bzw. Reofos 35/kg KG}$ und Tag extrapolieren kann ($1/3 \text{ LOEL}$), läge dieser NAEL bei etwa 8 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünfzügigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von etwa 20 mg/m^3 . Wendet man das übliche Vorgehen aus der NOAEC vom Tierversuch an, unter Berücksichtigung der Wirkungsverstärkung mit der Zeit und dem Preferred Value Approach, würde ebenfalls ein MAK-Wert von 1 mg/m^3 resultieren.

Bezüglich der Neurotoxizität ergibt sich ein NOAEL von 20 mg/kg KG für das Huhn bei 91-tägiger Gabe. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünfzügigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen dem Huhn und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:3 als Mittelwert der Werte von Ratte und Kaninchen), die orale Resorption (100%, Analogieschluss zu Tri-o-kresylphosphat), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von etwa 66 mg/m^3 . Da sich eine Zunahme der Wirkung im Vergleich zu einer 28-tägigen Exposition zeigte, muss mit einem weiteren Absinken des NOAEL bei chronischer Exposition gerechnet werden, was nach dem üblichen Vorgehen bei Ableitung eines MAK-Wertes aus der NOAEC aus dem Tierversuch und dem Preferred Value Approach einen MAK-Wert von 10 mg/m^3 ergeben würde. Die Neurotoxizität ist damit der weniger empfindliche Endpunkt und sollte bei einem MAK-Wert von 1 mg/m^3 abgedeckt sein, zumal das Huhn bezüglich Neurotoxizität empfindlicher ist als die Ratte.

Zudem zeigt eine Screening-Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (Great Lakes Chemical Corporation 2005) mit Reofos 35, Reofos 65 und Reofos 120 bei der einzigen getesteten oralen Dosis von 400 mg/kg KG und Tag, beim Vergleich der Organgewichte der Ratten nach Expositionsende, keine Unterschiede hinsichtlich der systemischen Toxizität zwischen den verschiedenen Substanzgemischen. Es wird daher für isopropyliertes Triphenylphosphat aus der Zusammenschau aller vorliegenden Studien ein MAK-Wert von $1 \text{ mg/m}^3 \text{ E}$ festgelegt.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert aus systemischen Effekten abgeleitet wurde, erfolgt eine Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie II. Es liegen keine

2040 MAK Value Documentations

Daten beim Menschen vor, und aus den vorliegenden Daten beim Tier lassen sich keine Aussagen zur Halbwertszeit machen. Daher wird der Standardüberschreitungsfaktor von 2 festgesetzt.

Fruchtschädigende Wirkung. Aus einer Screeningstudie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (Great Lakes Chemical Corporation 2005) mit Reofos 35, Reofos 65 und Reofos 120 lässt sich kein NOAEL ableiten, weil bei der einzigen getesteten oralen Dosis von 400 mg/kg KG und Tag bis zum 4. Laktationstag erhöhte Mortalität oder erniedrigte Körpergewichte bei den Nachkommen auftraten. Der reduzierte Überlebensindex am 4. Laktationstag ist am höchsten bei Reofos 120 (7,5% Triphenylphosphat, 92,5% isopropyliertes Triphenylphosphat) > Reofos 65 (20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat) > Reofos 35 (35% Triphenylphosphat, 65% isopropyliertes Triphenylphosphat), d.h. die Wirkung verstärkt sich mit zunehmendem Gehalt an isopropyliertem Triphenylphosphat.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 (kombinierte Untersuchung zur Toxizität nach wiederholter Gabe mit einem Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsscreening) (Great Lakes Chemical Corporation 2004) an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten waren die Anzahl lebender Nachkommen und die Wurfgröße ab 100 mg Reofos 65/kg KG und Tag (20% Triphenylphosphat, 80% isopropyliertes Triphenylphosphat) vermindert. Der NOAEL für Fetotoxizität beträgt 25 mg Reofos 65/kg KG und Tag, das entspricht ca. 20 mg isopropyliertem Triphenylphosphat/kg KG und Tag. Auch hier handelt es sich jedoch nur um eine Screeningstudie, die keine detaillierte Untersuchung entwicklungstoxischer oder teratogener Effekte beinhaltet.

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 (Chemtura Corporation 2014) mit oraler Gabe an Ratten vom Beginn der Trächtigkeit bis zum 19. Trächtigkeitstag wurden mit bis zu 400 mg Reofos 35/kg KG und Tag keine Effekte auf die Entwicklungstoxizität beobachtet. Bei 200 mg Reofos 35/kg KG und Tag trat maternale Toxizität auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt somit 400 mg Reofos 35/kg KG und Tag, die höchste getestete Dosis, das entspricht ca. 260 mg isopropyliertem Triphenylphosphat/kg KG und Tag.

