Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

BG RCI
Berufsgenossenschaft
Rohstoffe und chemische Industrie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

BG RCI

Kurfürsten-Anlage 62 · 69115 Heidelberg
Telefon: 06221 5108-28451
E-Mail: toxikologischebewertungen@bgrci.de
Internet: www.bgrci.de/toxikologischebewertungen

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 11/00

ISSN 0937-4248

Triisobutyl-phosphat

Nr. 112

CAS-Nr. 126-71-6

BG Chemie

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Dieses Dokument enthält Einzelseiten im DIN A4-Format. Viele Drucker ermöglichen eine verkleinerte doppelseitige Ausgabe. Sie können so einen Ausdruck im DIN A5-Format (ähnlich wie die ursprünglichen TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN in Heftform zum Abheften in die Ringbuchordner) erstellen.

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de

Triisobutylphosphat

Triisobutyl phosphate

1 Zusammenfassung und Bewertung

Triisobutylphosphat ist aufgrund der vorliegenden Befunde zur akuten Toxizität beim Tier nach oraler Gabe gering toxisch (LD_{50} Ratte oral ca. 4250 mg/kg Körpergewicht bzw. > 5000 mg/kg Körpergewicht; LD_{50} Kaninchen dermal > 5000 mg/kg Körpergewicht; LC_{50} Ratte, 4 Stunden > 5140 mg/m³ Luft).

Beim Kaninchen wirkt Triisobutylphosphat an der Haut nicht bzw. mäßig reizend und am Auge nicht reizend.

An der Meerschweinchenhaut wirkt Triisobutylphosphat im Maximierungstest eindeutig sensibilisierend. In zwei Buehler-Testen an Meerschweinchen ist mit Triisobutylphosphat einmal ein positives und einmal ein negatives Ergebnis ermittelt worden.

Im Fütterungsversuch an Ratten über 13 Wochen hat Triisobutylphosphat in der höchsten geprüften Konzentration von 5000 ppm (entsprechend ca. 346 mg/kg Körpergewicht für männliche Ratten bzw. ca. 404 mg/kg Körpergewicht für weibliche Ratten) zu einer erniedrigten Neutrophilenzahl und einem erhöhten Cholesterinwert (männliche Ratten) geführt. Als no observed effect level sind 1000 ppm (entsprechend ca. 68 mg/kg Körpergewicht für männliche und ca. 84 mg/kg Körpergewicht für weibliche Tiere) angegeben worden. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen wurden keine auf neurotoxische Wirkungen hinweisende Befunde beschrieben.

Triisobutylphosphat hat in drei unabhängig voneinander durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Testen mit und ohne metabolische Aktivierung nicht genmutagen gewirkt und zeigt im Mikronukleustest an Mäusen mit intraperitonealer Applikation keine klastogenen Effekte.

Bei der Ratte wirkt Triisobutylphosphat nach oraler Applikation bis zur höchsten geprüften Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht embryotoxisch oder teratogen.

Triisobutylphosphat besitzt am Haushuhn nach oraler Gabe bis zur höchsten geprüften Dosis von zweimal 5000 mg/kg Körpergewicht im Abstand von 21 Tagen und insgesamt 42tägiger Versuchsdauer keine neurotoxische Wirkung.

Beim Menschen sind bei Produktion und Umgang mit Triisobutylphosphat bisher keine Fälle von Hautsensibilisierung beobachtet worden.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Triisobutylphosphat in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2000 mit „Sh“ für hautsensibilisierende Stoffe markiert.

Summary and assessment

The available acute toxicity data show triisobutyl phosphate to be of low toxicity in animals following oral administration (LD_{50} rat oral approx. 4250 mg/kg body weight and > 5000 mg/kg body weight, depending on the source of information; LD_{50} rabbit dermal > 5000 mg/kg body weight; LC_{50} rat, 4 hours > 5140 mg/m³ air).

In the rabbit triisobutyl phosphate has no effect or a moderately irritant effect on the skin, depending on the source of information, and it is not irritating to the eye.

In the guinea pig skin, triisobutyl phosphate shows a clear sensitising potential in the maximisation test. In two Buehler tests in guinea pigs one positive and one negative result was obtained with triisobutyl phosphate.

In a 13-week feeding study in rats triisobutyl phosphate led to reduced neutrophil counts and increased cholesterol levels (male rats) at the highest test concentration of 5000 ppm (equivalent to approx. 346 mg/kg body weight and approx. 404 mg/kg body weight for the male rats and the female rats, respectively). The no observed effect level was reported as being 1000 ppm (equivalent to approx. 68 mg/kg body weight and approx. 84 mg/kg body weight for the male and the female animals, respectively). Under the given experimental conditions no evidence of neurotoxic effects was reported.

Triisobutyl phosphate showed no mutagenic effect in three independently conducted Salmonella/microsome assays with and without metabolic activation and no clastogenic effects in the mouse micronucleus test following intraperitoneal administration.

In the rat no embryotoxic or teratogenic effects were seen upon oral administration of triisobutyl phosphate up to the highest test dose of 1000 mg/kg body weight/day.

