

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Tributylphosphat

Nr. 170

Ausgabe 11/2000

1 Stoffname

1.1	Gebrauchsname	Tributylphosphat
1.2	IUPAC-Name	Phosphorsäuretri-n-butylester
1.3	CAS-Nr.	126-73-8
1.4	EINECS-Nr.	204-800-2

2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Butylphosphat
Butyl phosphate
Celluphos 4
Disflamoll TB
Kronitex TBP
Phosphoric acid tributyl ester
Phosphoric acid tri-n-butyl ester
TBP
Tributoxyphosphine oxide
Tributyloxyphosphine oxide
Tri-n-butyl phosphate

3 Struktur- und Summenformel

3.1	Strukturformel	$(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_3\text{P=O}$
3.2	Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{P}$

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	266,32
4.2	Schmelzpunkt, °C	< - 80 < - 70
4.3	Siedepunkt, °C	289 (Zersetzung) 292 130 (bei 5 hPa) 150 (bei 1,33 kPa) 177 - 178 (bei 3,6 kPa) 148 - 153 (bei 1,33 kPa)
4.4	Dampfdruck, hPa	0,008 (bei 20 °C) 0,09 (bei 25 °C) 1 (bei 97 °C) 1,33 (bei 100 °C) 10 (bei 144 °C) 9,73 (bei 150 °C) 170 (bei 177 °C) 667 (bei 200 °C)
4.5	Dichte, g/cm ³	0,978 (bei 20 °C) 0,982 (bei 20 °C) 0,97 (bei 25 °C) 0,9727 (bei 25 °C) 0,976 (bei 25 °C) 0,973 - 0,983 (bei 25 °C)
4.6	Löslichkeit in Wasser	1012 mg/l (bei 4 °C) 0,4 g/l (bei 20 °C) 0,422 mg/l (bei 25 °C) 2,85 x 10 ⁻⁴ mg/l (bei 50 °C)
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit üblichen Lösemitteln mischbar mit Ethanol, gut löslich in Benzol und Diethylether
4.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient log P _{ow} 2,5 (experimentell bestimmt) 3,5 (berechnet) 4,0 (experimentell bestimmt) 3,99 - 4,01
4.9	pH-Wert	-

4.10 Umrechnungsfaktor $1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \triangleq 10,87 \text{ mg/m}^3$
 $1 \text{ mg/m}^3 \triangleq 0,09 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}$
(bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Aus n-Butanol und Phosphoroxytrichlorid.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr.

5.3 Verwendung

Entschäumer in der Beton-, Textil- und Papierindustrie, Flammschutzmittel in Hydraulikflüssigkeiten, Extraktionsmittel für die Gewinnung seltener Metalle und bei der Aufarbeitung von Kernbrennstoffen, Weichmacher für Celluloid, Nitrocelluloselacke und Kunststoffe.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Tributylphosphat wird nach oraler Aufnahme vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt der Ratte resorbiert. Maximale Plasmaspiegel sind bei der Ratte bei einmaliger und wiederholter Applikation von 10 mg/kg Körpergewicht nach 90 bis 140 Minuten bzw. von 350 mg/kg Körpergewicht nach 180 bis 400 Minuten erreicht worden. Die dermale Resorption weist deutliche Speziesunterschiede auf. Unter identischen Versuchsbedingungen sind bei der Ratte 40 bzw. 56 %, beim Yucatan-Minischwein dagegen nur maximal 4 % der applizierten Dosen resorbiert worden. Studien zur Resorption über die Atemwege liegen nicht vor. Die Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Applikation hat bei der Ratte 1,3 Stunden betragen. Unabhängig vom Applikationsweg, der Höhe der applizierten Dosis, der Applikationsdauer, der Spezies und dem Geschlecht der Versuchstiere erfolgt die Ausscheidung im Wesentlichen mit dem Urin und zu geringeren Anteilen mit den Fäzes und in Form von CO₂ mit der Atemluft. Als Halbwertszeiten für die Ausschei-