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL von 20 bzw. 260 mg isopropyliertem Triphenylphosphat/kg KG in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die orale Resorption (100%, Analogieschluss zu Tri-o-kresylphosphat), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von etwa 35 bzw. 455 mg/m³ und ein 35- bzw. 455-facher Abstand zum MAK-Wert von 1 mg/m³ E. Aufgrund der ausreichenden Abstände zum MAK-Wert wird isopropyliertes Triphenylphosphat der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Da Kanzerogenitätsstudien mit isopropyliertem Triphenylphosphat fehlen und sich aus den Untersuchungen zur wiederholten Toxizität und Genotoxizität keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung ergeben, erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für kanzerogene Arbeitsstoffe.

Keimzellmutagene Wirkung. Eine Vielzahl von Studien zur Genotoxizität in vitro und vivo erbringt vorwiegend negative Ergebnisse. Die wenigen positiven Ergebnisse in vitro und die in vivo festgestellten Kernanomalien, deren Ursache auch apoptotischen oder zytotoxischen Ursprungs sein könnten, lassen aufgrund der negativen Befunde im Test auf Chromosomenaberrationen und Mikronuklei nicht auf eine genotoxische Wirkung schließen. Es erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer In-vitro-Studie (Environmental Agency UK 2009) und Modellrechnungen unter Standardbedingungen eine dermale Aufnahme von 2 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung abschätzen. Bei Exposition in Höhe des MAK-Werts von 1 mg/m³ werden 10 mg aufgenommen. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25% der systemisch tolerablen Menge, und isopropyliertes Triphenylphosphat wird nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von isopropyliertem Triphenylphosphat sind keine klinischen Befunde verfügbar. Ein LLNA (Local Lymph Node Assay) liefert ein fraglich valides positives Ergebnis. Hingegen liegen zwar zu einem der potentiellen Inhaltsstoffe, dem Triphenylphosphat, einzelne, unterschiedlich gut dokumentierte klinische Befunde vor. Ein valider Maximierungstest am Meerschweinchen lieferte aber ein eindeutig negatives Ergebnis. Auch zu dem strukturell eng verwandten Tri-*o*-kresylphosphat sind nur wenige Fallberichte bekannt. Das Ergebnis eines LLNA an Mäusen deutet auf ein allenfalls sehr gering ausgeprägtes hautsensibilisierendes Potential hin. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden, zum Teil widersprüchlichen Daten eine kontaktsensibilisierende Wirkung von isopropyliertem Triphenylphosphat nicht hinreichend ableiten. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind nicht verfügbar. Es erfolgt daher weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

Literatur

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1997) Toxicological profile for hydraulic fluids. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA, <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=757&tid=141>
- Berkoff HS (1938) Contact dermatitis from horn-rimmed spectacles. *Arch Dermatol Syph* 38: 746–751
- Bondy HF, Field EJ, Worden AN, Hughes JPW (1960) A study on the acute toxicity of the tri-aryl phosphates used as plasticizers. *Br J Ind Med* 17: 190–200
- Camarasa JG, Serra-Baldrich E (1992) Allergic contact dermatitis from triphenyl phosphate. *Contact Dermatitis* 26: 264–265
- Carlsen L, Andersen KE, Egsgaard H (1986) Triphenyl phosphate allergy from spectacle frames. *Contact Dermatitis* 15: 274–277
- Chemtura Corporation (2014) Reofos 35: An oral prenatal developmental toxicity study in rats. Study number 399-243, study completion date: October 15, 2014. Chemtura Corporation, Middlebury, CT, US, unveröffentlicht