In the domestic chicken no neurotoxic effects were observed following oral administration of triisobutyl phosphate up to the highest test dose of twice 5000 mg/kg body weight with an interval of 21 days between doses and a total study duration of 42 days.

In humans, no cases of skin sensitisation have been observed so far in connection with the production and handling of triisobutyl phosphate.

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area ("MAK-Kommission") has designated triisobutyl phosphate with "Sh" for skin-sensitising substances in the List of MAK and BAT Values 2000.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	Triisobutylphosphat
2.2	IUPAC-Name	Phosphorsäuretriisobutylester
2.3	CAS-Nr.	126-71-6
2.4	EINECS-Nr.	204-798-3

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Etingal
Phosphoric acid triisobutyl ester
Phosphoric acid tris(2-methylpropyl) ester
Triisobutyl phosphate

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel

$$(CH_3\text{-}\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}\text{-}CH_2\text{-}O)_3P{=}O$$

4.2 Summenformel $C_{12}H_{27}O_4P$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	266,32	
5.2	Schmelzpunkt, °C	< - 50	(BASF, 1997)
5.3	Siedepunkt, °C	272,5 (bei 1013 hPa)	(BASF, 1991)
		264	(Lide und Frederikse, 1996)
5.4	Dampfdruck, hPa	2 (bei 103 °C)	
		10 (bei 133 °C)	
		50 (bei 170 °C)	(BASF, 1991)
		130 (bei 200 °C)	(BASF, 1997)
5.5	Dichte, g/cm³	0,96 - 0,965 (bei 20 °C)	(BASF, 1991)
		0,9681 (bei 20 °C)	(Lide und Frederikse, 1996)

5.6	Löslichkeit in Wasser	264 mg/l (bei 25 °C) gut löslich	(BASF, 1991) (Lide und Frederikse, 1996)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	gut löslich in Ethanol, Diethylether, Benzol	(Lide und Frederikse, 1996)
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser log P_{ow}: 3,72	(BASF, 1991)
5.9	pH-Wert	8,5 (bei 100 g/l, 20 °C)	(BASF, 1997)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m³ (ppm) ≙ 10,87 mg/m³ 1 mg/m³ ≙ 0,09 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Herstellung und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus Phosphoroxytrichlorid und iso-Butanol.

6.2 Verwendung

Als Papier- und Textilhilfsmittel (BASF, 1991).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Keine Information vorhanden.

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Nach einmaliger oraler Verabreichung ergab sich für die Ratte in einer orientierenden Untersuchung ein LD_{50}-Wert von ca. 4,4 ml/kg Körpergewicht, entsprechend ca. 4250 mg/kg Körpergewicht (keine weiteren Angaben; BASF, 1953).

Eine weitere Untersuchung ergab für die Ratte eine akute orale LD_{50} von > 5000 mg/kg Körpergewicht (keine weiteren Angaben; Levin und Gabriel, 1973).

An anderer Stelle wurde für die Ratte ebenfalls eine akute orale LD_{50} von > 5000 mg/kg Körpergewicht angegeben. Auch die akute dermale LD_{50} für das Kaninchen lag bei > 5000 mg/kg Körpergewicht (keine weiteren Angaben; Monsanto, 1989).

Bei der Katze traten nach einmaliger oraler Verabreichung von 1 ml/kg Körpergewicht (entsprechend ca. 968 mg/kg Körpergewicht) Speichelfluß und Gleichgewichtsstörungen auf (keine weiteren Angaben; BASF, 1953).

Die Prüfung der akuten Inhalationstoxizität (LC_{50}) von Triisobutylphosphat erfolgte an 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten (Stamm Hoe:WISKf/SPF71) mit einem mittleren Ausgangsgewicht von 205 bzw. 188 g nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 403 (Kopf-Nasen-Exposition). Die analytisch gemessene Aerosol-Konzentration betrug 5140 mg/m³ Luft bei einem mittleren massenbezogenen aerodynamischen Teilchendurchmesser von 1,3 µm (geometrische Standardabweichung 1,6). Die Tiere zeigten während des Versuches Dyspnoe, Zittern, unkoordinierte Motorik, verminderte Spontanaktivität, gesträubtes Fell, verminderte Stell- und Kneifreflexe, blutfarbene, verkrustete Schnauzen, Niesen, verengte Lidspalten sowie rot gefärbten Speichel- und Nasenfluß. Die Körpergewichtsentwicklung war in der ersten Nachbeobachtungswoche beeinträchtigt. Nach 21 Tagen waren die Ratten bis auf ein weibliches Tier wieder symptomfrei und das Körpergewicht hatte sich wieder normalisiert. Es traten keine Todesfälle auf. Bei der Sektion am Ende der Nachbeobachtungszeit zeigten sich bei etwa der Hälfte der Tiere Verfärbungen der Lungen (keine weiteren Angaben). Es ergab sich somit für Triisobutylphosphat eine LC_{50} (4 Stunden) von > 5140 mg/m³ Luft (Hoechst, 1989 a).