dung mit dem Urin sind für die Ratte nach einmaliger intravenöser, dermal sowie einmaliger und wiederholter oraler Applikation Werte von 16,6 bis 29,9 Stunden ermittelt worden. Eine Akkumulation von Tributylphosphat oder seiner Metaboliten im Organismus findet nicht statt; 7 Tage nach intravenöser, dermal oder wiederholter oraler Applikation sind im Körper der Ratte noch maximal 1,5 % der applizierten Dosen, mit höchsten Dosisanteilen im Muskel-, Haut- und Fettgewebe, analysiert worden. Tributylphosphat wird im Organismus nahezu vollständig metabolisiert; unmetabolisiertes Tributylphosphat stellt weniger als 1 % der mit Urin und Fäzes ausgeschiedenen Mengen dar. In einem ersten Metabolisierungsschritt wird Tributylphosphat besonders in der Position 3 und in geringerem Umfang auch in den Positionen 2 und 4 der Butyl-Ketten oxidiert und anschließend durch eine Glutathion-Konjugation oder hydrolytische Abspaltung der oxidierten Butyl-Reste dealkyliert. Als Hauptmetaboliten sind in Rattenstudien Dibutylhydrogenphosphat, Butyl-(3-hydroxybutyl)-hydrogenphosphat und Butyl-(4-butansäure)-hydrogenphosphat bzw. Dibutylhydrogenphosphat, Butyldihydrogenphosphat und Butyl-bis(3-hydroxybutyl)-phosphat sowie die Mercaptursäure-Derivate der abgespaltenen oxidierten Butyl-Reste, insbesondere 3-Oxobutyl- und 3-Hydroxybutylmercaptursäure, analysiert worden.

Tributylphosphat erweist sich bei akuter oraler und akuter inhalativer Applikation als gesundheitsschädlich (LD₅₀ Ratte oral 1164 bis 3350 mg/kg Körpergewicht; LD₅₀ Maus oral 900 bis 1240 mg/kg Körpergewicht; approximative LC₅₀ Ratte ca. 4242 mg/m³ bei 4-stündiger Exposition gegenüber dem Aerosol). Die akute dermale Toxizität ist mit LD₅₀-Werten von > 3100 mg/kg Körpergewicht für das Kaninchen und zwischen 9700 und 19400 mg/kg Körpergewicht für das Meerschweinchen gering. Eine Herabsetzung des Allgemeinbefindens, Seitenlage, Narkose, Krämpfe, Blut im Bereich der Nasenlöcher, Lippen und Augen sowie Durchfall sind u. a. als Vergiftungssymptome nach akuter oraler Applikation beschrieben worden. Bei inhalativer Applikation treten ab Konzentrationen von ca. 800 mg/m³ zusätzlich deutliche Atemstörungen sowie Reizeffekte an Augen und Nase auf; 511 mg/m³ sind ohne Befund. Als Sektionsbefunde verendeter Tiere sind u. a. viszerale Hämorrhagien, blasse Nieren, Milz und Leber, Läppchenzeichnung der Leber, Nierentubulusdegeneration sowie Rötung von Gastrointestinaltrakt und Lungen, bei inhalativer Applikation auch geblähte und leberartige Lungen beschrieben worden. Die Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende ist überwiegend ohne Befund gewesen.

Tributylphosphat wirkt bei 4-stündiger semiokklusiver Applikation an der Kaninchenhaut leicht reizend. Bei längeren Applikationszeiten und/oder okklusiver Applikation ruft es ausgeprägtere Reizeffekte hervor. Am Auge des Kaninchens wirkt Tributylphosphat leicht reizend.

Im Epikutan-Test am Meerschweinchen ergeben sich keine Hinweise auf ein hautsensibilisierendes Potenzial von Tributylphosphat.