2042 MAK Value Documentations

- Chemtura Corporation (2015) Reofos 35: A 91-day oral (gavage) toxicity study in rats followed by 28-day recovery period. Study number 399-241, study completion date: January 21, 2015. Chemtura Corporation, Middlebury, CT, US, unveröffentlicht
- Crépy MN, Langlois E, Mélin S, Descatha A, Bensefa-Colas L, Jonathan AM, Ameille J (2014) Tricresyl phosphate in polyvinylchloride gloves: a new allergen. *Contact Dermatitis* 70: 325–328
- ECHA (European Chemicals Agency) (2013) Information on Registered Substances. Dataset Isopropylated Phenylphosphat (3:1) (CAS Number 68937-41-7), joint submission, first publication 17.02.2011, last modification 27.09.2013, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Environment Agency UK (2009) Environmental risk evaluation report: Isopropylated triphenyl phosphate (CAS nos. 28108-99-8, 26967-76-0 & 68937-41-7), https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/290854/scho0809bqug-e-e.pdf
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- FMC Corporation (1984 a) The subchronic (90-day) neurotoxicity of C8096-126-1 phosphate ester to the domestic hen & the 28-day range finding test on domestic hens with cover letter dated 012485. NTIS/OTS OTS0512804, EPA/OTS Doc ID 40-8542153, NTIS, Alexandria, VA, USA
- FMC Corporation (1984 b) Letter from FMC Corp to the EPA containing an internal FMC memorandum on the mutagenicity study with Kronitex 50 isopropylphenyl phosphate ester (C8096-126-1). NTIS/OTS OTS051S418, EPA/OTS Doc ID 40-8442507, NTIS, Alexandria, VA, USA
- FMC Corporation (1986) The subchronic (90-day) neurotoxicity of C8096-126-1 (Kronitex 50/ Durad 110) phosphate ester to the domestic hen. NTIS/OTS OTS0518427, EPA/OTS Doc ID 40-8642517, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W (2004) Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 51: 118–130
- Great Lakes Chemical Corporation (2004) A combined 28-day repeated dose oral toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of Reofos 65 in rats. Study number: WIL-12412, study completion date: November 19, 2004, Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, USA, unveröffentlicht
- Great Lakes Chemical Corporation (2005) An oral reproduction/developmental toxicity screening test of isopropylated triphenyl phosphate mixtures in rats. Study number: 1038-004, study completion date: July 18, 2005, Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, USA, unveröffentlicht
- Grimalt R, Romaquera C, Vilaplana J (2009) Allergic contact dermatitis from tricresyl phosphate. *Dermatitis* 20: 297–298
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hjorth N (1964) Contact dermatitis from cellulose acetate film. *Berufsdermatosen* 12: 86–100
- Johnson MK (1975) Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects: mechanism of action and structure activity studies. *Arch Toxicol* 34: 259–288
- Johannsen FR, Wright PL, Gordon DE, Levinskas GR, Radue RW, Graham R (1977) Evaluation of delayed neurotoxicity and dose-response relationships in the adult hen. *Toxicol Appl Pharmacol* 41: 291–304
- Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T (1999) Patch test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 79: 296–300
- Kanerva L, Jolanki R, Estlander T (1997) Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis* 37: 301–302
- Kaysner D, Schlede E (2001) Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung, Triphenylphosphat, Urban & Vogel, München

- Norris P, Storrs FJ (1990) Allergic contact dermatitis to adhesive bandages. *Dermatol Clin* 8: 147–152
- Pegum JS (1966) Contact dermatitis from plastic containing triaryl phosphates. *Br J Dermatol* 78: 626–631
- Sjögren B, Iregren A, Järnberg J (2010) 143. Phosphate triesters with flame retardant properties. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. *Arbete och Hälsa*, 44, Gothenburg, Schweden
- Spirig W, Elsner P (1995) Hörstückkezem auf die Weichplastikzusätze Resorcin-Monobenzoat und Triphenyl-Phosphat. *Aktuel Dermatol* 21: 51–53
- Tarvainen K (1995) Analysis of patients with allergic patch test reactions to plastics and glue series. *Contact Dermatitis* 32: 346–351
- US Air Force (1982) Toxic hazards research unit annual technical report. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Ohio, US, <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a121717.pdf>
- US Air Force (1983) Toxic hazards research unit annual technical report. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Ohio, US, <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a136170.pdf>
- US Air Force (1990) Evaluation on the 90-day continuous inhalation toxicity of Fyrquel 220, Durad MP 280, and Houghto-Safe 213. NSI Technology services corporation environmental sciences, January 26, 1990 submitted to: Toxic Hazards Division of AAMRL (Armstrong Aerospace Medical Research Laboratory), Ohio, US, unveröffentlicht
- USEPA (US Environmental Protection Agency) (1992) Aryl Phosphate Base Stocks, Proposed Test Rule including Reporting and Recordkeeping Requirements, 40 CFR Parts 704 and 799 [OPPTS-42038A FRL3883-4] RIN:2070-Ab07, Vol. 57, No. 12, Friday, January 17, 1992, <http://www.epa.gov/oppt/chemtest/pubs/notice12.pdf>
- USEPA (2010) Hazard Characterization Document, Screening-Level Hazard Characterization sponsored chemical Isopropylated Triphenyl Phosphate (3:1) (CASRN 68937-41-7) June, 2010, http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/68937417_Isopropylated%20triphenyl%20phosphate_June%202010.pdf
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 24.02.2016