3 Ratten überlebten die einmal 6stündige Exposition gegenüber 122 ppm Triisobutylphosphat, entsprechend 1326 mg/m³ (keine weiteren Angaben; Levin und Gabriel, 1973).

In älteren orientierenden Untersuchungen zur akuten Inhalationstoxizität ergaben sich nach Dampf- bzw. Aerosolexposition die in Tabelle 1 dargestellten Befunde (BASF, 1953).

Tabelle 1. Akute Inhalationstoxizität von Triisobutylphosphat (BASF, 1953)				
Spezies	Nominalkonzentration (mg/m³)	Expositionsdauer	Mortalität gestorben/ eingesetzt	Symptome
Maus	1700[1)] (≙153 ppm)	6 Stunden	2/10	keine Vergiftungssymptome
Ratte	1700[1)] (≙153 ppm)	6 Stunden	0/4	keine Vergiftungssymptome
Kaninchen	1700[1)] (≙153 ppm)	6 Stunden	0/1	keine Vergiftungssymptome
Katze	1700[1)] (≙153 ppm)	6 Stunden	0/1	Speichelfluß
Maus	52000[2)]	30 Minuten	1/10	ausgeprägte Dyspnoe
Ratte	52000[2)]	30 Minuten	1/4	ausgeprägte Dyspnoe
Kaninchen	52000[2)]	30 Minuten	0/1	keine Vergiftungssymptome
Katze	52000[2)]	30 Minuten	0/1	starke Schleimhautreizung verbunden mit Speichelfluß sowie Hornhauttrübung und Seitenlage. Nach Ende der Exposition waren diese Symptome reversibel.
[1)] Dampf			[2)] Aerosol	

In einer weiteren orientierenden Untersuchung zur akuten Inhalationstoxizität von Triisobutylphosphat inhalierten eine Katze und ein Kaninchen die bei 80 °C entstehenden Dämpfe nach Abkühlung einmal 8 Stunden lang. Die nominale Konzentration wurde aufgrund der Gewichtsdifferenz der Vorlage vor und nach dem Versuch im Mittel mit 4850 mg/m³ Luft berechnet. Die Katze zeigte während des Versuches Fluchtversuche, Speichelfluß, Augenzwinkern und Tränenfluß. Nach dem Versuch waren Gewichtsverlust, Schnupfen, Tränenfluß und im Harn Eiweiß und Zucker zu verzeichnen. 12 Tage später war die Katze verendet. Histopathologisch bestanden Veränderungen an den Lungen (Hyperämie, Alveolen stark erweitert), Herz, Nieren, Nebennieren (Nekrosen) und den Blutgefäßen (degenerative Veränderungen). Das Kaninchen zeigte während des Versuches Schnauzenwischen, Fluchtversuche sowie verhaltene Atmung und nach dem Versuch sofortige Erholung (IG Farben, 1939). Die errechnete Dampfkonzentration von 4850 mg/m³ Luft konnte allerdings aufgrund des sehr geringen Dampfdruckes von Triisobutylphosphat, der selbst bei 103 °C nur 2 hPa beträgt, gar nicht entstanden sein. Es müßte sich also in diesem Versuch um ein Aerosol gehandelt haben.

Subakute Toxizität

In einer orientierenden Studie am Kaninchen wirkte eine auf 5 Tage verteilte 3malige orale Verabreichung von 1 ml Triisobutylphosphat/kg Körpergewicht/Tag (entsprechend ca. 968 mg/kg Körpergewicht/Tag) per Schlundsonde letal. Nach der ersten Applikation ergaben sich noch keine klinischen Symptome, nach der zweiten Verabreichung trat Diarrhoe auf. Bei der Sektion ließen sich an der Darmschleimhaut starke Nekrosen feststellen (keine weiteren Angaben; BASF, 1953).

Die wiederholte orale Verabreichung von 0,5 ml Triisobutylphosphat/kg Körpergewicht/Tag (entsprechend 484 mg/kg Körpergewicht/Tag, 22 Verabreichungstage, Versuchsdauer 30 Tage) per Schlundsonde führte zum Tod des einen eingesetzten Kaninchens. Bei der Sektion fanden sich erbsengroße Blutungsherde in der Lunge, das Bauchfell war von einer blutig-serösen Flüssigkeit benetzt. Der Darm wies eine deutlich vermehrte Durchblutung auf, im Dünndarm traten einzelne kleine Blutungsherde auf, während die Darmschleimhaut „entzündlich gerötet“ war (keine weiteren Angaben; BASF, 1953).