Die wiederholte orale Applikation von Tributylphosphat über ≥ 28 Tage führt sowohl bei der Maus als auch bei der Ratte zu Schäden an der Harnblase, der Leber und den Nieren. Am Harnblasenepithel treten diffuse bis hin zu fokalen, nodulären Hyperplasien auf. Die Leberbefunde sind durch Organgewichtserhöhungen, Anzeichen von Organfunktionsstörungen (erhöhte Leberenzym-, Albumin- und Cholesterinwerte, verlängerte Thromboplastin-Zeit) und zentrilobuläre Hypertrophie charakterisiert. An den Nieren ergeben sich nach subchronischer oraler Applikation ebenfalls Organgewichtserhöhungen, in einer 2-Generationen-Studie an der Ratte auch eine Hyperplasie des Nierenbeckenepithels. Hodenbefunde in Form von degenerativen Veränderungen der Samenkanäle nach subakuter oraler Applikation bei der Ratte konnten in einer über 18 Wochen geführten Folgestudie nicht bestätigt werden. Des Weiteren werden in einigen Studien Organgewichtsveränderungen von Gehirn, Milz und Uterus beschrieben, jeweils ohne histopathologisches Korrelat. Die no observed effect level in richtliniengemäß durchgeführten subchronischen oralen Studien betragen für die weibliche Ratte 1000 mg/kg Futter (81 mg/kg Körpergewicht/Tag), für die männliche Ratte 200 mg/kg Futter (13,8 mg/kg Körpergewicht/Tag) und für Mäuse 500 mg/kg Futter (91 bis 102 (Männchen) bzw. 109 bis 135 (Weibchen) mg/kg Körpergewicht/Tag).

Tributylphosphat wirkt in zahlreichen Testsystemen weder in vivo noch in vitro gentoxisch. Es ist in vitro an *Salmonella typhimurium* im Salmonella/Mikrosomen-Test, an *Escherichia coli* im Spot-Test sowie an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters im HPRT-Test, Chromosomenaberrationstest und Mikronukleustest und in vivo an der Ratte im Chromosomenaberrationstest und an *Drosophila melanogaster* im geschlechtsgebundenen Rezessiv-Letal-Test hinsichtlich gentoxischer Eigenschaften geprüft worden.

Wie bereits geschildert, verursacht Tributylphosphat in subchronischen Studien mit einem no effect level von 200 ppm im Futter für die männlichen und 1000 ppm im Futter für die weiblichen Ratten dosisabhängige Verän-

derungen des Harnblasenepithels (siehe oben). Bei chronischer Applikation über 24 Monate von 700 und 3000 ppm Tributylphosphat im Futter sind bei der männlichen und der weiblichen Sprague-Dawley-Ratte als einzige behandlungsbedingte histopathologische Befunde korrespondierende Veränderungen in Form von dosisabhängigen epithelialen Hyperplasien und Papillomen, in der oberen Dosisgruppe auch Übergangszellkarzinomen und bei einem Männchen einem Plattenepithelkarzinom festgestellt worden. Nach einer mechanistischen Studie an der männlichen Sprague-Dawley-Ratte mit Applikation von 200, 700 bzw. 3000 ppm im Futter über 10 Wochen und einer Nachbeobachtungszeit von 10 Wochen sind die in den beiden oberen Dosisgruppen aufgetretenen hyperplastischen, proliferativen und nekrotischen Veränderungen des Harnblasenepithels voll reversibel. Die Theorie, dass eine Bildung von Steinen bzw. die Ausfällung von mikrokristallinen und/oder amorphen Präzipitaten im Harntrakt die Ursache für die harnblasentoxische Wirkung von Tributylphosphat ist, ist in dieser mechanistischen Studie nicht bestätigt worden. Entsprechende Ablagerungen sind auch mittels Elektronenmikroskopie nicht nachweisbar gewesen. Die Autoren haben daraufhin diskutiert, dass eine organspezifische zytotoxische Wirkung, vermutlich eines oder mehrerer Metaboliten, im kausalen Zusammenhang mit der hyperplastischen und nekrotischen Wirkung von Tributylphosphat am Harnblasenepithel steht, indem eine wiederholte zelluläre Schädigung chronische Reparaturvorgänge induziert und dadurch möglicherweise das normale Epithel in metaplastische und neoplastische Formen transformiert wird. Diese Theorie wird nach Darstellung der Autoren durch das Fehlen einer gentoxischen Wirkung der Verbindung (siehe auch oben), die von ihnen nachgewiesene gesteigerte mitotische Aktivität und die volle Reversibilität der hyperplastischen und proliferativen Veränderungen gestützt. Der no effect level für die Induktion von Harnblasenveränderungen bei der Sprague-Dawley-Ratte beträgt bei chronischer Applikation (24 Monate) 200 ppm Tributylphosphat im Futter, entsprechend ca. 9 bzw. ca. 12 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht und Tag für die weiblichen bzw. männlichen Tiere. Die kanzerogene Wirkung von Tributylphosphat ist parallel zu der oben dargestellten Studie an der Sprague-Dawley-Ratte auch an der CD-1-Maus geprüft worden. In dieser Studie, mit 18-monatiger Applikation von 150, 1000 bzw. 3500 ppm Tributylphosphat im Futter, ist bei den männlichen und den weiblichen Tieren der mittleren und der oberen Dosisgruppe das relative und absolute Lebergewicht und in der oberen Dosisgruppe bei den männlichen Tieren die Zahl benigner hepato-