Die in einer orientierenden Untersuchung an der Katze ermittelten Befunde zur oralen Toxizität von Triisobutylphosphat nach wiederholter Verabreichung sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. Toxizität von Triisobutylphosphat nach wiederholter oraler Verabreichung an der Katze (1 Tier/Dosierung, orientierende Untersuchung; BASF, 1953)

Dosis (ml/kg Körpergewicht)	Behandlung	Symptome
0,05	23mal in 39 Tagen	vorübergehende Diarrhoe
0,1	25mal in 35 Tagen	Freßunlust, Diarrhoe, reversibel innerhalb einer 4wöchigen Nachbeobachtungszeit
0,1	38mal in 52 Tagen	Freßunlust, Diarrhoe
0,5	3mal in 7 Tagen	Speichelfluß, unsicherer Gang, Gleichgewichtsstörungen, Muskelzittern, Ataxie, Erbrechen; Symptome verstärkten sich mit wiederholter Gabe; starker Abfall der Granulozytenzahl, Zunahme der Lymphozytenzahl, Eiweiß im Urin; Befunde waren reversibel innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 51 Tagen
1,0	5mal in 5 Tagen	Speichelfluß, Gleichgewichtsstörungen, Durchfall, schwere Krämpfe, Exitus; Verdopplung der Leukozyten- und Granulozytenzahl, starker Abfall der Lymphozytenzahl, Eiweiß im Urin; die Sektion ergab makroskopisch keine Befunde

In einer orientierenden Untersuchung zur Toxizität von Triisobutylphosphat mit wiederholter Inhalation (6 Stunden/Tag an 4 aufeinanderfolgenden Tagen) einer Triisobutylphosphat-Konzentration, die nominal zwischen 300 und 1000 mg/m³ (entsprechend 27 bis 90 ppm) schwankte, verendete 1/10 Mäusen, während 4 Ratten, ein Kaninchen, ein Meerschweinchen und eine Katze überlebten und keine äußerlich erkennbaren Befunde aufwiesen (BASF, 1953).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

In einer älteren Untersuchung wirkte Triisobutylphosphat an der Kaninchenhaut (je 2 Tiere) sowohl in konzentrierter Form als auch in 50prozentiger Zubereitung in Öl bei 20stündiger okklusiver Applikation reizend, während eine 20prozentige ölige Lösung nur noch eine geringe bis angedeutete Reizwirkung erkennen ließ (keine weiteren Angaben; BASF, 1953).

In anderen Untersuchungen ergab sich an der Kaninchenhaut bei einmal 4stündiger Einwirkung ein mittlerer Reizindex von 3,1 (maximaler Reizindex 8,0) und Triisobutylphosphat wurde als mäßig reizend beurteilt (keine weiteren Angaben; Monsanto, 1989).

In einer Untersuchung der Hautreizwirkung gemäß der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 404 erhielten ein weibliches und 2 männliche weiße Neuseeland-Kaninchen (zu Versuchsbeginn 2,4 bis 2,5 kg) 0,5 ml Triisobutylphosphat (Reinheitsgrad 90 %, 10 % n-Propanol) semiokklusiv einmal 4 Stunden lang auf die geschorene Rückenhaut. Die Ablesung der Befunde erfolgte eine Stunde nach der Exposition, nach 24, 48 und 72 Stunden sowie nach 7 Tagen. Es wurde bei allen Tieren ein leichtes Erythem (mittlerer Reizwert 0,78) beobachtet, das spätestens nach 7 Tagen reversibel war. Aufgrund dieser Ergebnisse bewerteten die Autoren Triisobutylphosphat als nicht reizend (RCC, 1990).

Am Kaninchenauge (je 2 Tiere) führte das unverdünnte Triisobutylphosphat zu deutlichen, eine 50- bzw. 20prozentige Lösung in Öl nur zu angedeuteten Reizerscheinungen (keine weiteren Angaben; BASF, 1953).

In einer anderen Untersuchung bewirkte Triisobutylphosphat am Kaninchenauge leichte bis mäßige vorübergehende konjunktivale Reizungen, die bei 4 von 6 Tieren innerhalb eines Tages und bei den restlichen Tieren nach 2 bis 3 Tagen reversibel waren. Triisobutylphosphat wurde von den Autoren als nicht reizend bewertet (keine weiteren Angaben; Monsanto, 1989).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Triisobutylphosphat (keine Angabe des Reinheitsgrades) wurde gemäß der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 406 im Maximierungstest am Meerschweinchen (Stamm Pirbright-White) auf seine sensibilisierende Wirkung an 10 Testsubstanztieren und 5 Kontrolltieren geprüft. Die intradermale Induktionsbehandlung der Tiere der Testsubstanzgruppe erfolgte mit einer 0,05prozentigen Formulierung in Paraffin DAB, die dermale Induktionsbehandlung und die dermale Auslösebehandlung mit 4prozentigem Triisobutylphosphat in Vaseline, weiß DAB. Letztere zeigte bei 9 von 10 Tieren eine positive Reaktion. Die dermale Auslösebehandlung ergab bei der Kontrollgruppe keinerlei Hautbefunde (Hoechst, 1989 b). Die Testsubstanz erwies sich somit in diesem Versuch als eindeutig sensibilisierend.

Weiterhin wurde Triisobutylphosphat (99,2prozentig) nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 406 im Buehler-Test auf hautsensibilisierende Wirkung geprüft. Eingesetzt wurden pro Gruppe 10 bis 20 weibliche Pirbright-White-Dunkin-Hartley-Meerschweinchen (Ausgangsgewicht 313 bis 388 g). Die dermale Induktion erfolgte dreimal je 6 Stunden lang okklusiv im Abstand von jeweils einer Woche mit einer 75prozentigen Lösung in Olivenöl (DAB 10). Diese Konzentration bewirkte sehr leichte bis gut definierte Hautreizungen (Befundung 24 Stunden nach Abnahme des Patches). 14 Tage nach der dritten Induktionsbehandlung erfolgte die dermale Auslösebehandlung mit 0,5 ml einer 50prozentigen Lösung in Olivenöl, ebenfalls okklusiv. Die Applikationsdauer betrug wiederum 6 Stunden und die Befundung erfolgte 24 Stunden nach Entfernung der Läppchen. 9 von 18 Meerschweinchen zeigten sehr leichte bis gut definierte Hautreaktionen, während die Kontrolltiere keine Reaktionen aufwiesen (je 2 Meerschweinchen waren interkurrent verendet). Triisobutylphosphat erwies sich demnach auch im Buehler-Test als hautsensibilisierend (BASF, 1995).

Ein weiterer Buehler-Test mit Triisobutylphosphat (keine Angaben zum Reinheitsgrad) wurde an je 10 männlichen Hartley-Meerschweinchen (Ausgangsgewicht 321 bis 393 g)/Gruppe ebenfalls nach der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 406 durchgeführt. Zur dermalen Induktion wurden dreimal im Abstand von einer Woche 0,5 ml des unverdünnten Triisobutylphosphates jeweils 6 Stunden lang okklusiv appliziert. Eventuelle Reizeffekte der Induktionsbehandlungen wurden jeweils 24 Stunden nach Entfernung der Läppchen befundet. 14 Tage nach der letzten Induktionsbehandlung erfolgte die

Auslösebehandlung, ebenfalls mit dem unverdünnten Triisobutylphosphat, und die Ablesungen wurden 24 und 48 Stunden nach Entfernung der Läppchen vorgenommen. Nach der Induktionsbehandlung und nach der Auslösebehandlung traten bei keinem der Meerschweinchen Hautreaktionen auf. Die positive Kontrolle Dinitrochlorbenzol (0,075prozentig in Aceton) wirkte bei allen 10 Tieren sensibilisierend. Triisobutylphosphat erwies sich also in diesem Versuch nicht als hautsensibilisierend (FMC, 1996).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

In einem Fütterungsversuch über 13 Wochen erhielten Gruppen zu je 10 männlichen (170 bis 218 g) und 10 weiblichen (132 bis 174 g) Sprague-Dawley-Ratten (CD) Triisobutylphosphat (Reinheitsgrad 99,7 %) in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 200, 1000 bzw. 5000 (jeweils ± 10 %) ppm mit dem Futter. Das entsprach einer täglichen Substanzaufnahme von 0, 13,9, 68,4 und 346,1 mg/kg Körpergewicht (männliche Ratten) bzw. 0, 16,8, 84,3 und 403,9 mg/kg Körpergewicht (weibliche Ratten). Je 10 männliche und 10 weibliche Ratten wurden in der Kontrollgruppe und der oberen Dosisgruppe für eine histologische Untersuchung der Harnblase nach 4 bzw. 21 Wochen und einige Tiere in der Kontrollgruppe und der oberen Dosisgruppe für eine 8wöchige Nachbeobachtungszeit zusätzlich mitgeführt (keine weiteren Angaben). Kein Tier verendete und es traten keine substanzbedingten Symptome auf. Die ophthalmoskopische Untersuchung war ohne Befund. Während der gesamten Versuchszeit bestanden keine Unterschiede in der Körpergewichtsentwicklung. Die männlichen Tiere der höchsten Dosisgruppe wiesen eine signifikante Verminderung der neutrophilen Leukozyten auf. Auch bei den weiblichen Tieren wurde eine erniedrigte Neutrophilenzahl ermittelt, die jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu den Kontrollen war. Bei den männlichen Ratten der hohen Dosierung wurde ein signifikant erhöhter mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt und bei denen der mittleren und hohen Dosisgruppe eine signifikant erhöhte mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten festgestellt. Da die letzteren Parameter jedoch nur gering verändert waren und weitere Befunde fehlten, wurde diesen Veränderungen von den Autoren nur eine zweifelhafte toxikologische Signifikanz beigemessen. Als möglicherweise behandlungsbedingt wurde ein signifikant erhöhter Cholesteringehalt bei den männlichen Ratten der oberen Dosisgruppe angesehen. Über

die Reversibilität dieser Veränderungen wurden keine Angaben gemacht. Die Sektion und histologische Untersuchung von ca. 40 Organen ergab keine behandlungsbedingten Befunde. Als no observed effect level wurden von den Autoren 1000 ppm, entsprechend 68,4 mg/kg Körpergewicht/Tag (männliche Tiere) bzw. 84,3 mg/kg Körpergewicht/Tag (weibliche Tiere), angegeben (Monsanto, 1990). Unter den gegebenen Versuchsbedingungen wurden keine auf neurotoxische Wirkungen hinweisende Befunde beschrieben.