zellulärer Adenome mit einer Inzidenz von 10/50 (20 %) gegenüber 3/50 (6 %) in der Studienkontrolle erhöht gewesen. Als Inzidenz der historischen Kontrollen dieser, besonders bei der männlichen Maus, sehr häufig auftretenden neoplastischen Veränderung haben die Autoren 2/59 (3 %) bis 10/60 (17 %) angegeben.

Tributylphosphat beeinflusst die Fertilität der Ratte nicht und wirkt bei Kaninchen und Ratten nicht teratogen. In deutlich maternaltoxischen Dosen kommt es bei der Ratte zu fetotoxischen Effekten in Form eines reduzierten Körpergewichtes, rudimentärer Rippen und verzögerter Ossifikation.

Hinweise auf Störungen des Nervensystems aus älteren Studien werden in nach gültigen Richtlinien durchgeführten akuten und subchronischen Studien an der Ratte und in Studien am Huhn nicht bestätigt.

Tributylphosphat penetriert durch die Humanhaut und ruft beim Menschen lokale Reizeffekte an Haut und Schleimhaut hervor. Im Patch-Test bei wiederholter Applikation ergeben sich keine Hinweise auf ein hautsensibilisierendes Potenzial beim Menschen. Eine inhalative Exposition führt beim Menschen zu Reizeffekten an Augen und Atemtrakt; eine Schwellenkonzentration für diese Wirkung wird in der Literatur nicht genannt. Nach Exposition gegenüber 15 mg/m³ sind Übelkeit und Kopfschmerzen beschrieben worden. In in vitro-Untersuchungen an Humanblut ist eine geringe Hemmung der Plasma- sowie Erythrozyten-Cholinesterase beobachtet worden.

7 Einstufungen und Grenzwerte

In den USA werden als Threshold Limit Value (TLV-Wert) 0,2 ppm (entsprechend 2,2 mg/m³) angegeben.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat Tributylphosphat in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2000 in die Kategorie 4 der Krebs erzeugenden Arbeitsstoffe „Stoffe mit Krebs erzeugender Wirkung, bei denen genotoxische Effekte keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes ist kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten.“ eingestuft. Der MAK-Wert ist auf 1 ml/m³ (ppm, entsprechend 11 mg/m³) festgelegt und der Stoff wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert worden. Außerdem hat die MAK-Kommission Tributylphosphat in die Schwanger-

schaftsgruppe C „Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.“ eingeteilt.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

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