Bei der Ratte führte die orale Applikation einer gesättigten wäßrigen Lösung (Trinkwasserversuch) von Triisobutylphosphat (etwa 430 mg/kg Körpergewicht/Tag bei den weiblichen Tieren bzw. etwa 440 mg/kg Körpergewicht/Tag bei den männlichen Tieren, 51 Verabreichungstage) zu einer geringeren Körpergewichtszunahme im Vergleich zur Kontrolle. Bei der Sektion ließen sich makroskopisch keine Veränderungen erkennen (keine weiteren Angaben; BASF, 1953).

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Triisobutylphosphat (Reinheitsgrad ca. 98 %) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) geprüft. Die Untersuchungen erfolgten als Standard-Platteninkorporationstest und als Präinkubationstest mit den Konzentrationen 20 bis 5000 µg/Platte (Standard-Platteninkorporationstest) bzw. 15 bis 5000 µg/Platte (Präinkubationstest). Im Standard-Platteninkorporationstest waren Konzentrationen von ≥ 2500 µg/Platte für TA 100 und ≥ 100 µg/Platte für TA 1535 bakteriotoxisch, im Präinkubationstest solche von ≥ 500 µg/Platte für alle Stämme. Triisobutylphosphat zeigte unter diesen Versuchsbedingungen weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung eine genmutagene Wirkung (BASF, 1990).

Ein weiterer Salmonella/Mikrosomen-Test mit Triisobutylphosphat (Reinheitsgrad ca. 98 %) wurde an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten ebenfalls als Standard-Platteninkorpora-

tionstest und als Präinkubationstest mit den Konzentrationen 10, 33,3, 100, 333,3, 1000 und 5000 µg/Platte. Bakteriotoxizität trat in den oberen Konzentrationen ohne und mit metabolischer Aktivierung bei nahezu allen Stämmen auf. Triisobutylphosphat besaß auch in diesen Versuchen ohne und mit metabolischer Aktivierung keine genmutagene Wirkung (CCR, 1992).

Triisobutylphosphat (99,78prozentig) wurde im Standard-Platteninkorporationstest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 auf genmutagene Wirkung geprüft. Die Untersuchungen erfolgten ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber). Als Lösungsmittel diente wasserfreies Aceton. Zum Einsatz kamen Konzentrationen von 0 (Kontrolle), 15, 50, 150, 500 bzw. 1500 µg/Platte. 1500 µg/Platte erwiesen sich für alle Stämme ohne und mit metabolischer Aktivierung als bakteriotoxisch. Triisobutylphosphat zeigte in diesen Versuchen ebenfalls keine genmutagene Wirkung (Monsanto, 1992 a).

7.6.2 In vivo

In vivo wurde Triisobutylphosphat (99,8prozentig) im Mikronukleustest an Gruppen zu je 15 männlichen und 15 weiblichen CD1-Mäusen untersucht. Sie erhielten 0 (Negativkontrolle), 300, 600 bzw. 1200 (1200 mg/kg Körpergewicht entsprachen nach Vorversuchen 69 % der LD_{50}) mg/kg Körpergewicht als Lösung in Maiskeimöl einmal intraperitoneal. Die Positivkontrollen wurden mit Cyclophosphamid (60 mg/kg Körpergewicht) behandelt. Nach 24, 48 bzw. 72 Stunden, bei den Positivkontrollen nur nach 24 Stunden, wurde von jeweils 5 Tieren/Geschlecht und Dosis das Femurknochenmark aufgearbeitet und an je 1000 Erythrozyten das Verhältnis der polychromatischen zu normochromatischen Zellen sowie die Anzahl der Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten untersucht. Triisobutylphosphat bewirkte zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen signifikanten Anstieg der mikronukleihaltigen polychromatischen Erythrozyten. Eine signifikante Veränderung des Verhältnisses von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten wurde nicht festgestellt. Somit besaß Triisobutylphosphat in dieser Studie keine klastogene Wirkung (Monsanto, 1992 b).

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

In einer Vorstudie für eine Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie wurde Triisobutylphosphat (Reinheitsgrad ca. 98 %) trächtigen Ratten (Crl:CD(SD)BR VAF/Plus strain) von Tag 6 bis 15 der Trächtigkeit in Dosen von 0 (Kontrollen), 150, 450 bzw. 1200 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Schnittentbindung erfolgte am 20. Trächtigkeitstag. Nach Applikation von 1200 mg/kg Körpergewicht wurde bei den Muttertieren Salivation, ein erhöhter Trinkwasserverbrauch und leicht retardierte Körpergewichtsentwicklung bis zum 10. Trächtigkeitstag beobachtet. Zudem wurden ein marginaler Anstieg der Inzidenz von Frühresorptionen, leicht verminderte Wurfgröße und Wurfgewichte sowie leicht verminderte durchschnittliche Fetengewichte festgestellt. Bei Dosen von 450 und 150 mg/kg Körpergewicht wurde bei den Muttertieren ebenfalls Salivation sowie leicht erniedrigter Körpergewichtszuwachs bis zum Tag 8 der Trächtigkeit ermittelt, bei 450 mg/kg Körpergewicht zusätzlich ein erhöhter Wasserverbrauch. Auf die Wurfparameter hatten die Dosierungen keinen Effekt. Bei den Feten wurden in keiner Dosisgruppe makroskopisch strukturelle Anomalien beobachtet (HRC, 1991).

In der anschließenden Hauptstudie zur Prüfung der Reproduktionstoxizität von Triisobutylphosphat (Reinheitsgrad ca. 98 %) gemäß OECD-Prüfrichtlinie Nr. 414 erhielten je 25 weibliche Charles-River-Ratten (178 bis 223 g) vom 6. bis 15. Tag p.c. 0 (Kontrollen), 100, 300 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht als wäßrige Zubereitung mit 0,5 % Carboxymethylcellulose-Natrium. Am 20. Gestationstag erfolgte nach Schnittentbindung der Muttertiere die Untersuchung der Feten je etwa zur Hälfte auf Weichteil- und Skelettmißbildungen. 1000 mg/kg Körpergewicht bewirkten marginale Maternaltoxizität mit anfänglicher Retardierung der Körpergewichtsentwicklung, erhöhtem Wasserverbrauch und Salivation nach der Sondierung. Letztere wurde auch bei den Tieren der Dosisgruppen 300 und 100 mg/kg Körpergewicht beobachtet. Bei den Ratten der oberen Dosisgruppe (1000 mg/kg Körpergewicht) bestand eine marginale Erhöhung der Frühresorptionen, doch waren nur wenig Würfe davon betroffen und der Befund insgesamt gegenüber der Kontrolle nicht statistisch signifikant. Triisobutylphosphat hatte keinen Einfluß auf die embryonale und fetale Entwicklung und erzeugte weder signifikante viszerale und skelettale Anomalien noch skelettale Variationen. Ein leichter Anstieg bilateraler Vorderbeinkrümmungen war auf nur zwei Würfe der oberen Dosisgruppe beschränkt und wurde als nicht behandlungsbedingt angesehen (HRC, 1991).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Im Fütterungsversuch über 13 Wochen wurden bei Ratten bis zur höchsten geprüften Dosis von ca. 400 mg/kg Körpergewicht keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung von Triisobutylphosphat festgestellt (siehe Kapitel 7.5; Monsanto, 1990).

Die Prüfung der neurotoxischen Wirkung von Triisobutylphosphat (Reinheitsgrad 99,7 %) erfolgte in Anlehnung an die OECD-Richtlinie Nr. 418 an Gruppen von je 5 erwachsenen Haushühnern (Alter ca. 12 bis 14 Monate). Je eine Gruppe erhielt einmalig 0 (Kontrollen), 500 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht (gelöst in Olivenöl) mittels Schlundsonde und wurde 42 Tage nachbeobachtet, weitere Gruppen einmal 2000 bzw. 5000 mg/kg Körpergewicht und 21 Tage später nochmals die gleichen Dosen und wurden nach dieser zweiten Dosis noch 21 Tage nachbeobachtet. Als Positivkontrolle erhielten 15 Hühner einmal 500 mg Tri-o-kresylphosphat (in Olivenöl)/kg Körpergewicht mittels Schlundsonde und wurden gleichfalls 42 Tage nachbeobachtet. Während bei den Tieren der Positivkontrolle behandlungsbedingte Todesfälle (5 von 15) sowie schwere und schwerste neurotoxische Symptome (7 von 15) und Körpergewichtsabnahme eintraten, konnten bei den mit Triisobutylphosphat behandelten Hühnern selbst nach 2maliger Gabe von 5000 mg/kg Körpergewicht keine auf die Substanzgabe zurückzuführenden Beeinträchtigungen beobachtet werden. Die makroskopische Untersuchung zu Versuchsende war ohne Befund (BASF, 1987). Somit ergaben sich in diesem Versuch keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung von Triisobutylphosphat.

Die Prüfung einer etwaigen neurotoxischen Wirkung von Triisobutylphosphat erfolgte weiterhin durch die Bestimmung der spezifischen Enzyme bei Hühnern (White Leghorn). 10 erwachsene Tiere (ca. 1,6 kg, ca. 17 Monate alt) erhielten oral einmal 5000 mg/kg Körpergewicht des unverdünnten Produktes. Je 5 Hühner blieben unbehandelt oder bekamen als Positivkontrolle einmal 750 mg Tri-o-kresylphosphat/kg Körpergewicht. 24 Stunden nach der Behandlung wurden die Aktivitäten der Plasma-Butyrylcholinesterase, der Acetylcholinesterase und der neurotoxischen Esterase im Gehirn unter-

sucht. Letztere gilt als Marker für die Organophosphat-induzierte verzögerte Neurotoxizität. Triisobutylphosphat hatte die Acetylcholinesterase- und die neurotoxische Esterase-Aktivitäten im Gehirn nicht gesenkt, jedoch die Butyrylcholinesterase-Aktivität im Plasma. Erstere lagen bei 93 bzw. 100 % und letztere bei 2 % der unbehandelten Kontrollen. Nach Gabe von Tri-o-kresylphosphat betrugen die Aktivitäten 79 % (Acetylcholinesterase), 14 % (neurotoxische Esterase) bzw. 11 % (Butyrylcholinesterase). Diese Ergebnisse lassen nach Meinung der Autoren darauf schließen, daß Triisobutylphosphat bei Hühnern keine verzögerte Neurotoxizität bewirkt (Angaben über neurotoxische Symptome fehlen; Laboratory of Neurotoxicology, 1990).

7.11 Sonstige Wirkungen

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

Bei der Herstellung und beim Umgang mit Triisobutylphosphat in zwei Betrieben wurden bisher keine Fälle von Hautsensibilisierung beobachtet. Hinsichtlich akuter Einwirkungen an der Haut und der Schleimhaut wurden von 1989 bis Juni 1997 ein Fall von Augenreizung und zwei Fälle von Hautreizung nach akuter lokaler Einwirkung beim betrieblichen Umgang registriert (BASF, 1998).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Triisobutylphosphat in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2000 mit „Sh“ für hautsensibilisierende Stoffe markiert (DFG, 2000)

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100).

Literatur

BASF AG, Abteilung Toxikologie
unveröffentlichter Bericht (1953)

BASF AG, Abteilung Toxikologie
Orientierende Prüfung auf akute verzögerte neurotoxische Wirkung von Etingal (Tri-isobutylphosphat) am Haushuhn (Gallus gallus gallus L.)
unveröffentlichter Bericht, Projekt Nr. 95W0175/84 (1987)

BASF AG, Abteilung Toxikologie
Report on the study of Etingal (ZST test substance No.: 90/404) in the Ames test (standard plate test and preincubation test with Salmonella typhimurium)
unveröffentlichter Bericht, Project No. 40M0404/904191 (1990)

BASF AG
AIDA-Grunddatensatz Phosphoric acid, tris(2-methylpropyl) ester (1991)

BASF AG
Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG Etingal (1997)

BASF AG, Abteilung Toxikologie
Report on the Buehler test for the sensitizing potential of Etingal in guinea pigs
unveröffentlichter Bericht, Project No. 32H0261/942105 (1995)

BASF AG, Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 04.02.1998

CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG, Roßdorf)
Salmonella typhimurium reverse mutation assay - plate incorporation test, preincubation test - with triisobutylphosphate (Nr. 112)
unveröffentlichter Bericht, CCR Project 139500 (1992)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte-Liste 2000
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)

FMC Corporation, Toxicology Laboratory
Tri-isobutyl phosphate P1684/5 - Skin sensitization study in guinea pigs
unveröffentlichter Bericht, Study No. I95-2048 (1996)

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Triisobutylphosphat - Prüfung der akuten Aerosolinhalationstoxizität an männlichen und weiblichen SPF-Wistar Ratten, 4-Stunden - LC_{50}
unveröffentlichter Bericht Nr. 89.1632 (1989 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Hoechst AG, Pharma Forschung Toxikologie und Pathologie
Triisobutylphosphat - Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften an Pirbright-White-Meerschweinchen im Maximierungstest
unveröffentlichter Bericht Nr. 89.0587 (1989 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

HRC (Huntingdon Research Centre Limited, Huntingdon, UK)
A study of the effect of tri-isobutylphosphate (No. 112, CAS-No.: 126-71-6) on pregnancy of the rat
unveröffentlichter Bericht Nr. BGH 24/18/901761 (1991)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

IG Farben Industrie AG, Gewerbehygienisches Labor, Wuppertal-Elberfeld
Inhalationsversuche mit Wo 522 a, Triisobutylphosphat und Depanol J.
unveröffentlichter Bericht (1939)

Laboratory of Neurotoxicology, Department of Pharmacology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Study on the delayed neurotoxicity of tri-iso-butyl phosphate
Bericht, Study No. DU-89-470 (1990)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS 0528544

Levin, L., Gabriel, K.L.
The vapor toxicity of trimethyl phosphite
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 34, 286 - 291 (1973)

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., 3-262
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Monsanto, Department of Medicine & Health Sciences
Acute toxicity and irritation studies with tri-isobutylphosphate
unveröffentlichter Bericht Nr. BD-88-400 (1989)

Monsanto Agricultural Company, Environmental Health Laboratory
90-day study of triisobutyl phosphate (TIBP) administered in feed to albino rats
Bericht, Project No. ML-89-460 (1990)
NTIS/OTS 0528780

Monsanto Company, Environmental Health Laboratory, St. Louis, USA
Ames/Salmonella mutagenicity assay of MCS 2518
Bericht, EHL Study No. 92016 (1992 a)
NTIS/OTS 0538148

Monsanto Company, Environmental Health Laboratory, St. Louis, USA
Mouse micronucleus study of MCS 2518
Bericht, EHL Study No. 92100 (1992 b)
NTIS/OTS 0538147

RCC (Research & Consulting Company AG)
Primary skin irritation study with Tri-iso-butylphosphat in rabbits (4-hour semi-occlusive application)
unveröffentlichter Bericht, RCC Project 226844 (1990)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie