

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 11/00

ISSN 0937-4248

(redaktionell überarbeitet 05/06)

# Tributyl- phosphat

Nr. 170

CAS-Nr. 126-73-8



**BG Chemie**

Berufsgenossenschaft der  
chemischen Industrie

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](mailto:praevention@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de](http://www.bgchemie.de)

# Tributylphosphat

Tributyl phosphate

## 1 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 Faeces und in Form von CO<sub>2</sub> mit der Atemluft. Als Halbwertszeiten für die Ausscheidung mit dem Urin sind für die Ratte nach einmaliger intravenöser, dermaler 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, dermaler bzw. einmaliger 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 Faeces 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-hydroxybu-

tyl)-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 (LD<sub>50</sub> Ratte oral 1164 bis 3350 mg/kg Körpergewicht; LD<sub>50</sub> Maus oral 900 bis 1240 mg/kg Körpergewicht; approximative LC<sub>50</sub> Ratte ca. 4242 mg/m<sup>3</sup> bei 4stündiger Exposition gegenüber dem Aerosol). Die akute dermale Toxizität ist mit LD<sub>50</sub>-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/m<sup>3</sup> zusätzlich deutliche Atemstörungen sowie Reizeffekte an Augen und Nase auf; 511 mg/m<sup>3</sup> 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 4stündiger 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 Potential von Tributylphosphat.

Die wiederholte orale Applikation von Tributylphosphat über  $\geq 28$  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 Organge-

wichtserhöhungen, 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 Veränderungen 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 18monatiger 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 hepatozellulärer 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 Potential 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/m<sup>3</sup> sind Übelkeit und Kopfschmerzen beschrieben worden. In in vitro-Untersuchungen an Humanblut ist eine geringe Hemmung der Plasma- sowie Erythrozyten-Cholinesterase beobachtet worden.

Als Threshold Limit Value werden in den USA 2,2 mg/m<sup>3</sup> Luft 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 krebserzeugenden Arbeitsstoffe „Stoffe mit krebserzeugender 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/m<sup>3</sup> (ppm, entsprechend 11 mg/m<sup>3</sup>) festgelegt und der Stoff wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert worden. Außerdem hat die MAK-Kommission Tributylphosphat in die Schwangerschaftsgruppe C „Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.“ eingeteilt.



## Summary and assessment

*Tributyl phosphate is completely absorbed from the gastrointestinal tract of the rat upon oral administration. When rats were treated with single or repeated doses of 10 mg/kg body weight, peak plasma levels were attained after 90 to 140 minutes whereas after 350 mg/kg body weight, peak levels were seen after 180 to 400 minutes. With regard to dermal absorption, there is marked interspecies variability. Under identical experimental conditions, rats absorbed 40 and 56%, respectively, of the administered doses, whereas in the Yucatan Minipig the maximum extent of absorption was 4%. No studies are available on absorption via the respiratory tract. Plasma half-life after intravenous injection into rats was found to be 1.3 hours. Irrespective of the route of administration, dose administered, duration of treatment and the species and sex of the experimental animals used, elimination essentially takes place via the urine and to a lesser extent via the faeces or as CO<sub>2</sub> in the exhaled air. In the rat, values for the half-life of elimination in urine following single intravenous and dermal as well as single and repeated oral administration was determined as being in the range between 16.6 and 29.9 hours. There is no bioaccumulation of tributyl phosphate or its metabolites in the body; 7 days upon intravenous, dermal and single or repeated oral administration, the bodies of rats were found to contain a maximum of 1.5% of the dose administered, the highest dose fractions being detected in the muscle, skin and fat. Tributyl phosphate undergoes almost complete metabolism in the body, with unchanged tributyl phosphate representing less than 1% of the amounts excreted in urine and faeces. In the initial metabolic step, tributyl phosphate undergoes oxidation of the butyl chains at position 3, in particular, and to a lesser extent at positions 2 and 4, with subsequent dealkylation taking place by glutathion conjugation or hydrolytic cleavage of the oxidised butyl residues. The major metabolites identified in rat studies include dibutyl hydrogen phosphate, butyl 3-hydroxybutyl hydrogen phosphate and butyl 4-butanoic acid hydrogen phosphate, and dibutyl hydrogen phosphate, butyl dihydrogen phosphate and butyl bis(3-hydroxybutyl) phosphate as well as the mercapturic acid derivatives of the cleaved-off oxidised butyl residues, particularly 3-oxobutyl and 3-hydroxybutyl mercapturic acid.*

*On acute oral administration and acute inhalation exposure, tributyl phosphate is found to be harmful (LD<sub>50</sub> rat oral 1164 to 3350 mg/kg body*

weight; LD<sub>50</sub> mouse oral 900 to 1240 mg/kg body weight; approximate LC<sub>50</sub> rat, ca. 4242 mg/m<sup>3</sup> after 4-hour exposure to aerosol). Acute dermal toxicity is low, with LD<sub>50</sub> values being > 3100 mg/kg body weight for rabbits and in the range from 9700 to 19400 mg/kg body weight for guinea pigs. Depressed general condition, lying on the side, narcosis, convulsions, blood in the areas around the nostrils, lips and eyes, as well as diarrhoea have, inter alia, been reported as signs of intoxication following acute oral administration. From concentration levels of approx. 800 mg/m<sup>3</sup>, inhalation exposure was additionally observed to cause marked dyspnoea and irritation to the eyes and nose, while there were no findings at 511 mg/m<sup>3</sup>. At necropsy of the deceased animals, findings included visceral haemorrhages, pale kidneys, spleens and livers, markings of the lobules of the liver, degeneration of the renal tubules, reddening of the gastrointestinal tract and the lungs and, following inhalation exposure, distension and liver-like appearance of the lungs. Terminal necropsy of the surviving animals was predominantly without findings.

Tributyl phosphate causes mild irritation to rabbit skin after 4-hour semi-occlusive application. Following prolonged and/or occlusive application, the chemical induces more pronounced irritation. Tributyl phosphate has a mildly irritating effect on the rabbit eye.

An epicutaneous test in the guinea pig gave no indications to suggest a skin-sensitising potential of tributyl phosphate.

Repeated oral administration of tributyl phosphate to mice and rats for  $\geq 28$  days resulted in damage to the urinary bladder, the liver and the kidneys. The epithelia of the urinary bladder were observed to have diffuse to focal, nodular hyperplasia. The liver findings were characterised by increased organ weights, signs of dysfunction (elevated liver enzyme activities, elevated albumin and cholesterol levels, increased thromboplastin time) and centrilobular hypertrophy. As regards the kidneys, subchronic oral administration also resulted in increased organ weight, and in a 2-generation study in rats renal pelvis epithelial hyperplasia was seen in addition. Testicular findings in terms of degenerative changes in the seminiferous tubules following subacute oral administration to rats could not be confirmed in a subsequent 18-week study. Furthermore, some studies report changes in organ weights of the brain, spleen and uterus, none of them having a histopathological correlate. The no observed effect levels which were ascertai-

ned in subchronic oral studies conducted in compliance with the relevant guidelines were 1000 mg/kg feed (81 mg/kg body weight/day) for female rats, 200 mg/kg feed (13.8 mg/kg body weight/day) for male rats and 500 mg/kg feed for mice (91 to 102 and 109 to 135 mg/kg body weight/day for males and females, respectively).

Tributyl phosphate is devoid of genotoxicity in numerous test systems, both in vivo and in vitro. In vitro, the chemical has been tested for genotoxicity on *Salmonella typhimurium* in the Salmonella/microsome assay, on *Escherichia coli* in the spot test and on Chinese hamster ovary cells in the HPRT test, the chromosome aberration test and the micronucleus test, while in-vivo studies have been carried out using the chromosome aberration test in the rat and the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*.

As discussed in the foregoing, tributyl phosphate caused dose-dependent changes in the urinary bladder epithelium in subchronic studies with a no effect level of 200 ppm and 1000 ppm in the feed of male and female rats, respectively (see above). Following chronic administration of tributyl phosphate at levels of 700 and 3000 ppm in the feed of male and female Sprague-Dawley rats for 24 months, the only treatment-related histopathological findings consisted in corresponding changes in the form of dose-dependent epithelial hyperplasia and papillomas, with transitional cell carcinomas additionally occurring in the top dose group and squamous epithelial carcinoma being noted in one male rat. According to a mechanistic study in the male Sprague-Dawley rat, after 10-week treatment with 200, 700 or 3000 ppm administered in the feed and a subsequent 10-week observation period, the hyperplastic, proliferative and necrotic changes noted in the urinary bladder epithelium of rats from the two highest dose groups was fully reversible. The theory according to which the formation of calculi or the precipitation of microcrystalline and/or amorphous material in the urinary tract is the cause of the toxic effect of tributyl phosphate on the urinary bladder was not confirmed by this mechanistic study. No corresponding sediments were detectable even by electron microscopy. The investigators therefore suggested that there is a causal connection between the suspected organ-specific cytotoxicity of one or several metabolites and the hyperplastic and necrotic actions of tributyl phosphate on the urinary bladder epithelium in that repeated cellular damage induces chronic repair processes and in doing so possibly causes the normal epithelium to be transformed into its metaplastic and neoplastic forms. This theory is supported, in the investi-

gators' interpretation, by the chemical's complete lack of genotoxicity (see also above), the increase in mitotic activity as demonstrated by their own results, and the complete reversibility of the hyperplastic and proliferative changes. In chronic administration (24 months), the no effect level for the induction of urinary bladder changes in the Sprague-Dawley rat is 200 ppm tributyl phosphate in feed, equivalent to daily tributyl phosphate doses of approx. 9 and approx. 12 mg/kg body weight in female and male rats, respectively. In addition to the study in the Sprague-Dawley rat, the carcinogenic potential of tributyl phosphate was also investigated in a parallel study in the CD-1 mouse. In this study, which involved 18-month administration of 150, 1000 and 3500 ppm tributyl phosphate in the feed, the males and females of the mid and top dose groups were observed to have increased relative and absolute liver weights. The top-group males also exhibited a greater number of benign hepatocellular adenomas, which occurred at an incidence of 10 out of 50 (20%) as compared with 3 out of 50 (6%) in the study controls. In historical controls, this type of neoplastic change, which is very frequent particularly in the male mouse, had an incidence of 2 out of 59 (3%) to 10 out of 60 (17%), according to the investigators.

Tributyl phosphate does not affect fertility in the rat and is devoid of teratogenicity in rabbits and rats. In doses which cause marked maternal toxicity in rats, foetotoxic effects are seen in the form of reduced body weight, rudimentary ribs and delayed ossification.

Evidence from older studies indicating disturbances of the nervous system are not confirmed by acute and subchronic studies conducted in the rat and the hen in accordance with current relevant guidelines.

Tributyl phosphate penetrates the human skin, causing local irritation to the skin and mucous membranes in humans. From a patch test with repeated exposure there are no indications to suggest a skin-sensitising potential in humans. Inhalation exposure of humans results in eye and respiratory tract irritation, but no threshold concentration is reported in the literature. Following exposure to a concentration level of 15 mg/m<sup>3</sup>, nausea and headache have been reported. In-vitro studies in human blood have demonstrated that there is a slight inhibition of cholinesterase activity in plasma and erythrocytes.

*The threshold limit value in the USA is given as 2.2 mg/m<sup>3</sup> of air. The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area ("MAK-Kommission") has, in the List of MAK and BAT Values 2000, assigned tributyl phosphate to category 4 of carcinogenic working substances, i.e. "substances with carcinogenic potential for which genotoxicity plays no or at most a minor part. No significant contribution to human cancer risk is expected provided the MAK value is observed". The MAK value has been established as 1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) (equivalent to 11 mg/m<sup>3</sup>), and the chemical has been designated with "H" because of the danger of cutaneous absorption. Furthermore, tributyl phosphate has been assigned to pregnancy risk group C, i.e. substances for which "there is no reason to fear a risk of damage to the embryo or foetus when MAK and BAT values are observed".*

## 2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	Tributylphosphat
2.2	IUPAC-Name	Phosphorsäuretri-n-butylester
2.3	CAS-Nr.	126-73-8
2.4	EINECS-Nr.	204-800-2

## 3 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

## 4 Struktur- und Summenformel

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

## 5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	266,32	
5.2	Schmelzpunkt, °C	< - 80	(Budavari et al., 1989; Hawley, 1995)
		< - 70	(EC, 1996)

5.3	Siedepunkt, °C	289 (Zersetzung) (Budavari et al., 1989) 292 (Hawley, 1995) 130 (bei 5 hPa) (EC, 1996) 150 (bei 1,33 kPa) 177 - 178 (bei 3,6 kPa) (IPCS, 1991) 148 - 153 (bei 1,33 kPa) (Svara et al., 1991)
5.4	Dampfdruck, hPa	0,008 (bei 20 °C) 1 (bei 97 °C) 10 (bei 144 °C) (EC, 1996) 170 (bei 177 °C) (ICSC, 1996) 0,09 (bei 25 °C) 1,33 (bei 100 °C) 9,73 (bei 150 °C) 667 (bei 200 °C) (IPCS, 1991)
5.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	0,976 (bei 25 °C) (Budavari et al., 1989) 0,97 (bei 25 °C) (EC, 1996) 0,9727 (bei 25 °C) (Lide und Frederikse, 1996) 0,982 (bei 20 °C) (Sax, 1995) 0,978 (bei 20 °C) 0,973 - 0,983 (bei 25 °C) (IPCS, 1991)
5.6	Löslichkeit in Wasser	0,4 g/l (bei 20 °C) (EC, 1996) 1012 mg/l (bei 4 °C) 0,422 mg/l (bei 25 °C) 2,85 x 10 <sup>-4</sup> mg/l (bei 50 °C) (IPCS, 1991)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	mischbar mit üblichen Lösemitteln (Budavari et al., 1989; Hawley, 1995) mischbar mit Ethanol, gut löslich in Benzol und Diethylether (Lide und Frederikse, 1996)
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient log P <sub>ow</sub> 2,5 (experimentell bestimmt) 3,5 (berechnet) (EC, 1996) 4,0 (experimentell bestimmt) (Saeger et al., 1979) 3,99 - 4,01 (IPCS, 1991)
5.9	pH-Wert	-

5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) $\triangleq$ 10,87 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> $\triangleq$ 0,09 ml/m <sup>3</sup> (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)
------	-------------------	---

## 6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

### 6.1 Herstellung

Aus n-Butanol und Phosphoroxotrichlorid (Budavari et al., 1989).

### 6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

### 6.3 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 (Bayer, 1992; Falbe und Regitz, 1995).

## 7 Experimentelle Befunde

### 7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

#### ***Resorption, Verteilung, Ausscheidung***

Toxikokinetik und Metabolismus von Tributylphosphat wurden an der Sprague-Dawley-Ratte und dem Yucatan-Minischwein gemäß der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) untersucht. Je 4 Ratten und 2 Schweine/Dosis, Geschlecht und Untersuchungsendpunkt erhielten Tributylphosphat in folgenden Dosierungen: einmalig intravenös 5 mg/kg Körpergewicht sowie einmalig okklusiv dermal über 6 Stunden 10 bzw. 350 mg/kg Körpergewicht, ferner nur Ratten einmalig sowie täglich über 8 Tage oral per Schlundsonde 10 bzw. 350 mg/kg Körpergewicht. Es wurden Mischungen aus unmar-



kierem Tributylphosphat (Reinheit 99,7 %) und <sup>14</sup>C-Tributylphosphat (radiochemische Reinheit > 98 %, spezifische Aktivität 112,6 bzw. 206,5 µCi/mg in den Studien an der Ratte bzw. am Minischwein) appliziert, so daß die jeweils verabreichte Radioaktivität in den Teilstudien zur Bestimmung der Resorption, Verteilung und Ausscheidungskinetik bei den Ratten ca. 100 µCi/kg Körpergewicht sowie den Minischweinen ca. 20 bis 30 µCi/kg Körpergewicht und in den Teilstudien zur Metabolisierung, die nur an Ratten durchgeführt wurden, ca. 200 µCi/kg Körpergewicht betrug. In den Versuchen mit wiederholter Applikation wurde nur am letzten Applikationstag <sup>14</sup>C-Tributylphosphat verabreicht. Als Formulierungsmittel bei der intravenösen Applikation wurde eine Mischung aus Emulphor, Ethanol und Wasser (1 : 1 : 8) und bei der oralen Applikation Maiskeimöl verwendet. In den dermalen Studien wurde Tributylphosphat unverdünnt appliziert. Der Konzentrationsverlauf der Radioaktivität im Blut wurde bei den Ratten beginnend 5 Minuten nach der Applikation über insgesamt 96 Stunden verfolgt. Urin und Faeces der Ratten und der Minischweine wurden in Intervallen über insgesamt 7 Tage und die Expirationsluft der Ratten über 3 Tage gesammelt. Am Versuchsende wurde bei den Minischweinen die Restaktivität in Nieren und Harnblase und bei den Ratten im gesamten Körper gemessen. [Tabelle 1 im Anhang](#) zeigt eine vergleichende Zusammenfassung der ermittelten toxikokinetischen Daten. Bei nahezu allen Tieren wurde Blut im Urin festgestellt. Ferner zeigte die Mehrzahl der mit 350 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht behandelten Ratten Hypersalivation und eine Rotfärbung des Urins. Die Ratten resorbierten die oral verabreichte Radioaktivität unabhängig von Höhe und Anzahl der applizierten Dosen vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt. Maximale Plasmaspiegel wurden bei einmaliger und wiederholter oraler Applikation der unteren Dosis 90 bis 140 Minuten und der oberen Dosis 180 bis 400 Minuten nach der Applikation erreicht. Bei dermalen Applikation wurden von den Ratten in der niedrigen Dosisgruppe 40 % bzw. in der hohen Dosisgruppe 56 % der applizierten Radioaktivität mit maximalen Plasmaspiegeln nach 4 Stunden bzw. 30 bis 60 Minuten resorbiert. Als Ursache für die schnellere Resorption in der oberen dermalen Dosisgruppe diskutierten die Autoren eine größere von der Probe benetzte Hautfläche aufgrund unterschiedlicher Probenvolumina (3 µl gegenüber 90 µl). Die Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Applikation betrug 1,3 Stunden. Unabhängig vom Applikationsweg, der Höhe der applizierten Dosis, der Applikationsdauer und dem Geschlecht der Versuchstiere erfolgte die Ausscheidung im wesentlichen mit dem Urin und zu

geringeren Anteilen mit den Faeces und der Atemluft. Der überwiegende Anteil der verabreichten Radioaktivität wurde innerhalb von 48 Stunden nach der Applikation ausgeschieden. Nach oraler oder intravenöser Applikation erschienen innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 7 Tagen ca. 68 bis 86 % der verabreichten Radioaktivität im Urin und ca. 7 bis 19 % in den Faeces. Dabei stellte unmetabolisiertes Tributylphosphat weniger als 1 % der mit Urin und Faeces ausgeschiedenen Radioaktivität dar. Mit der Atemluft wurden innerhalb von 3 Tagen ca. 3,5 bis 8 % der oral oder intravenös applizierten Dosen, im wesentlichen in Form von CO<sub>2</sub>, ausgeschieden. Als Halbwertszeiten für die Ausscheidung mit dem Urin wurden Werte von 24,4 bis 29,9 Stunden für die einmalige intravenöse und die einmalige und wiederholte orale Applikation sowie von 16,6 bis 20 Stunden für die einmalige dermale Applikation errechnet. Nach 7 Tagen betrug die Restaktivität im Körper noch maximal 1,5 % der applizierten Dosen mit höchsten Dosisanteilen im Muskel-, Haut- und Fettgewebe. Bei den Minischweinen war die dermale Resorption sehr gering. Sie betrug in der unteren Dosisgruppe nur 3 bis 4 % und in der oberen Dosisgruppe weniger als 1 % der applizierten Radioaktivität und lag damit deutlich unter den entsprechenden Werten bei der Ratte. Wie auch bei den Ratten erfolgte die Ausscheidung von Tributylphosphat beim Minischwein rasch und überwiegend mit dem Urin. Von der intravenös verabreichten Radioaktivität wurden 81 bzw. 82 % im Urin, im wesentlichen innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Applikation, und 2 bzw. 3 % mit den Faeces ausgeschieden. In Nieren und Harnblase war bei Versuchsende maximal 0,03 % der applizierten Radioaktivität nachweisbar (MRI, 1992 a, b, c).

14 mg <sup>14</sup>C-markiertes Tributylphosphat/kg Körpergewicht (radiochemische Reinheit 98 %, spezifische Aktivität 0,179 mCi/mmol) wurden männlichen Wistar-Ratten, formuliert in Maiskeimöl, einmalig oral oder intraperitoneal appliziert. Die Tiere schieden nach oraler Applikation innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin 50 %, mit der Atemluft 10 % und mit den Faeces 6 % der applizierten Radioaktivität aus; nach 5 Tagen waren insgesamt 82 % ausgeschieden. Nach intraperitonealer Gabe wurden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin 70 %, mit der Atemluft 7 % und mit den Faeces 4 % eliminiert. Innerhalb von 5 Tagen wurden insgesamt 90 % ausgeschieden. Angaben zur Restaktivität in der Karkasse fehlen (Suzuki et al., 1984 a).

Khalturin und Andryushkeeva (1986) applizierten männlichen Wistar-Ratten (vermutlich 3 Tiere/Untersuchungszeitpunkt) einmalig und wiederholt über 4 und 7 Tage oral 25 mg Tributylphosphat (keine Angabe, ob absolut oder pro kg Körpergewicht, keine Angabe zur Reinheit). Blut, Leber, Nieren, Nebennieren, Lungen, Milz, Oberschenkel, Gehirn, Muskeln, Hoden und Magen-Darm-Trakt wurden 0,5, 1 und 3 Stunden sowie 1 und 3 Tage nach der Applikation hinsichtlich Tributylphosphat mit einer Nachweisgrenze von 10 µg/Probe analysiert. Im Gegensatz zu den oben dargestellten Befunden von Suzuki et al. (1984 a) und des MRI (1992 a, b), nach denen Tributylphosphat sehr gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, stellten die Autoren nur eine sehr geringe Resorption fest. Sie konnten 30 Minuten nach der Applikation in allen Geweben Tributylphosphat nachweisen. Die Summe sämtlicher Tributylphosphat-Gehalte der einzelnen Gewebe ausschließlich des Magen-Darm-Traktes betrug 30 Minuten nach der Applikation 5,75 % der applizierten Dosis, nach einer Stunde 4,8 % und nach 3 Stunden 2,47 %. Einen Tag nach der Applikation analysierten sie noch 4,8 % der applizierten Dosis im Magen-Darm-Trakt und 0,3 % in der Leber und nach 3 Tagen konnten sie kein Tributylphosphat mehr nachweisen. Bei der Applikation über 7 Tage war Tributylphosphat eine Stunde nach der letzten Applikation nur im Blut, dem Magen-Darm-Trakt und der Leber nachzuweisen. Anhand der genannten Analysenwerte diskutierten die Autoren eine rasche Elimination und schlossen eine Akkumulation bei wiederholter Applikation aus (Khalturin und Andryushkeeva, 1986).

Für die Penetration von Tributylphosphat durch die Haut von Schweinen wurde ein Wert von 1300 pmol (ca. 0,35 µg)/Minute/cm<sup>2</sup> angegeben, wobei durch Regionen mit Haarfollikel nicht mehr penetrierte als durch Regionen ohne Haarfollikel (keine weiteren Angaben; Tregear, 1961).

Auch bei Meerschweinchen wurde eine Resorption durch die Haut nachgewiesen (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, 1968).

### ***Metabolismus***

Bei männlichen Wistar-Ratten wurden nach intraperitonealer Applikation von 250 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht (Reinheit > 97 %) insgesamt 11 oxidierte und teilweise dealkylierte Metaboliten im 24-Stunden-Urin analysiert. Die Hauptmetaboliten waren Dibutylhydrogenphosphat, Bu-

tyldihydrogenphosphat und Butyl-bis(3-hydroxybutyl)-phosphat (Suzuki et al., 1984 a).

In einem Folgeversuch, ebenfalls an männlichen Wistar-Ratten, wurde nach intraperitonealer Applikation von 1 mmol (ca. 266 mg) Tributylphosphat/kg Körpergewicht der Glutathion-S-Transferase-abhängige Verlauf der Metabolisierung genauer untersucht. In einem ersten Metabolisierungsschritt wurden die Butyl-Reste des Tributylphosphats durch die mischfunktionellen Oxigenasen oxidiert. Im wesentlichen erfolgte eine  $\omega$ -1-Oxidation unter Bildung von Dibutyl-(3-hydroxybutyl)-phosphat und Dibutyl-(3-oxobutyl)-phosphat. Die Abspaltung der oxidierten Butyl-Reste erfolgte in einem anschließenden Metabolisierungsschritt über eine Transalkylierung durch die Glutathion-S-Transferase unter Bildung von Mercaptursäure-Derivaten. Es wurden überwiegend 3-Oxobutyl- und 3-Hydroxybutylmercaptursäure (8,9 bzw. 5,2 % der applizierten Dosis) und Spuren von 2-Oxobutyl-, 2-Hydroxybutyl- und 4-Hydroxybutylmercaptursäure bestimmt. In Leber und Nieren fielen die Glutathion-Gehalte infolge der Mercaptursäure-Derivatbildung innerhalb von 2 Stunden nach der Applikation auf ca. 55 bzw. 75 % der Ausgangswerte ab. Die Autoren schlossen nicht aus, daß die Dealkylierung der primären oxidierten Metaboliten auch über eine  $\alpha$ -Hydroxylierung durch die mischfunktionellen Oxigenasen oder durch Esterasen erfolgen könnte. Butylmercaptursäure, das Folgeprodukt einer Glutathion-Konjugation der unoxidierten Butyl-Reste, wie sie von Jones (1970; siehe unten) beschrieben worden war, konnte nicht nachgewiesen werden (Suzuki et al., 1984 b).

Im Rahmen der bereits oben geschilderten Studien des MRI (1992 a, b) an Sprague-Dawley-Ratten wurden nach oraler, dermalen oder intravenöser Applikation im Urin 18 oxidierte und dealkylierte Metaboliten von Tributylphosphat analysiert. Die Hauptmetaboliten waren Dibutylhydrogenphosphat, Butyl-(3-hydroxybutyl)-hydrogenphosphat und Butyl-(4-butansäure)-hydrogenphosphat. Als weitere Metaboliten wurden noch Dibutyl-(3-hydroxybutyl)-phosphat, Dibutyl-(4-butansäure)-phosphat, Butyl-(3-oxobutyl)-(4-butansäure)-phosphat, Butyl-(4-hydroxybutyl)- und Butyl-(2-hydroxybutyl)-hydrogenphosphat, Butyl-(2-oxobutyl)-hydrogenphosphat, 2-Hydroxybutyl-(3-oxobutyl)-hydrogenphosphat, Butylethansäurehydrogenphosphat, Butyldihydrogenphosphat, 2-, 3- und 4-Hydroxybutyldihydrogenphosphat, 2- und 3-Oxobutyldihydrogenphosphat sowie Phosphorsäure analysiert. In den Faeces wurden 6 Metaboliten analysiert, davon einer, der nicht im Urin er-

schienen ist (keine Angabe zu den Strukturen). Bei deutlichen individuellen Schwankungen in Art und Menge der jeweils gebildeten Metaboliten zeigte sich keine Abhängigkeit der Metabolisierung von Tributylphosphat vom Geschlecht der Versuchstiere, dem Applikationsweg, der Höhe der applizierten Dosis oder der Applikationsdauer. Die Autoren diskutierten, daß die Butyl-Reste des Tributylphosphats unter Bildung von Hydroxy-, Keto- bzw. Säuregruppen zuerst oxidiert und diese oxidierten Butyl-Reste unter Entstehung der korrespondierenden Mono- bzw. Dibutylphosphate anschließend hydrolytisch abgespalten werden. Zu möglichen Glutathion-Derivaten der oxidierten Butyl-Reste, wie sie von Suzuki et al. (1984 a, b; siehe oben) analysiert worden waren, machen die Autoren keine Angaben. Glukuronsäure-Derivate der Metaboliten konnten von den Autoren nicht nachgewiesen werden (MRI, 1992 a).

Für Ratten und Mäuse wurde eine Metabolisierung von Tributylphosphat zu Dibutylhydrogenphosphat und Butylcystein, einem Folgeprodukt einer Butyl-Glutathion-Konjugation, beschrieben (keine weiteren Angaben; Jones, 1970). In späteren, oben dargestellten Arbeiten an der Ratte wurde die Bildung von Dibutylhydrogenphosphat bestätigt, eine Glutathion-Konjugation aber nur von zuvor oxidierten Butyl-Resten nachgewiesen (siehe Suzuki et al., 1984 a, b; MRI, 1992 a).

In vitro wurde Tributylphosphat von Rattenleberhomogenat bei Anwesenheit von NADPH innerhalb von 30 Minuten vollständig zu Dibutyl-(hydroxybutyl)-phosphat metabolisiert. Die Verlängerung der Inkubationszeit führte zur Bildung von Butyl-di(hydroxybutyl)-phosphat und Dibutylhydrogenphosphat aus dem primär entstandenen Dibutyl-(hydroxybutyl)-phosphat. Ohne Zusatz von NADPH wurde nur ein geringer Teil (11 %) des eingesetzten Tributylphosphats oxidiert. Nach Hemmung der mischfunktionellen Oxigenasen durch SKF-525A fand keine Metabolisierung von Tributylphosphat statt (Sasaki et al., 1984).

## 7.2 Akute und subakute Toxizität

### **Akute Toxizität**

Die Ergebnisse der Studien zur akuten Toxizität von Tributylphosphat nach oraler, dermaler, inhalativer und invasiver Applikation sind in [Tabelle 2 im Anhang](#) zusammengestellt.

Tributylphosphat erwies sich bei oraler und inhalativer Applikation als gesundheitsschädlich und bei dermaler Applikation als sehr gering toxisch. Bei oraler Applikation lagen die LD<sub>50</sub>-Werte für die Ratte im Bereich von 1164 bis 3350 mg/kg Körpergewicht und für die Maus im Bereich von 900 bis 1240 mg/kg Körpergewicht (siehe [Tabelle 2](#)). Die akute dermale LD<sub>50</sub> war beim Kaninchen größer als 3100 mg/kg Körpergewicht und lag für das Meerschweinchen bei einem Wert zwischen 9700 und 19400 mg/kg Körpergewicht (Johannsen et al., 1977; Eastman Kodak, 1968). Als approximative LC<sub>50</sub> wurde in einer gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 403 durchgeführten Studie an der Ratte mit Tributylphosphat-Aerosol ein Wert von 4242 mg/m<sup>3</sup> bei 4stündiger Exposition ermittelt (Bayer, 1990). Eine Herabsetzung des Allgemeinbefindens, Seitenlage, Narkose, Krämpfe, Blut im Bereich der Nasenlöcher, Lippen und Augen sowie Durchfall wurden u. a. als Vergiftungssymptome nach akuter oraler Applikation genannt (siehe [Tabelle 2](#)). Nach 4stündiger inhalativer Applikation traten ab einer Konzentration von 801 mg/m<sup>3</sup> zusätzlich deutliche Atemstörungen sowie Reizeffekte an Augen und Nasen auf; 511 mg/m<sup>3</sup> wurden klinisch symptomlos vertragen (Bayer, 1990). Als Sektionsbefunde verendeter Tiere wurden 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 angegeben. Die Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende war überwiegend ohne Befund (Bayer, 1986 a, 1990; Food and Drug Research, 1975 a, c, 1976 a, b; Haskell, 1953; Mellon Institute, 1943; Mitomo et al., 1980).

Als LD<sub>50</sub> bei intraperitonealer Applikation wurden für die Ratte und die Maus Werte von 158 bis 252 mg/kg Körpergewicht angegeben (Izmerov et al., 1982; Kalinina, 1971). In weiteren Studien an der Ratte lag die letale Dosis bei intraperitonealer Applikation im Bereich zwischen 500 und 1000 bzw. 800 und 1600 mg/kg Körpergewicht (Dave und Lidman, 1978;

Eastman Kodak, 1968). Bei intravenöser Applikation wirkten bei der Ratte 100 mg/kg Körpergewicht letal, 80 mg/kg Körpergewicht wurden überlebt (Vandekar, 1957).

### ***Subakute Toxizität***

Je 10 männlichen und je 10 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurden über 14 Tage täglich oral per Schlundsonde 0,14 bzw. 0,42 ml (136 bzw. 407 mg) Tributylphosphat/kg Körpergewicht (Reinheit 98,4 %, 1,3 % Tribut-oxyethylphosphat) appliziert. Behandlungsbedingte klinische Symptome wurden nicht beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung der mit Tributylphosphat behandelten Tiere entsprach derjenigen der mit Wasser behandelten Kontrolltiere. Mit Ausnahme eines signifikant niedrigeren Hämoglobinwertes der weiblichen Tiere der höchsten Dosisgruppe und einer Reduzierung des korpuskularen Hämoglobinwertes der weiblichen Tiere der unteren Dosisgruppe war das rote und das weiße Blutbild der behandelten Tiere dem der Kontrolltiere vergleichbar. Die klinisch-chemische Untersuchung des Plasmas ergab bei den weiblichen Tieren beider Dosisgruppen einen erhöhten Kaliumgehalt sowie in der oberen Dosisgruppe eine Erhöhung der Amylase-Aktivität und des Triglyzeridwertes. Bei den männlichen Tieren waren in der hohen Dosisgruppe die Amylase-Aktivität, der Bilirubinwert im Plasma und die Acetylcholinesterase-Aktivität in den roten Blutkörperchen und dosisunabhängig nur in der unteren Dosisgruppe im Plasma der Harnstoff- und Harnsäuregehalt sowie der Cholesterinwert erhöht. In der hohen Dosisgruppe war bei beiden Geschlechtern das relative und absolute Lebergewicht erhöht und bei den weiblichen Tieren das relative und absolute Milzgewicht reduziert. In der unteren Dosisgruppe war nur das relative Lebergewicht der männlichen Tiere erhöht. Die makroskopische Befundung ließ eine leicht vergrößerte Leber sowie eine leichte Verkleinerung der Milz in der höchsten Dosisgruppe erkennen. Histopathologisch fanden sich in der höchsten Dosisgruppe bei einem von 4 untersuchten Männchen degenerative Veränderungen der Samenkanäle (Aspermie, Riesenzellen, Zellen mit pyknotischem bzw. karyorrhektischem Kern). Weitere histopathologische Befunde ergaben sich nicht (Laham et al., 1984 b). Die untere geprüfte Dosis von 0,14 ml (136 mg) Tributylphosphat/kg Körpergewicht kann als no observed adverse effect level bewertet werden, da in dieser Dosisgruppe außer erhöhten Kaliumwerten im Plasma der weiblichen Tiere

und einem ohne histopathologisches Korrelat erhöhten relativen Lebergewicht der männlichen Tiere keine gegenüber der Kontrolle statistisch signifikanten und dosisabhängigen Befunde erhoben wurden.

Bei der männlichen Wistar-Ratte führte die tägliche orale Schlundsondenapplikation von 140 bzw. 200 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht über 7 Tage zu Durchfall, Erhöhung der relativen Leber- und Nierengewichte, Erhöhung der Blutharnstoffkonzentration und zu Tubulusdegeneration. Die tägliche orale Applikation von 130 bzw. 460 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht über einen Monat verursachte neben einer deutlichen Körpergewichtsretardierung ebenfalls Durchfall und Tubulusdegenerationen und wirkte bei 20 bzw. 40 % der Tiere letal (keine weiteren Angaben; Mitomo et al., 1980).

In einer Dosisfindungsstudie für eine subchronische Studie (siehe Kapitel 7.5; Bio/dynamics, 1991 a) entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) erhielten je 5 männliche und je 5 weibliche CD-1-Mäuse Tributylphosphat (Reinheit 100 %) im Futter in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 100, 1000, 5000 bzw. 20000 mg/kg Futter über 28 Tage täglich verabreicht. Alle Tiere der obersten Dosisgruppe von 20000 mg Tributylphosphat/kg Futter verweigerten weitestgehend die Futteraufnahme und starben innerhalb der ersten 10 Versuchstage oder wurden in moribundem Zustand getötet. Nach 10 Tagen wurde die unterste Dosis von 100 mg/kg Futter auf 10000 mg/kg Futter erhöht. Die Applikation von 1000, 5000 bzw. 10000 mg/kg Futter bewirkte keine erhöhte Mortalität und keine klinischen Symptome. Ab 5000 mg/kg Futter war bei den männlichen und den weiblichen Tieren die Körpergewichtsentwicklung verlangsamt und das relative und absolute Lebergewichte erhöht. Die Futteraufnahme in der 10000 mg/kg-Dosisgruppe war reduziert. Nach Applikation von 10000 mg/kg Futter wurde eine mit der Lebergewichtserhöhung korrelierende pathologische Lebervergrößerung festgestellt. Histopathologische und klinisch-chemische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Der no observed effect level lag bei 1000 mg Tributylphosphat/kg Futter. Bezogen auf den Futterverbrauch betrug die mittlere Tributylphosphat-Aufnahme bei den weiblichen Tieren 23, 226 bis 271, 956 bis 1034 bzw. 2090 bis 2220 und bei den männlichen Tieren 18, 165 bis 194, 765 bis 844 bzw. 2090 bis 2220 mg/kg Körpergewicht/Tag (Bio/dynamics, 1990).



Tributylphosphat wurde in 25prozentiger Olivenöllösung 7mal an jedem 2. Tag Kaninchen per Schlundsonde bzw. subkutan appliziert. 100 und 500 mg/kg Körpergewicht oral bzw. 100 und 200 mg/kg Körpergewicht subkutan appliziert wurden ohne Befund vertragen. Unabhängig vom Applikationsweg verursachten 1000 mg/kg Körpergewicht eine vorübergehende Eiweißausscheidung im Harn (keine weiteren Angaben; Gewerbehygienisches I.G. Labor, 1936).

### **7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit**

Die Daten zur haut- und schleimhautreizenden Wirkung von Tributylphosphat sind in den [Tabellen 3](#) und [4](#) im Anhang zusammengestellt. In einer nach der OECD-Richtlinie Nr. 404 durchgeführten Studie am Kaninchen mit 4stündiger semiokklusiver Applikation wurde Tributylphosphat als leicht reizend an der Haut bewertet (Bayer, 1986 b). Bei Expositionszeiten von 24 Stunden und/oder okklusiver Applikation ergaben sich in weiteren Studien auch ausgeprägtere Reizeffekte an der Haut von Meerschweinchen und Kaninchen und Tributylphosphat wurde als mäßig bis stark reizend bewertet (siehe [Tabelle 3](#)). In Studien zur Schleimhautreizwirkung nach der OECD-Richtlinie Nr. 405 bzw. der Richtlinie 16 CFR 1500.41 führte die Applikation von Tributylphosphat zu reversiblen Reizeffekten an den Konjunktiven, der Iris und der Cornea und Tributylphosphat wurde als leicht reizend am Auge bewertet (Bayer, 1986 b; Food and Drug Research, 1975 e).

### **7.4 Sensibilisierende Wirkung**

Ein gemäß OECD-Richtlinie Nr. 406 an je 10 männlichen und weiblichen Hartley-Meerschweinchen durchgeführter Epikutan-Test erbrachte keine Hinweise auf ein hautsensibilisierendes Potential von Tributylphosphat. Zur Induktion wurde eine 10prozentige Lösung von Tributylphosphat (Reinheit 99,7 %) in Mineralöl (maximale nicht reizende Konzentration) 3mal im wöchentlichen Abstand für jeweils 6 Stunden okklusiv auf die enthaarte Schulterhaut appliziert. Die Auslösebehandlung mit einer ebenfalls 10prozentigen Formulierung, 14 Tage nach der letzten Induktionsbehandlung, führte bei keinem der 20 eingesetzten Meerschweinchen zu positiven Hautreaktionen (FMC, 1990).

Ohne weitere Angaben wurde berichtet, daß Tributylphosphat an der Meerschweinchenhaut nicht sensibilisierend gewirkt hat (keine weiteren Angaben; Haskell, 1953).

Im Gegensatz dazu wurden in einer weiteren älteren und nur unzureichend dokumentierten Prüfung (Tropfmethode) bei 6 von 14 Meerschweinchen Anzeichen einer hautsensibilisierenden Wirkung erhoben (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, 1968).

## **7.5 Subchronische und chronische Toxizität**

### ***Subchronische Applikation***

Entsprechend der EPA-Richtlinie für subchronische orale Toxizitätsstudien wurde je 15 Sprague-Dawley-Ratten/Dosis und Geschlecht Tributylphosphat (Reinheit > 99 %) über 13 Wochen in folgenden Konzentrationen täglich mit dem Futter verabreicht: 0 (Kontrollen), 8, 40, 200, 1000 bzw. 5000 mg/kg Futter. Die mittlere tägliche Tributylphosphat-Aufnahme betrug bei den Weibchen 0,6, 3,4, 16,1, 81 bzw. 423 mg/kg Körpergewicht und bei den Männchen 0,55, 2,8, 13,8, 68 bzw. 360 mg/kg Körpergewicht. Die Mortalität war in keiner Dosisgruppe erhöht. In der höchsten Dosisgruppe ergaben sich bei beiden Geschlechtern Körpergewichtsretardierung bei signifikant vermindertem Futterverbrauch, erhöhtes relatives und absolutes Lebergewicht ohne histopathologisches Korrelat und erhöhte  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase-Aktivität. Nur bei den Weibchen waren Alaninaminotransferase-Aktivität sowie Cholesterin und nur bei den Männchen die partielle Thromboplastin-Zeit verlängert sowie Calcium und Albumin erhöht. Am Harnblasenepithel wurde histopathologisch bei beiden Geschlechtern eine Hyperplasie festgestellt. Nach Applikation von 1000 mg Tributylphosphat/kg Futter ergaben sich bei den Männchen eine erhöhte Thrombozytenzahl, erhöhtes relatives und absolutes Lebergewicht ohne histopathologisches Korrelat sowie histopathologisch eine Hyperplasie des Harnblasenepithels. Der no observed effect level lag für die Weibchen bei 1000 und für die Männchen bei 200 mg Tributylphosphat/kg Futter, entsprechend 81 bzw. 13,8 mg/kg Körpergewicht/Tag (Cascieri et al., 1985; FMC, 1985). Anmerkung: Die Publikation der Studie in Form eines Abstracts (Cascieri et al., 1985) und der Originalstudienbericht (FMC, 1985) enthalten zum Teil ge-

ringfügig abweichende Angaben zu den erhobenen Befunden. Die Darstellung hier folgt den Angaben des Originalstudienberichtes (FMC, 1985).

Je 11 männliche JCL-Wistar-Ratten erhielten über 10 Wochen Futter mit 0 (Kontrollen), 0,5 bzw. 1 % Tributylphosphat (ca. 333 bzw. 667 mg/kg Körpergewicht/Tag). Das verwendete Tributylphosphat hatte eine Reinheit von > 97 %. Dosisabhängig kam es zu Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch, Reduzierung des absoluten Gehirn- und Nierengewichtes und Erhöhung des relativen Gehirn-, Nieren- und Lebergewichtes, Verlängerung der Blutkoagulationszeiten sowie im Serum zu einer Reduzierung des Glukosegehaltes und der Aktivitäten der Aspartat- und der Alaninaminotransferase sowie einer Erhöhung des Harnstoffstickstoffgehaltes. In der oberen Dosisgruppe waren zusätzlich im Serum die Protein- und die Cholesterinwerte erhöht. In beiden Dosisgruppen war die Cholinesterase-Aktivität im Gehirn gegenüber der Kontrolle erhöht, während sie in der Leber und im Serum unverändert war. In vitro wurde in Gehirn- und Leberhomogenaten sowie im Serum nach Inkubation mit Tributylphosphat ( $10^{-2}$  bis  $10^{-7}$   $\mu\text{M}$ ) keine Veränderung der Cholinesterase-Aktivität festgestellt (Oishi et al., 1980).

In einer Folgestudie erhielten 8 männliche JCL-Wistar-Ratten über 9 Wochen Tributylphosphat (keine Angabe zur Reinheit) im Futter in Konzentrationen von 0 (Kontrollen) bzw. 0,5 % (ca. 333 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die mit Tributylphosphat behandelten Tiere wiesen gegenüber der Kontrollgruppe aus 18 Tieren ein um 11 % niedrigeres Körpergewicht auf. Absolutes und relatives Lebergewicht sowie relatives Nieren- und Hodengewicht waren signifikant erhöht, das relative Milzgewicht signifikant vermindert. Im Serum wurde ein signifikant erhöhter Harnstoffstickstoffgehalt gemessen. Die Bestimmung der Cholinesterase-Aktivitäten in Gehirn, Leber und Serum und die übrigen klinisch-chemischen und hämatologischen Parameter sowie die histopathologische Untersuchung von Leber, Nieren und Milz ließen keine substanzbedingten Veränderungen erkennen (Oishi et al., 1982).

Auch an der Maus wurde eine subchronische Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) durchgeführt. Je 15 männliche und je 15 weibliche CD-1-Mäuse erhielten Tributylphosphat (Reinheit 99,7 %) im Futter in Konzentrationen von 500, 2000 bzw. 8000 mg/kg Futter über 90 Tage täglich verabreicht. Bezogen auf den Futterverbrauch betrug die mittlere

Tributylphosphat-Aufnahme bei den Männchen 91 bis 102, 355 bis 418 bzw. 1248 bis 1580 und bei den Weibchen 109 bis 135, 429 bis 527 bzw. 1514 bis 2020 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Kontrolltiere erhielten die Standarddiät. Mit Ausnahme eines reduzierten Faecesvolumens bei reduzierter Futteraufnahme in der oberen Dosisgruppe wurden keine klinischen Symptome festgestellt. Die Körpergewichtsentwicklung der weiblichen und der männlichen Tiere der oberen Dosisgruppe und der männlichen Tiere der mittleren Dosisgruppe war retardiert. Nach Applikation von 2000 und 8000 mg/kg Futter kam es zu einer dosisabhängigen Erhöhung des relativen und absoluten Lebergewichtes und einer zentrilobulären Hypertrophie. Histopathologisch wurde des weiteren in diesen beiden Dosisgruppen eine dosisabhängige Hyperplasie des Harnblasenepithels festgestellt. Nur in der oberen Dosisgruppe waren im Serum Albumin, Calcium sowie Alaninaminotransferase-Aktivität bei beiden Geschlechtern und die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei den männlichen Tieren statistisch signifikant erhöht sowie Hämatokrit und Erythrozyten bei den weiblichen Tieren leicht reduziert. In der unteren Dosisgruppe von 500 mg Tributylphosphat/kg Futter (entsprechend 91 bis 102 (Männchen) bzw. 109 bis 135 (Weibchen) mg/kg Körpergewicht) traten keine behandlungsbedingten Effekte auf (Bio/dynamics, 1991 a; Auletta et al., 1997).

Tributylphosphat wurde im Futter in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 0,05, 0,2 bzw. 1 % über 3 Monate DDY-Mäusen bzw. Wistar-Ratten verabreicht (ca. 33, 133 bzw. 667 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Ratte und 71, 286 bzw. 1429 mg/kg Körpergewicht/Tag für die Maus). Die Behandlung bewirkte dosisabhängig Durchfall, Körpergewichtsretardierung, Erhöhung der Leber-, Nieren- und Hodengewichte und Reduzierung der Uterusgewichte. Die im Blut gemessenen Werte waren, mit Ausnahme von erhöhten Harnstoffwerten in der oberen Dosisgruppe, unverändert (keine weiteren Angaben; Mitomo et al., 1980).

### ***Chronische Applikation***

Über 18 Wochen erhielten je 12 männliche und je 12 weibliche Sprague-Dawley-Ratten täglich an 5 Tagen/Woche oral per Schlundsonde 200 bzw. 300 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht (Reinheit 98,4 %, 1,3 % Tributoxyethylphosphat). Ab der 7. Versuchswoche wurde die Dosis von 300 auf 350 mg erhöht. Durchführung und Untersuchungsumfang entsprachen wei-

testgehend der OECD-Richtlinie Nr. 408. Klinische Symptome traten während des Versuches nicht auf. Ab der dritten Versuchswoche zeigten die männlichen Tiere der oberen Dosisgruppe im Vergleich zu den mit Wasser behandelten Kontrolltieren eine Körpergewichtsretardierung (ca. 10 %), die bis Versuchsende bestand. Das rote und weiße Blutbild zeigte keine statistisch signifikanten Abweichungen. Klinisch-chemisch war bei den Weibchen der hohen Dosisgruppe eine sehr geringe Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität in den roten Blutkörperchen nachweisbar. Ohne histopathologisches Korrelat waren das absolute und relative Lebergewicht, das absolute Milzgewicht und das relative Nierengewicht der weiblichen Tiere sowie das relative Nierengewicht der männlichen Tiere der hohen Dosis erhöht. Histopathologisch ließen alle befundeten Tiere der beiden Dosisgruppen (jeweils 6 Tiere/Dosis und Geschlecht) eine diffuse Hyperplasie des Harnblasenepithels erkennen, begleitet von subepithelialen Hyperplasien. Vorwiegend bei den männlichen Tieren waren zusätzlich fokale noduläre Hyperplasien des Epithels zu beobachten. Bei je einem männlichen Tier/Dosisgruppe wurden geringgradige mononukleäre Infiltrationen und bei 2 männlichen Tieren der unteren Dosisgruppe leichte submucosale Ödeme gesehen. Das weitere histologische Erscheinungsbild entsprach dem der Kontrolle. Es wurden auch keine degenerativen Veränderungen der Samenkanäle, wie sie von den Autoren in einer Vorstudie nach Applikation von ca. 400 mg/kg Körpergewicht/Tag über 14 Tage beschrieben worden waren (Laham et al., 1984 b; siehe Kapitel 7.2), festgestellt (Laham et al., 1984 a, 1985).

Nur sehr ungenügend dokumentiert sind chronische Inhalationsversuche, die Kalinina (1971) durchgeführt hat. Über 4 Monate, 5 Tage/Woche, 5 Stunden/Tag wurden die Versuchstiere gegenüber Tributylphosphat-Konzentrationen von 4,8 (Kaninchen), 5,1 (Ratten) bzw. 13,6 mg/m<sup>3</sup> (keine Angabe zur geprüften Spezies, vermutlich Mäuse, Ratten und/oder Kaninchen) exponiert. In der oberen Dosisgruppe wurde nach 3 Monaten eine Reduzierung der Cholinesterase-Aktivität um 33 % und Veränderungen physiologischer und biochemischer Leberparameter festgestellt. Am Ende der Nachbeobachtungszeit lag die Cholinesterase-Aktivität wieder im Normalbereich. Die Exposition gegenüber 4,8 bzw. 5,1 mg/m<sup>3</sup> hatte keinen Effekt auf die Cholinesterase-Aktivität. Bei vermutlich Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen führte eine wiederholte dermale Applikation zu Effekten auf das zentrale Nervensystem (stark erhöhte Erregbarkeit), die Leber

(Verringerung des Albumin-Gehaltes, Inhibierung des Bromsulfothaleins im Blut, Organgewichtserhöhung) und die Nieren (Erhöhung des Reststickstoffes im Blut, Blut im Urin; keine weiteren Angaben; Kalinina, 1971). Da die Durchführung bzw. die Darstellung der Versuche erhebliche Mängel aufweist (u. a. keine Angaben zu Kontrollgruppen, Anzahl und Art der eingesetzten Versuchstiere, analytischer Überwachung der applizierten Dosen) sind die Studien zur Beurteilung einer systemischen Wirkung von Tributylphosphat bei wiederholter Applikation nicht geeignet.

In weiteren, ebenfalls nur ungenügend dokumentierten Untersuchungen wurden bei Kaninchen bzw. Ratten, die 0,2 oder 0,5 bzw. 5,0 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht in einer Langzeitstudie erhielten, Lebernekrosen festgestellt (keine weiteren Angaben; Zyabbarova und Teplyakova, 1968). Pupysheva und Peresedov (1970) berichteten von erhöhtem Lebergewicht und Lebernekrosen sowie erhöhtem Nierengewicht und Tubulisdystrophie nach wiederholter Applikation von Tributylphosphat (keine weiteren Angaben).

## **7.6 Genotoxizität**

### **7.6.1 In vitro**

Die in vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität von Tributylphosphat sind in der [Tabelle 5](#) im Anhang zusammengefaßt. In keinem Testsystem ergaben sich relevante Hinweise auf ein genotoxisches Potential von Tributylphosphat.

### ***Genmutagene Wirkung***

Die genmutagene Wirkung von Tributylphosphat wurde in zahlreichen Salmonella/Mikrosomen-Testen an einer Vielzahl von Salmonella typhimurium-Stämmen, durchgeführt als Standard-Platten-Inkorporationstest oder Präinkubationstest, im Spot-Test an diversen Escherichia coli-Stämmen und im HPRT-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-K1-BH4-Zellen) untersucht. Weder im Spot-Test an Escherichia coli, der nur ohne metabolische Aktivierung durchgeführt wurde, noch im HPRT-Test, durchgeführt mit und ohne metabolische Aktivierung, wirkte Tributylphosphat mutagen. Auch die Salmonella/Mikrosomen-Teste, die mit und ohne metabolische Aktivierung an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97,

TA 98, TA 100, TA 102, TA 1537 und nur ohne metabolische Aktivierung an den Stämmen TA 1530, TA 1531, TA 1532, TA 1534, LT-2, his C117, his G46 und his D3052 durchgeführt wurden, ergaben keinen Hinweis auf eine genmutagene Wirkung von Tributylphosphat (siehe [Tabelle 5, Anhang](#)). Lediglich für die Stämme TA 1535 und TA 1538 wurde von Gafieva und Chudin (1986) ohne metabolische Aktivierung eine deutliche und mit metabolischer Aktivierung eine schwache Erhöhung der Revertanzahlen berichtet. Prüfungen anderer Autoren am Stamm TA 1535 (Bayer, 1985; Zeiger et al., 1992) bzw. an den Stämmen TA 1535 und TA 1538 (Microbiological Associates, 1977) ergaben dagegen sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung eindeutig negative Befunde hinsichtlich einer genmutagenen Wirkung von Tributylphosphat.

### ***Chromosomenschädigende Wirkung***

Tributylphosphat wirkte weder mit noch ohne metabolische Aktivierung im in vitro-Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-K1) klastogen (siehe auch [Tabelle 5](#); Batt et al., 1992; Microbiological Associates, 1990 b). Auch im in vitro-Mikronukleustest, der nur ohne metabolische Aktivierung ebenfalls an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters durchgeführt wurde, zeigte Tributylphosphat keine chromosomenschädigende Wirkung (siehe [Tabelle 5](#); Brooks et al., 1996).

#### **7.6.2 In vivo**

Im Zytogenetiktest an der Ratte, durchgeführt entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989), ergaben sich ebenfalls keine Hinweise auf eine gentoxische Wirkung von Tributylphosphat. Je 15 männlichen bzw. weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurden einmalig 0 (Kontrollen), 300, 600 bzw. 1200 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht (Reinheit  $\geq$  99 %) oral per Schlundsonde appliziert. Bei den Untersuchungen des Knochenmarks 12, 24 bzw. 36 Stunden nach der Applikation war die Chromosomenaberrationsrate nicht erhöht. Es wurde bis zur maximalen tolerierbaren Dosis geprüft; nach Applikation von 1200 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht war die Mortalität erhöht (Microbiological Associates, 1991; Batt et al., 1992).

Tributylphosphat (keine Angabe zur Reinheit) wurde auch an männlichen Drosophila-Fliegen hinsichtlich einer mutagenen Wirkung untersucht. Die

Tiere erhielten Tributylphosphat mit dem Futter in Konzentrationen, die nicht insektizid wirkten, verabreicht. Anschließend wurden sie mit unbehandelten weiblichen Tieren verpaart und bis zu 10 männliche Nachkommen je Generation (F<sub>1</sub> bis F<sub>4</sub>) bezüglich Infertilität bzw. rezessiv bedingter Letalität untersucht. Die männlichen Tiere ließen keine derartigen Effekte nach oraler Aufnahme von Tributylphosphat erkennen. Somit ergaben sich auch in diesem Testsystem keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Tributylphosphat (Hanna und Dyer, 1975).

## 7.7 Kanzerogenität

In einer Kanzerogenitätsstudie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) erhielten je 50 Sprague-Dawley-CD-Ratten/Dosis und Geschlecht Tributylphosphat (Reinheit 99,7 %) im Futter in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 200, 700 bzw. 3000 ppm täglich über 24 Monate verabreicht. Bezogen auf die mittlere Futtermittelaufnahme entsprachen diese Dosierungen von 0 (Kontrollen),  $8,9 \pm 2,8$ ,  $32,5 \pm 9,6$  bzw.  $143,3 \pm 39,3$  mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht/Tag für die männlichen Ratten und von 0 (Kontrollen),  $11,6 \pm 2,6$ ,  $42,0 \pm 8,5$  bzw.  $181,5 \pm 32,9$  mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht/Tag für die weiblichen Ratten. Der Untersuchungsumfang umfaßte in allen Dosisgruppen klinische Symptome, Überlebensraten, Körpergewichtsentwicklung, Organengewichte sowie makroskopisches und histopathologisches Bild. Ferner wurden hämatologische Untersuchungen in der Kontrollgruppe und der obersten Dosisgruppe nach 12 und 18 Monaten sowie bei Versuchsende und Urinanalysen an jeweils 10 männlichen und 10 weiblichen Tieren aller Versuchsgruppen nach 3 Wochen sowie 3, 6, 12 und 18 Versuchsmonaten durchgeführt. Die Mortalität war durch die Behandlung mit Tributylphosphat nicht erhöht. In der oberen Dosisgruppe bei den männlichen und den weiblichen Tieren und in der mittleren Dosisgruppe bei den weiblichen Tieren war die Körpergewichtsentwicklung retardiert. Die terminalen Körpergewichte der männlichen bzw. weiblichen Tiere lagen in der oberen Dosisgruppe 19 bzw. 20 % und die der weiblichen Tiere der mittleren Dosisgruppe 12 % unter denen der Kontrolle. Eine Beeinträchtigung der Futtermittelaufnahme wurde in allen Dosisgruppen nur in den ersten 2 Versuchswochen festgestellt. Als einziges behandlungsbedingtes klinisches Symptom wurde bei den männlichen Tieren der oberen Dosisgruppe eine Rotfärbung des Urins beschrieben. Die hämatologischen Untersu-



chungen und Urinanalysen waren zu allen Untersuchungszeitpunkten ohne Befund. Die makroskopischen und die histologischen Befunde ergaben bei den männlichen und den weiblichen Tieren der mittleren und der oberen Dosisgruppe dosisabhängige Veränderungen der Harnblase in Form von epithelialen Hyperplasien und Papillomen, in der oberen Dosisgruppe auch von Übergangszellkarzinomen und bei einem Männchen einem Plattenepithelkarzinom (siehe Tabelle 6). Diese Veränderungen schienen nicht mit dem Vorhandensein von Calciumphosphat-Harnblasensteinen zu korrelieren. Weitere behandlungsbedingte pathologische und/oder histopathologische Veränderungen wurden nicht festgestellt. Der no observed effect level betrug 200 ppm im Futter entsprechend ca. 9 bzw. ca. 12 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht und Tag für die weiblichen bzw. männlichen Tiere (Pharmaco LSR, 1994 a; Weiner et al., 1997; Auletta et al., 1998).

**Tabelle 6. Mortalität und Harnblasenveränderungen bei der Sprague-Dawley-Ratte nach oraler Applikation von Tributylphosphat im Futter über 24 Monate (nach Pharmaco LSR, 1994 a; Auletta et al., 1998)**

		Kontrolle	200 ppm im Futter	700 ppm im Futter	3000 ppm im Futter
Anzahl der überlebenden Tiere*	♂	13/48	13/49	19/49	11/50
	♀	17/50	13/49	14/50	21/50
befundete Tiere	♂	50	50	49	49
	♀	50	50	49	50
Harnblasenhyperplasien	♂	3	3	12	17
	♀	1	1	5	29
neoplastische Veränderungen der Harnblase	♂	0	0	2	30
	♀	0	0	1	13
davon					
- Papillome	♂	0	0	2	23
	♀	0	0	1	11
- Plattenepithelkarzinome	♂	0	0	0	1
	♀	0	0	0	0
- Übergangszellkarzinome	♂	0	0	0	6
	♀	0	0	0	2
Harnblasensteine	♂	1	1	1	3
	♀	1	0	1	1
* Gesamtzahlen ohne akzidentell verendete oder in moribundem Zustand getötete Tiere. Für die historischen Kontrollen des Labors wurden für den Zeitraum von 1986 bis 1992 Überlebensraten für die männlichen Tiere von 15 bis 49 % und die weiblichen Tiere von 32 bis 56 % angegeben.					

In der oben geschilderten Studie an der Sprague-Dawley-Ratte (Pharmaco LSR, 1994 a; Weiner et al., 1997; Auletta et al., 1998) wurden nach chronischer Applikation von Tributylphosphat im Futter neoplastische Veränderungen des Harnblasenepithels festgestellt. Zur Abklärung, ob diese Harnblasenveränderungen ein sekundärer Effekt einer hyperplastischen Wirkung der Verbindung sind - ausgelöst, wie auch bei einigen weiteren Chemikalien, durch die Bildung von Steinen, Mikrokristallen und/oder amorphen Präzipitaten im Harntrakt -, wurde eine mechanistische Zusatzstudie an der männlichen Sprague-Dawley-Ratte durchgeführt. In dieser Studie wurde je 10 bzw. 20 Tieren Futter mit 200, 700 und 3000 ppm Tributylphosphat (Reinheit 99,97 %) sowie zur Abklärung des Einflusses einer Erniedrigung des pH-Wertes des Urins mit 3000 ppm Tributylphosphat plus 12300 ppm Ammoniumchlorid (Reinheit 100 %) über 10 Wochen verabreicht (ca. 15, 53 bzw. 230 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht und Tag) und die mit 3000 ppm behandelten Dosisgruppen und die Kontrollgruppen 10 Wochen nachbeobachtet. Die Kontrollgruppen erhielten das Standardfutter bzw. Futter mit 12300 ppm Ammoniumchlorid. Am Ende der Applikationszeit und der Nachbeobachtungszeit wurden im Urin pH-Wert, Osmolalität, Kreatinin, Gesamtprotein, Calcium, Phosphor und Magnesium gemessen, der Urin elektronenmikroskopisch auf amorphe und kristalline Anteile untersucht, die Harnblasen licht- und elektronenmikroskopisch hinsichtlich histopathologischer und proliferativer Veränderungen befundet sowie die mitotische Aktivität („Labeling Index“) des Epithels nach vorheriger Gabe von Bromdesoxyuridin bestimmt. Die mit Tributylphosphat behandelten Tiere waren frei von klinischen Symptomen. In den mit 3000 ppm behandelten Dosisgruppen war die Körpergewichtsentwicklung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe retardiert. Mit Ausnahme einer leicht niedrigeren Osmolalität und leicht niedrigeren Kreatininwerten bei den mit 3000 ppm behandelten Tieren und der bei den mit Ammoniumchlorid behandelten Gruppen angestrebten pH-Wert-Erniedrigung sowie der damit verbundenen Erhöhung der Calciumwerte waren die Urinalysen unauffällig. Insbesondere konnten keine behandlungsbedingte Bildung von Harnsteinen und auch keine amorphen oder kristallinen Harnbestandteile nachgewiesen werden. Das relative und absolute Harnblasengewicht der mit 3000 ppm behandelten Tiere war signifikant erhöht. In der mit 700 ppm und den mit 3000 ppm behandelten Dosisgruppen wurden dosisabhängig eine einfache Hyperplasie (Erhöhung der Zahl der Zellschichten des Urothels von normal 3 auf 4 und mehr), noduläre und papilläre Hyperplasie (endophyti-

sche oder exophytische Proliferation mit fibrovaskulärem Kern) mit prominenter vaskulärer Dilatation der Submucosa, fokale epitheliale Nekrosen mit Ulzerationen, akuten Entzündungen und extensiven Hämorrhagien und vereinzelt Foci einer squamösen Metaplasie festgestellt. Anhand der licht- und elektronenmikroskopischen Befunde stellten die Autoren fest, daß es sich bei den urothelialen Proliferationen um Folgeerscheinungen der Regeneration fokaler Nekrosen handelte. In der nur mit Ammoniumchlorid behandelten Gruppe wurden keine entsprechenden Befunde und in der mit Tributylphosphat und Ammoniumchlorid behandelten Gruppe gegenüber der nur mit Tributylphosphat behandelten Gruppe leicht abgeschwächte Befunde erhoben. Der „Labeling Index“ war dosisabhängig ab 700 ppm und signifikant in den 3000 ppm-Dosisgruppen erhöht. In der 200 ppm-Dosisgruppe wurden keinerlei pathologische oder histopathologische Veränderungen der Harnblase beobachtet. Am Ende der 10wöchigen Nachbeobachtungszeit waren die Befunde voll reversibel bzw. wurden nur noch submucöse Fibrosen als Befunde einer Gewebereparatur bzw. -heilung von Erosionen und Ulzerationen festgestellt. Die „Labeling Indices“ entsprachen wieder den Kontrollwerten. Nieren und Magen, die ebenfalls makroskopisch und histopathologisch beurteilt worden waren, waren zu allen Untersuchungszeitpunkten ohne Befund. Abschließend stellten die Autoren fest, daß ihre Annahme, daß eine Bildung von Harnblasensteinen bzw. die Ausfällung von amorphen oder kristallinen Präzipitaten im Harntrakt die Ursache für die harnblasentoxische Wirkung von Tributylphosphat ist, in dieser mechanistischen Studie nicht bestätigt wurde. Entsprechende behandlungsbedingte Ablagerungen konnten nicht nachgewiesen werden. Die Autoren diskutierten ferner, daß wahrscheinlich 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 ihrer Darstellung durch das Fehlen einer gentoxischen Wirkung der Verbindung (siehe auch Kapitel 7.6), der von ihnen nachgewiesenen gesteigerten mitotischen Aktivität und der vollen Reversibilität der hyperplastischen und proliferativen Veränderungen gestützt (Bayer, 1996; Arnold et al., 1997 a, b).

Die kanzerogene Wirkung von Tributylphosphat wurde auch an der CD-1-Maus geprüft. Versuchsaufbau und Befundumfang entsprachen der oben dargestellten Studie an der Ratte (Pharmaco LSR, 1994 a; Weiner et al., 1997; Auletta et al., 1998) mit Ausnahme, daß keine Urinalysen vorgenommen, hämatologische Untersuchungen nach 12 und 18 Monaten in allen Dosisgruppen durchgeführt und die Mäuse nur über 18 Monate mit 0 (Kontrollen), 150, 1000 bzw. 3500 ppm Tributylphosphat im Futter behandelt wurden. Bezogen auf die mittlere Futterraufnahme nahmen die männlichen Tiere 18 bis 32, 128 bis 215 bzw. 402 bis 773 und die weiblichen Tiere 22 bis 42, 146 bis 263 bzw. 506 bis 918 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht/Tag auf. In der oberen Dosisgruppe wiesen die Tiere gegenüber der Kontrolle zu Studienbeginn eine kurzzeitige Körpergewichtsabnahme und eine anschließende Körpergewichtsretardierung auf; die terminalen Körpergewichte der Tiere dieser Dosisgruppe lagen bei den Männchen 7 % und bei den Weibchen 4 % unter denen der Kontrolle. Eine Beeinflussung der Futterraufnahme wurde mit der Ausnahme, daß die Futterraufnahme der männlichen Tiere der oberen Dosisgruppe wiederholt kurzzeitig über den Werten der Kontrolle lag, nicht festgestellt. Die Überlebensraten waren gegenüber der Kontrolle bei den männlichen Tieren der oberen Dosisgruppe statistisch nicht signifikant leicht reduziert und bei den Weibchen dieser Dosisgruppe leicht erhöht. Behandlungsbedingte klinische Symptome oder Veränderungen hämatologischer Parameter wurden nicht festgestellt. Dosisabhängig war bei den männlichen und den weiblichen Tieren der mittleren und der oberen Dosisgruppe das relative und absolute Lebergewicht erhöht. Als einziger statistisch signifikanter behandlungsbedingter Befund der makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen wurde eine erhöhte Inzidenz proliferativer benigner Leberveränderungen in Form von Adenomen bei den männlichen Tieren der oberen Dosisgruppe festgestellt (Inzidenzen: Kontrolle 3/50 (6 %), untere Dosisgruppe 6/50 (12 %), mittlere Dosisgruppe 7/50 (14 %), obere Dosisgruppe 10/50 (20 %)). Als Inzidenz der historischen Kontrollen wurden für diese besonders bei der männlichen Maus sehr häufig auftretenden neoplastischen Veränderungen 2/59 (3 %) bis 10/60 (17 %) angegeben. Als no effect level wurden von den Autoren bezogen auf die Lebergewichtserhöhungen 150 ppm im Futter für beide Geschlechter (18 bis 32 bzw. 22 bis 42 mg/kg Körpergewicht/Tag) und bezogen auf die proliferativen Leberveränderungen 3500 ppm (506 bis 918 mg/kg Körpergewicht/Tag) für die weiblichen und 1000 ppm (402 bis

773 mg/kg Körpergewicht/Tag) für die männlichen Tiere abgeleitet (Pharmacology LSR, 1994 b; Kotkoskie et al., 1997; Auletta et al., 1998).

## **7.8 Reproduktionstoxizität**

Die reproduktionstoxische Wirkung von Tributylphosphat wurde u. a. entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) in einer 2-Generationen-Fütterungsstudie an der Ratte und in Teratogenitätsstudien an zwei Spezies, Kaninchen und Ratte, geprüft. Tributylphosphat beeinflusste weder die Fertilität noch wirkte es teratogen. Ausschließlich im maternaltoxischen Dosisbereich wurden bei den Feten reduziertes Körpergewicht, rudimentäre Rippen, verzögerte Ossifikation und eine, jedoch nicht statistisch signifikante, Erhöhung der Resorptionsrate festgestellt.

### ***2-Generationen-Studie***

In einer 2-Generationen-Fütterungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) wurden keine nachteiligen Effekte auf Paarungsverhalten, Fruchtbarkeit und Entwicklung der Jungtiere nach Applikation von Tributylphosphat festgestellt. Beginnend im Alter von 8 Wochen wurde den jeweils 30 männlichen und 30 weiblichen Tieren der F<sub>0</sub>- und F<sub>1</sub>-Generation Tributylphosphat (Reinheit 99,7 %) im Futter in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 200, 700 bzw. 3000 mg/kg Futter (entsprechend einer täglichen Aufnahme von ca. 10 bis 31, 36 bis 107 bzw. 160 bis 502 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Im Alter von 18 Wochen wurden die Tiere verpaart, die Männchen anschließend getötet und makroskopisch sowie histopathologisch befundet. Die Weibchen wurden bis zum Ende der Laktationszeit mit Tributylphosphat behandelt. Die Mortalität war unverändert; klinische Symptome traten nicht auf. Bei Applikation von 700 bzw. 3000 mg Tributylphosphat/kg Futter kam es in der F<sub>0</sub>- und der F<sub>1</sub>-Generation zu Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch, zu Hyperplasie des Harnblasenepithels und nur bei den Weibchen zu zentrilobulärer Hypertrophie der Leber. Bei den Männchen wurde nach Applikation von 3000 mg/kg Futter zusätzlich eine Hyperplasie des Nierenbeckenepithels festgestellt. In der 200 mg/kg-Dosisgruppe wurden eine kurzzeitige Beeinträchtigung der Futteraufnahme und Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere und bei einigen Tieren beider Geschlechter auch

eine Hyperplasie des Harnblasenepithels festgestellt. Effekte auf die Nachkommen waren auf ein reduziertes Körpergewicht der F<sub>1</sub>-Generation nach Applikation von 3000 und der F<sub>2</sub>-Generation nach Applikation von 200 (nur am 14. Tag postnatal), 700 und 3000 mg Tributylphosphat/kg Futter beschränkt. Die Gewichtsreduzierung der Jungtiere wurde von den Autoren als Folge der maternaltoxischen Veränderungen gewertet. In keiner Dosisgruppe ergaben sich Effekte auf das Paarungsverhalten, die Fruchtbarkeit und die Entwicklung der Jungtiere. Die makroskopische und histopathologische Untersuchung der Fortpflanzungsorgane war ohne Befund (Gerhart et al., 1993; Research Triangle Institute, 1992; Tyl et al., 1997).

Die Dosierungen der oben geschilderten Studie wurden anhand einer Vorstudie, durchgeführt an jeweils 10 Tieren/Dosis und Geschlecht und Applikation von 0 (Kontrollen), 100, 300, 1500 bzw. 5000 mg Tributylphosphat/kg Futter von 2 Wochen vor der Verpaarung bis zum 21. bzw. 35. Tag post partum, festgelegt. Bei den Elterntieren kam es in der 5000 mg/kg-Dosisgruppe zu einer deutlichen Körpergewichtsbeeinträchtigung, einer Hyperplasie des Harnblasenepithels und einer Hyperämie. Bei den F<sub>1</sub>-Tieren waren die Mortalität in der 5000 mg/kg-Dosisgruppe erhöht und die Fetengewichte in der 1500 mg/kg-Dosisgruppe reduziert. In der 1500 mg/kg-Dosisgruppe (nur Weibchen) und der 5000 mg/kg-Dosisgruppe wurde bei den am 21. Tag post partum befundeten F<sub>1</sub>-Tieren eine dosisabhängige Hyperplasie des Harnblasenepithels festgestellt. Die männlichen Tiere wiesen keinerlei Hodenveränderungen auf (SOCMA, 1991; Tyl et al., 1997).

### ***Teratogenitätsstudien***

Tributylphosphat, 99,7prozentig und in Maiskeimöl gelöst, wurde entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) in einer Dosisfindungsstudie je 5 Kaninchen (weiße Neuseeländer) in Dosierungen von 0 (Kontrollen), 50, 250, 412, 775, 1137 bzw. 1500 mg/kg Körpergewicht täglich an den Gestationstagen 6 bis 18 oral per Schlundsonde appliziert. Klinische Symptome, Futtermittelverbrauch und Körpergewichtsentwicklung wurden regelmäßig registriert. Die überlebenden Tiere wurden am 30. Tag der Gravidität getötet und entbunden. Ab der Dosis von 775 mg/kg Körpergewicht und Tag verweigerten alle Tiere weitestgehend die Futteraufnahme und starben sämtlich mit deutlich reduziertem Körpergewicht innerhalb des Versuchszeitraums. In den Dosisgruppen 250 und 412 mg/kg Körpergewicht starb je ein

Kaninchen, ebenfalls mit deutlich reduziertem Körpergewicht nach weitestgehender Futterverweigerung. Nach Applikation von 50, 250 bzw. 412 mg/kg Körpergewicht waren Körpergewichtsentwicklung und Futterverbrauch gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant verändert; die Tiere zeigten keine behandlungsbedingten klinischen Symptome. Dosisabhängige embryotoxische oder fetotoxische Effekte oder äußerlich sichtbare teratogene Veränderungen traten nicht auf (Bio/dynamics, 1991 b).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden im Hauptversuch je 18 Kaninchen unter den gleichen Versuchsbedingungen mit Dosierungen von 0 (Kontrollen), 50, 150 bzw. 400 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht/Tag behandelt. Maternaltoxische Effekte traten nur in der oberen Dosisgruppe von 400 mg/kg Körpergewicht auf; bei leicht, jedoch nicht statistisch signifikant verminderter Futteraufnahme war die Körpergewichtsentwicklung der Tiere verlangsamt und die Mortalität leicht erhöht. In dieser maternaltoxischen Dosisgruppe wurden eine nicht statistisch signifikante Erhöhung der Resorptionsrate, jedoch keine fetotoxischen oder teratogenen Veränderungen festgestellt. In den Dosisgruppen 50 und 150 mg/kg Körpergewicht kam es weder zu maternaltoxischen noch zu embryotoxischen, fetotoxischen oder teratogenen Effekten (Bio/dynamics, 1991 c; Schroeder et al., 1991).

Von der selben Arbeitsgruppe wurde entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) die teratogene und embryotoxische Wirkung von Tributylphosphat (Reinheit 99,7 bzw. 100 %) auch an der Ratte untersucht. Für diese Studie wurde ebenfalls eine Dosisfindungsstudie durchgeführt, in der je 5, 6 bzw. 11 trächtige CD-Ratten täglich an den Trächtigkeitstagen 6 bis 15 per Schlundsonde 0 (Kontrollen), 80, 435, 600, 790, 1145 bzw. 1500 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht in Maiskeimöl erhielten. Die überlebenden Tiere wurden am 20. Gestationstag getötet und entbunden. Ab 435 mg/kg Körpergewicht kam es zu dosisabhängigen maternaltoxischen Effekten. In der Dosisgruppe von 790 mg/kg Körpergewicht starben 5/11 Muttertieren. Die Applikation von 1145 bzw. 1500 mg/kg Körpergewicht war für sämtliche Muttertiere letal. Dosisabhängig und statistisch signifikant kam es zu Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch, einer Erhöhung des relativen Lebergewichtes, Speichelfluß, Tränenfluß sowie gelb verfärbtem und feuchtem Fell. In der für die Muttertiere deutlich toxischen Dosisgruppe von 790 mg/kg Körpergewicht war bei einem Muttertier die Zahl der Resorptionen erhöht und das Fetengewicht reduziert. Weitere

embryotoxische, fetotoxische oder äußerlich sichtbare teratogene Effekte wurden nicht festgestellt (Bio/dynamics, 1991 d).

Je 24 CD-Ratten erhielten im Hauptversuch unter den gleichen Versuchsbedingungen 0 (Kontrollen), 188, 375 bzw. 750 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde appliziert. Tributylphosphat wirkte in allen Dosisgruppen maternaltoxisch. Das Vergiftungsbild entsprach dem der oben beschriebenen Dosisfindungsstudie. In der höchsten Dosisgruppe von 750 mg/kg Körpergewicht starben 7/24 Tieren. Das Fetengewicht war in dieser Dosisgruppe stark reduziert. Die Ossifikation der Feten war nach Applikation von 188 und 375 mg/kg Körpergewicht leicht und nach Applikation von 750 mg/kg Körpergewicht stark verzögert. Embryotoxische oder teratogene Effekte wurden nicht festgestellt (Bio/dynamics, 1991 e; Schroeder et al., 1991).

Da in der oben geschilderten Teratogenitätsstudie an der CD-Ratte (Bio/dynamics, 1991 e; Schroeder et al., 1991) in allen Dosisgruppen maternaltoxische Effekte aufgetreten waren, wurde von einer japanischen Arbeitsgruppe eine weitere Teratogenitätsstudie an der Wistar-Ratte mit Erfassung des nicht maternaltoxischen Dosisbereiches durchgeführt. Auch in dieser Studie ergaben sich keine signifikanten Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Tributylphosphat. Zur Dosisfindung wurden 0 (Kontrollen), 100, 200, 400 bzw. 800 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht (keine Angabe zur Reinheit), formuliert in Olivenöl, je 5 Ratten an den Gestationstagen 7 bis 17 per Magensonde appliziert. Die Tiere wurden täglich hinsichtlich klinischer Symptome, Körpergewichtsentwicklung sowie Futterverbrauch befundet. Schnittentbindung und Sektion der überlebenden Tiere erfolgten am 20. Gestationstag. Bei den Tieren der oberen Dosisgruppe von 800 mg/kg Körpergewicht wurde eine deutliche Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch, Piloarrektion, im Abdominalbereich mit Urin verschmiertes Fell und Salivation beobachtet. Die Tiere dieser Dosisgruppe starben sämtlich am 12. oder 13. Gestationstag. Eine Retardierung der Körpergewichtsentwicklung bei reduziertem Futterverbrauch trat auch in der 200 und der 400 mg/kg-Dosisgruppe und kurzzeitige Piloarrektion und Salivation auch in der 400 mg/kg-Dosisgruppe auf. In der unteren Dosisgruppe von 100 mg/kg Körpergewicht zeigten sich keine maternaltoxischen Effekte. Uterusgewicht, die Anzahl der Resorptionen sowie der toten und der lebenden Feten entsprachen in allen Dosisgruppen der Kontrolle. Lediglich in der Dosisgruppe von 200 mg/kg Körpergewicht war



das Gewicht der weiblichen Feten erhöht. Ein Fötus der 400 mg/kg-Dosisgruppe wies ein generalisiertes Ödem, Deformationen der Vorder- und Hinterbeine, Fehlen des Unterkiefers und Unterentwicklung des Oberkiefers, Omphalozele und geöffnete Augenlider auf. Dieser Befund war statistisch nicht signifikant und konnte im Hauptversuch auch nicht reproduziert werden. Im Hauptversuch wurden unter gleichen Versuchsbedingungen je 20 trächtige Weibchen mit 0 (Kontrollen), 62,5, 125, 250 bzw. 500 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht/Tag behandelt. In den beiden oberen Dosisgruppen war dosisabhängig die Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere bei reduzierter Futteraufnahme retardiert. Eine Körpergewichtsretardierung ohne Beeinträchtigung der Futteraufnahme wurde nach der graphischen Befunddarstellung auch in der 125 mg/kg-Dosisgruppe festgestellt; nach der tabellarischen Befunddarstellung entsprachen das terminale Körpergewicht und die korrigierte Körpergewichtszunahme (Körpergewichtszunahme während der Gestationszeit abzüglich des Uterusgewichtes) aber denen der Kontrollgruppe. Bei den Muttertieren der oberen Dosisgruppe waren das absolute Lebergewicht erhöht und das absolute Milzgewicht reduziert. Klinische Symptome (Salivation, Piloarrektion und urinverschmieretes Fell) wurden bis auf eine kurzzeitige Salivation bei einem Weibchen der 250 mg/kg-Dosisgruppe nur in der obersten Dosisgruppe festgestellt. Die Ermittlung der Zahlen der Corpora lutea, Implantationen, Resorptionen, toten sowie lebenden Feten, der Geschlechtsverteilung und des Körpergewichtes der lebenden Feten sowie die Befundung hinsichtlich externer, viszeraler und skelettaler Mißbildungen ergaben keinen Hinweis auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung von Tributylphosphat. Fetotoxische Effekte in Form einer erhöhten Anzahl rudimentärer Rippen der Lumbalregion wurden nur in der deutlich maternaltoxischen oberen Dosisgruppe von 500 mg/kg Körpergewicht/Tag festgestellt. Von den Autoren wurden 62,5 mg/kg Körpergewicht als no observed adverse effect level für maternaltoxische Effekte und 250 mg/kg Körpergewicht als no observed adverse effect level für fetotoxische Effekte abgeleitet (Noda et al., 1994).

### **Sonstiges**

Wie im Kapitel 7.2 beschrieben, waren nach 14tägiger Behandlung mit 0,42 ml Tributylphosphat/kg Körpergewicht bei 1/4 männlichen Ratten Degenerationen der Hodenkanäle zu beobachten (Laham et al., 1984 b). Die-

ser Befund wurde in einer anschließenden 18-Wochen-Studie der selben Arbeitsgruppe jedoch nicht bestätigt (Laham et al., 1984 a, 1985).

In den Dottersack von 10 befruchteten Leghorn-Hühnereiern wurden am 4. Bebrütungstag je 5 mg Tributylphosphat appliziert. Zwischen dem 18. und 21. Bebrütungstag wurden die Embryonen bzw. geschlüpften Küken hinsichtlich Mißbildungen (Schnabel- und Beinanomalien), Gewicht, Körper- und Beinlänge, Befiederung und Schlupfrate befundet. Die Behandlung ließ eine geringfügige fetotoxische Wirkung in Form einer reduzierten Schlupfrate (20 % gegenüber 95 % in der mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrolle) und einer Retardierung der Körpergewichtsentwicklung sowie Körper- und Beinlänge erkennen. Mißbildungen wurden nicht festgestellt (Roger et al., 1969). Eine Übertragung dieser Befunde auf Säugersysteme ist jedoch kaum möglich, da die bei Säugern vorhandenen Resorptionsschranken und Entgiftungsmechanismen unberücksichtigt bleiben. Weiterhin ist dieses Versuchssystem überhöht empfindlich und es kann nicht zwischen teratogenen und embryoletalen Wirkungen unterschieden werden (Skofitsch, 1988; Neubert et al., 1992; Neubert, 1993; Heinrich-Hirsch, 1992).

## **7.9 Wirkungen auf das Immunsystem**

Keine Information vorhanden.

## **7.10 Neurotoxizität**

Die neurotoxische Wirkung von Tributylphosphat wurde entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) in einer akuten Studie an der Ratte überprüft. Je 12 Sprague-Dawley-Ratten/Dosis und Geschlecht wurden 0 (Kontrollen), 100, 325 bzw. 1000 mg in Maiskeimöl formuliertes Tributylphosphat/kg Körpergewicht (Reinheit > 99 %) einmalig per Schlundsonde appliziert. Klinische Symptome und neurotoxische Veränderungen wurden 1, 6 und 24 Stunden sowie 7 und 14 Tage nach der Applikation erfaßt. In der oberen Dosisgruppe starb ein Weibchen, die Körpergewichtsentwicklung war verzögert. Die Tiere wiesen im Schnauzen- und Abdominalbereich Verfärbungen auf. In den „functional observational battery“-Prüfungen wurden eine intensive Urinfärbung, Salivation und verminderte Griffstärke der Vorderpfoten, nicht aber der Hinterpfoten festgestellt. Die motorische Akti-

vität war reduziert. Nach Applikation von 325 mg/kg Körpergewicht kam es ebenfalls zu Verfärbungen im Schnauzen- und Abdominalbereich. Bei den „functional observational battery“-Prüfungen wurden außer einer intensiven Urinfärbung keine Abweichungen gegenüber der Kontrolle festgestellt. 100 mg/kg Körpergewicht wurden ohne signifikante toxikologische Veränderungen vertragen. Die „functional observational battery“-Prüfungen waren ohne Befund. 7 Tage nach der Applikation waren sämtliche Tiere symptomfrei. Pathologische Veränderungen ergaben sich bei der Sektion nicht. Die festgestellten Veränderungen wurden von den Autoren als Zeichen einer akuten unspezifischen toxischen Wirkung von Tributylphosphat und nicht als Hinweis auf ein neurotoxisches Potential der Verbindung gewertet (Bio-Research, 1990 a; Healy et al., 1992, 1995).

Zur Erfassung des zeitlichen Höhepunktes der Wirkungen von Tributylphosphat auf die motorische Aktivität wurde eine Vorstudie an je 4 männlichen bzw. weiblichen Sprague-Dawley-Ratten/Dosis mit Applikation von 1000 bzw. 2000 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Hinsichtlich ihrer motorischen Aktivität wurden die Tiere im „figure 8 maze“ 23 Stunden nachbeobachtet. Die Tiere der oberen Dosis starben innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation oder wurden im moribunden Zustand getötet. Die Symptome nach Applikation von 1000 mg/kg Körpergewicht entsprachen weitestgehend denen der oben geschilderten Hauptstudie. Ein Weibchen dieser Dosisgruppe starb 2 Tage nach der Applikation. Die motorische Aktivität war 7 bis 20 Stunden nach der Applikation mit einem Maximum nach 11 Stunden reduziert (Bio-Research, 1990 b; Healy et al., 1995).

Auch in einer subchronischen Studie an der Ratte wurden neuromorphologische Veränderungen und der Einfluß von Tributylphosphat auf das Verhalten untersucht. Die entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989) durchgeführte Studie erbrachte ebenfalls keine Hinweise auf neurotoxische Wirkungen von Tributylphosphat. Je 12 männliche und 12 weibliche Sprague-Dawley-Ratten/Dosis erhielten über 13 Wochen täglich per Schlundsonde 32,5, 100 bzw. 325 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht (Reinheit > 99 %). Die Kontrollgruppe wurde mit dem Formulierungsmittel Maiskeimöl behandelt. Dosisabhängig kam es ab der mittleren Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht zu erhöhter Mortalität, Salivation, Fellverfärbungen im Schnauzen- und Urogenitalbereich und zu Haarausfall. In der oberen Dosisgruppe trat zusätzlich Körpergewichtsretardierung bei reduzierter Futteraufnahme auf. Pathologische Veränderungen wurden bei der Sektion nicht

festgestellt. Die Dosis von 32,5 mg/kg Körpergewicht wurde schädigungslos vertragen. In allen Dosisgruppen waren die motorische Aktivität, die Prüfungen nach der „functional observational battery“, die Messungen der Pfotengriffstärke und der Spreizung der Hinterextremitäten sowie die umfassenden neuropathologischen Untersuchungen des zentralen und peripheren Nervensystems ohne Befund (Bio-Research, 1991; Healy et al., 1992, 1995).

Je 10 männliche und 10 weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten über 14 Tage täglich oral per Schlundsonde 0,28 bzw. 0,42 ml (274 bzw. 411 mg) Tributylphosphat/kg Körpergewicht (Reinheit 98,4 %, 1,3 % Tributyoxyethylphosphat). Den Kontrolltieren wurden per Schlundsonde 0,42 ml Wasser/kg Körpergewicht verabreicht. Die Tiere wurden täglich hinsichtlich klinischer Symptome befundet und das Körpergewicht wurde wöchentlich erfaßt. Elektrophysiologisch wurden 24 Stunden nach der letzten Applikation am kaudalen Nerv von 4 Tieren/Dosis Leitungsgeschwindigkeit sowie absolute und relative Refraktärperiode gemessen. 2 Wochen nach der letzten Behandlung wurden beide Ischiasnerven der Kontrolltiere sowie der Tiere der hohen Dosis (0,42 ml) nach Perfusion entnommen und nach entsprechender Fixierung und Einbettung transversale und longitudinale Schnitte für lichtmikroskopische bzw. elektronenmikroskopische Untersuchungen angefertigt. Die 14tägige Behandlung wurde klinisch symptomlos vertragen. Nach 7 Tagen wiesen alle Tiere und nach 14 Tagen nur noch die Weibchen der unteren Dosisgruppe eine Körpergewichtsretardierung gegenüber der Kontrolle auf. Die elektrophysiologischen Messungen ergaben eine signifikant verringerte Leitungsgeschwindigkeit bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe. Die absolute Refraktärperiode war bei allen behandelten weiblichen und bei den männlichen Tieren der niedrigen Dosisgruppe signifikant erhöht, die relative Refraktärperiode war in der niedrigen Dosis bei beiden Geschlechtern erhöht. Die lichtmikroskopische Untersuchung ließ keine Veränderung am Ischiasnerv erkennen, während die elektronenmikroskopische Untersuchung eine Rückbildung der Schwannschen Zellfortsätze an nicht myelinisierten Nervenfasern ergab. Diese Befunde wurden von den Autoren als Ansatz einer ersten substanzbedingten Wirkung zur Diskussion gestellt. Als Ergebnis der Untersuchung wurde aufgrund der fehlenden neurologischen Symptome und der nicht eindeutigen Befunde bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung Tributylphosphat als nicht axonal schädigend dargestellt (Laham et al., 1983).

Kalinina (1971) berichtete nach oraler bzw. intraperitonealer Applikation letaler Dosen bei Ratten und Kaninchen von einer Reduzierung der Cholinesterase-Aktivität im Serum, den Erythrozyten und der Leber um bis zu 35 % (keine weiteren Angaben; Kalinina, 1971).

Männliche Swiss-Albino-Mäuse (Gewicht 14 bis 17 g) erhielten einmalig intraperitoneal 850 bis 1000 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht (in Maiskeimöl formuliert). Die Behandlung rief bei den Tieren eine atonische Lähmung und Atemstillstand hervor. Die mittlere Knockdown-Zeit (Zeitraum nach der Applikation bis zum Festliegen der Tiere) betrug 11,9 ( $\pm$  0,8) Minuten. Versuche mit verschiedenen Nikotinsäure- und Pyridinderivaten hinsichtlich einer antagonistischen Wirkung führten zu der Vermutung, daß die Wirkung von Tributylphosphat in einer Blockade der Impulsübertragung an den neuromuskulären Verbindungen besteht (Chambers und Casida, 1967).

Die einmalige orale, intraperitoneale oder intramuskuläre Applikation von 0,1 bzw. 0,2 ml technischem oder aufgereinigtem Tributylphosphat führte unabhängig vom Reinheitsgrad der applizierten Testsubstanz bei Sprague-Dawley-Ratten (jeweils ein Tier/Dosis und Applikationsart) zu Blässe, Atembeschwerden und Speichelfluß. Nach intramuskulärer und intraperitonealer Applikation kam es zu Lähmungserscheinungen, nach intraperitonealer Applikation verfielen die Tiere zusätzlich in ein Koma und 0,2 ml intraperitoneal appliziert wirkten letal. Die okklusive dermale Applikation von 20 Tropfen Tributylphosphat über 5 Tage auf die enthaarte Bauchhaut wurde mit Ausnahme lokaler Reizerscheinungen an der Applikationsstelle symptomlos vertragen. Die Autoren bewerteten Tributylphosphat als sehr schwachen Cholinesterase-Inhibitor (Sabine und Hayes, 1952).

In älteren akuten Studien wurde Tributylphosphat als Cholinesterase-Inhibitor mit geringer Aktivität beschrieben (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, 1968).

Die intraperitoneale Applikation von 0,062 bis 1,0 mmol (ca. 17 bis 266 mg) Tributylphosphat/kg Körpergewicht führte bei weiblichen Wistar-Ratten zu keiner dosisabhängigen Inhibierung der Cholinesterase-Aktivität im Serum. Die Aktivität der  $\beta$ -Glukuronidase im Serum war dosisabhängig erhöht (Suzuki et al., 1977).

Die am Huhn bezüglich einer neurotoxischen Wirkung erhobenen Befunde ergeben in der Mehrzahl keinen Hinweis auf eine neurotoxische Wirkung von Tributylphosphat:

Bei Hennen, die einmalig oral 1000 mg Tributylphosphat/kg Körpergewicht erhalten hatten, wurden 24 Stunden nach der Applikation weder eine Inhibierung der Aktivität des als „neurotoxic esterase“ bezeichneten Enzyms im Gehirn noch klinische Symptome, die auf eine Inhibierung der Cholinesterase-Aktivität deuten würden, festgestellt (keine weiteren Angaben; Cascieri, 1982; FMC, 1977).

Auch bei Hennen (weiße Leghorn), die per Schlundsonde an 2 Tagen je 1840 mg Tributylphosphat (keine Angabe zur Reinheit)/kg Körpergewicht (LD<sub>50</sub>: 1800 mg/kg Körpergewicht) erhalten hatten, ergaben sich keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung. Die Tiere wurden 42 Tage nachbeobachtet und Gehirn, Ischiasnerv sowie Rückenmark nach entsprechender Anfärbung am Ende der Nachbeobachtungszeit histopathologisch beurteilt. Bei keiner der 9 eingesetzten Hennen wurden Symptome einer neurotoxischen Wirkung oder histopathologische Veränderungen der entnommenen Nervengewebe festgestellt (Johannsen et al., 1977).

Im Gegensatz dazu wurde Tributylphosphat in einer Übersichtsarbeit als neurotoxisch beim Huhn nach oraler Applikation von 100 mg/kg Körpergewicht beschrieben (keine weiteren Angaben; Abou-Donia, 1981). In einer späteren Arbeit der selben Arbeitsgruppe mit zweimaliger Applikation der oralen LD<sub>50</sub> (1500 mg/kg Körpergewicht, Reinheit 98,37 %, Applikationsintervall 21 Tage) wurden jedoch wiederum keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung von Tributylphosphat beim Huhn festgestellt. Von den insgesamt 20 Hennen starben 4 Tiere nach der ersten und 2 weitere nach der zweiten Applikation. Es wurden weder klinische Symptome einer neurotoxischen Wirkung noch am Ende der Nachbeobachtungszeit, 21 Tage nach der letzten Applikation, behandlungsbedingte histopathologische Veränderungen der peripheren Nerven, des Rückenmarks oder der Medulla oblongata festgestellt. Nach einmaliger Applikation von 1500 mg/kg Körpergewicht waren im Gehirn die Aktivitäten der Acetylcholinesterase und eines als „neurotoxic esterase“ bezeichneten Enzyms nicht inhibiert. Im Plasma war die Cholinesterase-Aktivität deutlich erhöht (Carrington et al., 1989, 1996).

Auch bei zweimaliger dermaler Applikation von jeweils 1500 mg Tributylphosphat im Abstand von 21 Tagen und anschließender Nachbeobachtung von 21 Tagen zeigten sich bei den 10 eingesetzten Hühnern keine Zeichen einer neurotoxischen Wirkung von Tributylphosphat (keine weiteren Angaben; Monsanto, 1986).

### **7.11 Sonstige Wirkungen**

Tributylphosphat wurde an HeLa-Zellen im MIT-24-System (Metabolic-Inhibition Test mit mikroskopischer Untersuchung 24 Stunden nach Inkubation) hinsichtlich einer zytotoxischen Wirkung geprüft. Die Substanz wurde im Medium auf Mikrotiterplatten mit HeLa-Zellen ( $5 \times 10^4$  Zellen/ml) versetzt, mit Flüssigparaffin verschlossen und 7 Tage lang bei 37 °C inkubiert. 24 Stunden nach Beginn der Inkubation wurden die Zellen mikroskopisch auf ihre Lebensfähigkeit untersucht. Nach 7 Tagen wurde mit Hilfe der Phenolrot-Probe die Inhibitionsrate ( $IC_{50}$ ) bestimmt. Für Tributylphosphat ergab sich nach 24 Stunden eine totale Inhibierung bei einer Konzentration von 4 mg/ml. Als  $IC_{50}$  nach 7 Tagen wurden 1,5 mg/ml ermittelt. Dies weist unter Berücksichtigung der hohen Konzentration nach Interpretation der Autoren auf ein geringes zytotoxisches Potential von Tributylphosphat hin (Ekwall et al., 1982).

Tributylphosphat inhibierte in Plasmaproben Viren (u. a. Grippe-Viren, Hepatitis-Viren), veränderte die Funktion von Plasmaproteinen, wie z. B. Immunglobuline und Faktor VIII, aber nicht. Aufgrund dieser Eigenschaft wurde vorgeschlagen, Tributylphosphat zur Sterilisation von Plasma bzw. Plasmaprodukten einzusetzen (Claeys et al., 1988; Danihelkova und Zavadova, 1984; Edwards et al., 1987; Guillaume, 1991; Michalski et al., 1988; Piet et al., 1990; Tocci et al., 1993).

## **8 Erfahrungen beim Menschen**

Untersuchungen an Humanhautproben, Stratum corneum vom Unterarm dreier Probanden, ergaben eine gute Penetrationsfähigkeit von Tributylphosphat durch die Haut ( $0,18 \mu\text{g}$  Tributylphosphat/ $\text{cm}^2/\text{Minute}$ ; keine weiteren Angaben; Marzulli et al., 1965).

6 Probanden erhielten unter Deckverband mit konzentriertem Tributylphosphat getränkte Wattebäusche auf den Arm aufgelegt. Alle Personen verspürten sofort ein heftiges Hautbrennen an der Auflagestelle. Weitere Versuche wurden mit in Lanolinsalbe formuliertem Tributylphosphat durchgeführt. Eine 75prozentige Formulierung wurde einem Probanden unter Deckverband auf den Oberarm appliziert. Die Behandlung bewirkte starkes, bleibendes Brennen der Haut, so daß der Wattebausch mit der Salbe nach 3 Stunden entfernt werden mußte. Die Auflagestelle und Umgebung waren leicht gerötet. Nach 20 Stunden war die Applikationsstelle ohne Befund. Eine 50prozentige Formulierung, für 24 Stunden einem Probanden appliziert, bewirkte andauerndes Brennen und eine geringe Rötung, die innerhalb von 24 Stunden reversibel war, und eine 10prozentige Formulierung wirkte unter gleichen Versuchsbedingungen bei 6 Probanden nicht hautreizend (Gewerbehygienisches I.G. Labor, 1936).

Ohne weitere Angaben wurde berichtet, daß die Exposition gegenüber Tributylphosphat beim Menschen zu starken Reizeffekten an der Haut, den Augen und dem Atemtrakt führt (keine weiteren Angaben; Eastman Kodak, 1968; Pestic. Toxic. Chem. News, 1986; Stauffer, 1984).

1- bzw. 0,1prozentige Tributylphosphat-Formulierungen führten bei Probanden zu keinerlei Hautveränderungen. Das in gelber Vaseline formulierte Tributylphosphat (keine Angabe zur Reinheit) wurde okklusiv über 3 Tage je 25 Probanden auf die Oberarme bzw. Rücken appliziert. Die Probanden wurden nach 72 und 96 Stunden befundet (Monsanto, 1989).

In einer Probandenstudie ergaben sich keine Hinweise auf ein hautsensibilisierendes Potential von Tributylphosphat beim Menschen. 53 Probanden wurden jeden zweiten Tag insgesamt 15mal 0,2 ml der Hydraulikflüssigkeit Skydrol 500B-4, einer Formulierung mit weniger als 25 % Tributylphosphat, appliziert. Bei keiner Person zeigten sich 24 bis 72 Stunden nach der letzten Applikation behandlungsbedingte lokale Reaktionen (keine weiteren Angaben; Monsanto, 1980).

Arbeiter, die gegenüber 15 mg Tributylphosphat/m<sup>3</sup> exponiert waren, klagten über Kopfschmerzen und Übelkeit (keine weiteren Angaben; Mastromatteo, 1964).

Bei russischen Arbeitern, die bei der Produktion von Scandiumoxid u. a. gegenüber Tributylphosphat exponiert waren, wurden vermehrt Atemweg-



störungen und Schäden an der Skelettmuskulatur beobachtet. Die Arbeiter waren in der nur teilweise mechanisierten, zum Teil offenen Produktionsanlage neben Tributylphosphat auch gegenüber großen Staubmengen, Polyacrylamid, Salzsäuredämpfen, Natriumcarbonat, Kerosin und Scandiumoxid-Aerosol exponiert (keine weiteren Angaben; Fejgin, 1985).

Bei 12 gegenüber Tributylphosphat exponierten Arbeitern wurde mit drei verschiedenen Meßmethoden kein signifikanter Unterschied in der Zahl der Monozyten im Vergleich zu nicht exponierten Fabrikarbeitern und der Allgemeinbevölkerung festgestellt. Mit einer 4. Methode, die die Monozyten mittels Farbreaktion auf unspezifische Esterasen erfaßt, wurde eine Reduzierung im Vergleich zu nicht gegenüber Tributylphosphat exponierten Fabrikarbeitern registriert. Die Autoren vermuteten, daß die unspezifischen Esterasen der Monozyten aufgrund der Exposition gegenüber Tributylphosphat inhibiert sein könnten, waren sich über die klinische Relevanz dieses Befundes jedoch im Unklaren (Mandel et al., 1989).

In vitro wurde eine dosisabhängige Hemmung der Cholinesterase-Aktivität in humanem Serum, nicht jedoch in Rinderserum gezeigt (keine weiteren Angaben; Oishi et al., 1980).

In in vitro-Versuchen führte der Zusatz von Tributylphosphat zu Humanplasma bzw. zu einem Hämolysat aus Humanerythrozyten zu einer sehr geringen Abnahme der Acetylcholinesterase-Aktivität. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß Tributylphosphat kein selektiver Inhibitor dieses Plasmaenzyms ist (keine weiteren Angaben; Sabine und Hayes, 1952).

Die Aktivität der Carboxylesterase aus Humanblutmonozyten wurde durch Tributylphosphat (Reinheit > 99 %) in vitro nicht inhibiert (Saboori et al., 1991).

## **9 Einstufungen und Grenzwerte**

In den USA werden als Threshold Limit Value (TLV-Wert) 0,2 ppm (entsprechend 2,2 mg/m<sup>3</sup>) angegeben (ACGIH, 2000).

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 krebserzeugenden Arbeitsstoffe „Stoffe mit krebserzeugender 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/m<sup>3</sup> (ppm, entsprechend 11 mg/m<sup>3</sup>) festgelegt und der Stoff wegen der Gefahr der Hautresorption mit „H“ markiert worden. Außerdem hat die MAK-Kommission Tributylphosphat in die Schwangerschaftsgruppe C „Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet zu werden.“ eingeteilt (DFG, 2000; Greim, 2000).

## **10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

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

## Anhang

<a href="#">Tabelle 1</a>	Vergleichende Studien zu Toxikokinetik und Metabolismus von Tributylphosphat entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989; MRI, 1992 a, b, c)
<a href="#">Tabelle 2</a>	Akute Toxizität von Tributylphosphat
<a href="#">Tabelle 3</a>	Hautreizende Wirkung von Tributylphosphat
<a href="#">Tabelle 4</a>	Schleimhautreizende Wirkung von Tributylphosphat
<a href="#">Tabelle 5</a>	Gentoxizität von Tributylphosphat in vitro

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Vergleichende Studien zu Toxikokinetik und Metabolismus von Tributylphosphat entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989; MRI, 1992 a, b, c)									
a) einmalige intravenöse sowie dermale Applikation an der Sprague-Dawley-Ratte (4 Tiere/Dosis und Geschlecht)									
		5 mg/kg Körpergewicht		10 mg/kg Körpergewicht		350 mg/kg Körpergewicht			
		einmalig intravenös		einmalig dermal		einmalig dermal			
				okklusiv 6 Stunden		okklusiv 6 Stunden			
		Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen		
Maximale Plasmakonzentration (µg/g)	C <sub>max</sub>	3,67	3,45	10,58	7,52	230,7	235,4		
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (Minuten)	T <sub>max</sub>	0	0	240	240	53	45		
Plasma-Clearance (g/Minute x kg Körpergewicht)	Cl <sub>p</sub>	11,3	14	--	--	--	--		
Plasma-Eliminationshalbwertszeit (Stunden)	t <sub>1/2</sub> <sub>Plasma</sub>	1,3	1,3	--	--	--	--		
Urin-Eliminationshalbwertszeit (Stunden)	t <sub>1/2</sub> <sub>Urin</sub>	29,9	29,4	16,6	19,7	19,2	20,0		
Resorption		100 %	100 %	42 %	40 %	57 %	55 %		
(% der applizierten Radioaktivität, bezogen auf die intravenöse Applikation)									
Ausscheidung im Urin innerhalb	6 Stunden	56,27 %	65,45 %	8,35 %	12,77 %	6,86 %	6,20 %		
	24 Stunden	67,32 %	76,91 %	19,38 %	23,03 %	21,81 %	26,13 %		
	48 Stunden	68,22 %	78,32 %	25,28 %	26,48 %	32,15 %	36,94 %		
Gesamtausscheidung innerhalb 168 Stunden	- im Urin	69,07 %	79,56 %	28,92 %	31,54 %	39,56 %	44,08 %		
	- mit den Faeces	16,59 %	7,24 %	4,04 %	3,16 %	7,30 %	5,79 %		
Gesamtausscheidung innerhalb 72 Stunden in der Atemluft als	- flüchtige Metaboliten	0,07 %	0,18 %	0,00 %	0,00 %	0,23 %	0,09 %		
	- CO <sub>2</sub>	6,13 %	4,30 %	1,63 %	1,56 %	1,91 %	1,64 %		
	- flüchtige Metaboliten + CO <sub>2</sub>	6,20 %	4,48 %	1,63 %	1,56 %	2,13 %	1,73 %		
Restaktivität bei Versuchsende	- im Körper	1,05 %	0,75 %	0,96 %	0,94 %	1,22 %	1,05 %		
	- im Applikationsbereich gebunden	--	--	0,43 %	0,48 %	0,11 %	0,06 %		
	- vom Applikationsbereich abwaschbar	--	--	30,36 %	43,01 %	27,44 %	23,84 %		
Gesamtwiederfindung (% der applizierten Radioaktivität)		92,92 %	92,02 %	65,90 %	80,21 %	77,64 %	76,49 %		

**Tabelle 1. Vergleichende Studien zu Toxikokinetik und Metabolismus von Tributylphosphat entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989; MRI, 1992 a, b, c)**

**b) einmalige und wiederholte orale Applikation bei der Sprague-Dawley-Ratte (4 Tiere/Dosis und Geschlecht)**

	10 mg/kg Körpergewicht		350 mg/kg Körpergewicht		10 mg/kg Körpergewicht		350 mg/kg Körpergewicht	
	einmalig oral		einmalig oral		wiederholt oral		wiederholt oral	
					(8 Tage) <sup>1)</sup>		(8 Tage) <sup>1)</sup>	
	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen
Maximale Plasmakonzentration (µg/g) C <sub>max</sub>	1,08	1,42	48,7	41,4	7,94	7,44	185,8	197,1
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (Minuten) T <sub>max</sub>	90	105	180	330	140	90	400	300
Urin-Eliminationshalbwertszeit (Stunden) t <sub>1/2</sub> <sub>Urin</sub>	24,4	25,7	24,8	25,8	24,8	25,9	25,9	24,4
Resorption	101 %	100 %	98 %	103 %	109 %	103 %	94 %	94 %
	(% der applizierten Radioaktivität, bezogen auf die intravenöse Applikation)							
Ausscheidung im Urin innerhalb 6 Stunden	37,63 %	41,45 %	7,55 %	16,00 %	47,99 %	59,40 %	25,27 %	21,70 %
24 Stunden	67,21 %	75,49 %	43,71 %	62,22 %	76,58 %	82,38 %	63,70 %	77,22 %
48 Stunden	69,00 %	78,00 %	62,42 %	78,51 %	78,26 %	84,48 %	67,92 %	81,98 %
Gesamtausscheidung innerhalb 168 Stunden - im Urin	70,10 %	79,65 %	67,93 %	82,23 %	79,39 %	85,86 %	69,76 %	83,84 %
- mit den Faeces	18,61 %	9,17 %	13,52 %	7,06 %	12,34 %	8,53 %	12,45 %	5,90 %
Gesamtausscheidung innerhalb 72 Stunden in der Atemluft als - flüchtige Metaboliten	0,05 %	0,23 %	2,56 %	1,23 %	0,13 %	0,07 %	0,19 %	0,16 %
- CO <sub>2</sub>	5,45 %	4,07 %	5,75 %	3,25 %	6,04 %	4,72 %	4,69 %	3,42 %
- flüchtige Metaboliten + CO <sub>2</sub>	5,50 %	4,30 %	8,30 %	4,48 %	6,17 %	4,78 %	4,88 %	3,58 %
Restaktivität bei Versuchsende - im Körper	1,36 %	1,22 %	1,35 %	1,06 %	1,07 %	0,86 %	0,83 %	0,58 %
Gesamtwiederfindung (% der applizierten Radioaktivität)	95,56 %	94,34 %	91,11 %	94,82 %	98,96 %	100,04 %	87,91 %	93,90 %

Tabelle 1. Vergleichende Studien zu Toxikokinetik und Metabolismus von Tributylphosphat entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989; MRI, 1992 a, b, c)								
c) einmalige intravenöse sowie dermale Applikation an Yucatan-Minischweine (2 Tiere/Dosis und Geschlecht)								
	5 mg/kg Körpergewicht		10 mg/kg Körpergewicht		350 mg/kg Körpergewicht			
	einmalig intravenös		einmalig dermal		einmalig dermal			
			okklusiv 6 Stunden		okklusiv 6 Stunden			
	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen		
Resorption	100 %	100 %	3,6 %	5,39 %	0,8 %	0,6 %		
(% der applizierten Radioaktivität, bezogen auf die intravenöse Applikation)	(Summen der Ausscheidungen mit Urin und Faeces)							
Gesamtausscheidung innerhalb 168 Stunden - im Urin	81 %	82 %	2,5 %	4 %	0,2 %	0,2 %		
- mit den Faeces	3 %	2 %	0,5 %	0,9 %	0,4 %	0,3 %		
Restaktivität im Applikationsbereich (gebunden, abwaschbar bzw. im Abdeckmaterial)	--	--	57 %	64 %	87 %	92 %		
Restaktivität in Nieren und Harnblase	0,01 %	0,00 %	0,03 %	0,025 %	0,00 %	0,00 %		
Gesamtwiederfindung (% der applizierten Radioaktivität)	85 %	84 %	60 %	69 %	88 %	92 %		
<sup>1)</sup> täglich über 7 Tage unmarkiertes Tributylphosphat und am 8. Tag eine entsprechende Dosis aus unmarkiertem Tributylphosphat und <sup>14</sup> C-Tributylphosphat								

Ende Tabelle 1

Anfang Tabelle 2

Tabelle 2. Akute Toxizität von Tributylphosphat							
Spezies, Stamm, Geschlecht <sup>a)</sup>	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Reinheit	Effekte	Nachbeobachtungszeit	Literatur	
Ratte, Wistar, männlich, weiblich	oral	20000	k.A.	Mortalität: 10/10 innerhalb eines Tages; Sektion: viszerale Hämorrhagien	14 Tage	Food and Drug Research, 1975 a	
Geprüft wurde das Handelsprodukt Kronitex TBP.							
Ratte	oral	1000 - 4000	k.A.	1000 mg: Mortalität 0/2, 2000 mg: Mortalität 2/2, 4000 mg: keine Angabe zur Mortalität; cholinerge Symptome; Sektion: Dehydratation und Kongestionen	k.A.	Dow Chemical, 1956	
Ratte	oral	3350	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Izmerov et al., 1982; Kalinina, 1971	
Ratte	oral	1600 - 3200	k.A.	LD <sub>50</sub> , 3200 mg letal; Blut im Bereich der Nasenlöcher, Lippen und Augen, Atemstörungen, Krämpfe	k.A.	Eastman Kodak, 1968	
Ratte	oral	3200	k.A.	LD <sub>50</sub> , 10000 mg bei 10/10 Tieren letal, 1000 mg bei 10/10 Tieren nicht letal; keine klinischen Symptome; Sektion verendeter Tiere: blasse Nieren, Milz und Leber, Sektion bei Versuchsende: ohne Befund	14 Tage	Mellon Institute, 1943	
Ratte	oral	3000	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Eastman Kodak, 1968	
Ratte, Wistar, männlich	oral	3000	k.A.	LD <sub>50</sub>	14 Tage	Smyth und Carpenter, 1944	
Ratte	oral	2250	k.A.	approximative letale Dosis; Atemstörungen, Schwäche; Sektion der verendeten Tiere ohne Befund, Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende ergab Hinweis auf Leberschäden	k.A.	Haskell, 1953	
Ratte, Wistar, männlich, weiblich	oral	1552 (1,6 ml)	k.A.	LD <sub>50</sub> ; herabgesetztes Allgemeinbefinden, Narkose, blutige Augenränder, Bauch- und Seitenlage, gestäubtes Fell; Sektion der verendeten Tiere: Gastrointestinaltrakt und Lungen gerötet, Sektion bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Bayer, 1986 a	
Ratte, Wistar, weiblich	oral	1530	k.A.	LD <sub>50</sub> ; Durchfall; erhöhte Blutharnstoffwerte; Nierentubulusdegeneration	k.A.	Mitomo et al., 1980	
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	oral	1400	k.A.	LD <sub>50</sub>	14 Tage	Johannsen et al., 1977	
Ratte, Wistar, männlich	oral	1390	k.A.	LD <sub>50</sub> ; Durchfall; erhöhte Blutharnstoffwerte; Nierentubulusdegeneration	k.A.	Mitomo et al., 1980	

**Tabelle 2. Akute Toxizität von Tributylphosphat**

Spezies, Stamm, Geschlecht <sup>a)</sup>	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Reinheit	Effekte	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte, Wistar, männlich, weiblich Geprüft wurde das Handelsprodukt Kronitex TBP.	oral	1164 (1,2 ml)	k.A.	LD <sub>50</sub> ; Diarrhoe, Chromorhinorrhoe; Sektion: viszerale Hämorrhagien	14 Tage	Food and Drug Research, 1976 a
Maus, DDY, männlich	oral	1240	k.A.	LD <sub>50</sub> ; Durchfall; erhöhte Blutharnstoffwerte; Nierentubulusdegeneration	k.A.	Mitomo et al., 1980
Maus	oral	1189	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Izmerov et al., 1982; Kalinina, 1971
Maus, DDY, weiblich	oral	900	k.A.	LD <sub>50</sub> ; Durchfall; erhöhte Blutharnstoffwerte; Nierentubulusdegeneration	k.A.	Mitomo et al., 1980
Maus	oral	400 - 800	k.A.	LD <sub>50</sub> , 800 mg letal; Blut im Bereich der Nasenlöcher, Lippen und Augen, Atemstörungen, Krämpfe	k.A.	Eastman Kodak, 1968
Huhn, weiße Leghorn, weiblich	oral	1800	k.A.	LD <sub>50</sub>	14 Tage	Johannsen et al., 1977
Huhn, weiblich	oral	1500	98,37 %	LD <sub>50</sub> ; Salivation, Diarrhoe, Atemstörungen	k.A.	Carrington et al., 1989, 1996
Ratte	dermal	< 670	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Izmerov et al., 1982
(Da dieser Wert selbst noch deutlich unter den für die Ratte berichteten oralen LD <sub>50</sub> -Werten und weit unter den für das Kaninchen und das Meerschweinchen berichteten dermalen LD <sub>50</sub> -Werten liegt und auch aus den sonstigen Studien mit dermalen Applikation kein Hinweis auf massive toxische Eigenschaften von Tributylphosphat bei diesem Applikationsweg vorliegt, wird angenommen, daß den Autoren dieses tabellarisch abgefaßten Reviewartikels bei der Angabe dieses LD <sub>50</sub> -Wertes für Tributylphosphat ein Irrtum unterlaufen ist.)						
Kaninchen	dermal (intakte und skarifizierte Haut)	10000	k.A.	Mortalität: 0/10	14 Tage	Food and Drug Research, 1975 b
Geprüft wurde das Handelsprodukt Kronitex TBP.						
Kaninchen, Neuseeländer, männlich, weiblich	dermal (24 Stunden okklusiv)	> 3100	k.A.	LD <sub>50</sub>	14 Tage	Johannsen et al., 1977
Meerschweinchen	dermal (24 Stunden okklusiv)	9700 - 19400 (10 - 20 ml)	k.A.	LD <sub>50</sub> , 19400 mg letal innerhalb von 3 Tagen; starke Reizeffekte	k.A.	Eastman Kodak, 1968



Tabelle 2. Akute Toxizität von Tributylphosphat

Spezies, Stamm, Geschlecht <sup>a)</sup>	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Reinheit	Effekte	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte, Wistar, männlich, weiblich	inhalativ (eine Stunde Ganzkörperexposition, Aerosol)	200000 (200 mg/l)	k.A.	Mortalität: 10/10 innerhalb eines Tages; Sektion: viszerale Hämorrhagien	14 Tage	Food and Drug Research, 1975 c
Geprüft wurde das Handelsprodukt Kronitex TBP.						
Ratte	inhalativ (6 Stunden)	41990 (3800 ppm; berechnet)	k.A.	Mortalität: 1/3; reizend	k.A.	Eastman Kodak, 1968
Ratte, Wistar, männlich, weiblich	inhalativ (eine Stunde Ganzkörperexposition, Aerosol)	28000	k.A.	approximative LC <sub>50</sub> , Mortalität bei 42000 mg/m <sup>3</sup> 10/10 binnen 3 Tagen, Mortalität bei 20000 mg/m <sup>3</sup> 0/10; Koordinationsstörungen; Sektion der verendeten und der bei Versuchsende getöteten Tiere ohne Befund	k.A.	Food and Drug Research, 1976 b
Geprüft wurde das Handelsprodukt Kronitex TBP.						
Ratte	inhalativ (4 Stunden)	< 22000	k.A.	LC <sub>50</sub>	k.A.	Izmerov et al., 1982
Ratte, Wistar, männlich, weiblich (Studie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 403)	inhalativ (4 Stunden, inhalierbares Aerosol, technisch maximal herstellbare Konzentration, Kopf-Nasen-Exposition)	4242	99,62 %	approximative LC <sub>50</sub> ; Mortalität: Männchen 2/5, Weibchen 0/5; konzentrationsabhängig ab 801 mg verminderte Motilität, Ataxie, Schwäche der Hinterhand, Prostration, Piloarreaktion, ungepflegtes Fell, seröser Nasenausfluß, roter Tränenfluß, schnupfenähnliche Geräusche, Bradypnoe, erschwerte Atmung, Atemgeräusche, rot verfärbter Harn, geblähtes Abdomen, blutige Schnauze, Reflexausfälle, Körpergewichtsabnahme, 511 mg klinisch ohne Befund; Sektion verendeter Tiere: Nase mit rötlich-krustösen Auflagerungen, leberartige und geblähte Lungen, blasse Milz und Nieren, Leber mit Läppchenzeichnung, Drüsenmagen gerötet, Magen-Darm-Trakt mit gelblich-schleimigem Inhalt; Sektion der überlebenden Tiere der oberen Dosisgruppe (4242 mg): Lungen gebläht, gallertartig bzw. mit gallertartigen Herden, Milz blaß, dunkel, verkleinert oder auch vergrößert, Leber mit Läppchenzeichnung, Darm gebläht; Sektion der überlebenden Tiere der Dosisgruppen ≤ 4242 mg weitestgehend ohne Befund	14 Tage bzw. in der oberen Dosisgruppe 28 Tage	Bayer, 1990

Tabelle 2. Akute Toxizität von Tributylphosphat

Spezies, Stamm, Geschlecht <sup>a)</sup>	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Reinheit	Effekte	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	inhalativ (6 Stunden)	3868 (350 ppm, berechnet)	k.A.	nicht letal; reizend	k.A.	Eastman Kodak, 1968
Ratte	inhalativ (6 Stunden)	1359 (123 ppm)	k.A.	Mortalität: 0/3; stark reizend	k.A.	Patty, 1963
Ratte	inhalativ (6 Stunden, Dampf)	206 (18,6 ppm)	k.A.	ohne Befund	k.A.	Eastman Kodak, 1968
Ratte	Inhalationsrisikotest (Generierung eines Tributylphosphat-Aerosols mittels Durchleitung von Luft durch die auf 170 °C erhitzte Verbindung und anschließender Abkühlung auf Raumtemperatur)		k.A.	Exposition über eine Stunde bei 6/6 Tieren letal, Exposition über 30 Minuten bei 4/6 Tieren letal, Exposition über 15 Minuten nicht letal; Reizungen des Atemtraktes, Leberschäden	k.A.	Mellon Institute, 1943
Ratte	inhalativ	15000	k.A.	keine Veränderung hämatologischer Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Retikulozyten, Leukozyten, Myelozyten)	k.A.	Kalmykova et al., 1990
Ratte	inhalativ	1/80 der LD <sub>50/30</sub>	k.A.	signifikante Reduzierung bzw. Erhöhung der zytotoxischen Aktivität natürlicher Killerzellen der Lunge ohne zeitabhängigen Trend	240	Kirillova et al., 1990
Maus	inhalativ (2 Stunden)	< 22000	k.A.	LC <sub>50</sub>	k.A.	Izmerov et al., 1982
Katze	inhalativ, 5 bzw. 2,5 bzw. 6,5 Stunden	24510 bzw. 22400 bzw. 2530	gereinigt	letal bei den jeweils 2 Tieren nach 5,5 Stunden, 2 bzw. 8 Tagen; Reizeffekte, Dyspnoe, Ataxie; Sektion: Lungenemphysem, bronchopneumonische Herde, Entzündungserscheinungen in den oberen Atemwegen	8 Tage	Eller, 1937
Ratte	intraperitoneal	800 - 1600	k.A.	LD <sub>50</sub> , 1600 mg letal; Blut im Bereich der Nasenlöcher, Lippen und Augen, Atemstörungen, Krämpfe	k.A.	Eastman Kodak, 1968
Ratte, Sprague-Dawley, weiblich	intraperitoneal	50 - 5000	k.A.	1000 und 5000 mg: bei jeweils 2/2 Tieren binnen 4 Stunden letal; 500 mg: nicht letal; Koma, Salivation; Sektion bei Versuchsende: Adhäsionen im Bauchraum; 100 und 50 mg: ohne Befund	14 Tage	Dave und Lidman, 1978
Ratte	intraperitoneal	251	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Kalinina, 1971

Tabelle 2. Akute Toxizität von Tributylphosphat

Spezies, Stamm, Geschlecht <sup>a)</sup>	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Reinheit	Effekte	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	intraperitoneal	215	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Izmerov et al., 1982
Maus	intraperitoneal	100 - 200	k.A.	LD <sub>50</sub> , 200 mg letal; Blut im Bereich der Nasenlöcher, Lippen und Augen, Atemstörungen, Krämpfe	k.A.	Eastman Kodak, 1968
Maus	intraperitoneal	158	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Izmerov et al., 1982; Kalinina, 1971
Kaninchen (1 Tier/Dosis)	intraperitoneal	100 - 200	k.A.	100 mg: ohne Befund; 200 mg: letal nach 11 Tagen; Sektion: Ödem und Bronchopneumonie, Rötung und Schleim in der Trachea, verwaschene Zeichnung der Milz, Hyperämie der inneren Organe	11 Tage	Gewerbehygienisches I.G. Labor, 1936
Maus	subkutan	2000 - 12000	gereinigt	2000 mg: nicht letal; Atemnot, Zyanose; ≥ 3000 mg: bei den jeweils 1 bis 2 eingesetzten Tieren binnen 7 bis 24 Stunden letal	k.A.	Eller, 1937
Ratte, weiblich	intravenös	80 - 100	k.A.	80 mg: nicht letal; Koordinationsstörungen, leichtes Koma, Schwäche; 100 mg: letal; Koma, Dyspnoe, Atemstillstand	k.A.	Vandekar, 1957
Maus	vermutlich intravenös	602	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Octapharm, ohne Jahreszahl
Ratte	k.A.	1400	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Zyabbarova und Teplyakova, 1968
Maus	k.A.	1200	k.A.	LD <sub>50</sub>	k.A.	Zyabbarova und Teplyakova, 1968
Meerschweinchen	k.A.	ca. 970 (1 ml) einmal täglich an 4 Tagen	k.A.	letal bei 2/3 Tieren	k.A.	Patty, 1963

a) soweit angegeben  
k.A. keine Angabe

Ende Tabelle 2

Anfang Tabelle 3

Tabelle 3. Hautreizende Wirkung von Tributylphosphat					
Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befunde	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	OECD-Richtlinie Nr. 404 (Reinheit der Testsubstanz 99,8 %)	leichte bis starke Erythembildung, leichte Ödembildung, bei einem Tier nekrotische Hautveränderungen	bei 4/6 Tieren voll reversibel, bei einem Tier nach 14 Tagen noch leichtes, kaum wahrnehmbares Erythem, ein Tier mit nekrotischen Hautveränderungen	leicht reizend <sup>a)</sup>	Bayer, 1986 b
a) Die nekrotischen Hautveränderungen bei einem Kaninchen wurden von den Autoren auf eine individuell höhere Empfindlichkeit des betreffenden Tieres zurückgeführt und nicht in die Bewertung einbezogen.					
Kaninchen	0,5 ml, intakte enthaarte Rücken- haut, 4 Stunden, okklusiv (Richtlinie 49 CFR 173.1200)	leichte Erythembildung, bei 1/6 Tieren auch leichte Ödembil- dung	nicht reversibel innerhalb 48 Stunden	nicht ätzend	Consumer Product Testing, 1979
Kaninchen	0,5 ml, intakte und skarifizierte enthaarte Rücken- haut, 24 Stunden, okklusiv (Richtlinie 16 CFR 1500.41)	starke Erythem- und Ödembil- dung	nicht reversibel innerhalb 72 Stunden	stark reizend	Food and Drug Re- search, 1975 d
Geprüft wurde das Handelsprodukt Kronitex TBP, keine Angabe zur Reinheit.					
Kaninchen	0,5 ml, intakte und skarifizierte enthaarte Rücken- haut, 24 Stun- den, okklusiv	mäßige Erythem- und starke Ödembildung	nicht reversibel innerhalb 7 Ta- gen, nekrotische Hautverände- rungen und/oder Schorfbildung bei 6/6 Tieren	mäßig reizend	Stillmeadow, 1981
Kaninchen	0,1 g unverdünnte Verbindung, intakte enthaarte Rücken- haut, 24 Stunden, okklusiv	leichte Erythembildung	reversibel bei 4/6 Tieren inner- halb 2 Tagen und bei 1/6 Tieren innerhalb 5 Tagen, 1/6 Tieren wies am Ende der 5tägigen Nachbeobachtungszeit noch ein leichtes Erythem auf	leicht bis mäßig reizend	Haskell, 1971
Kaninchen	unverdünnte Verbindung, Ohr, 24 Stunden, okklusiv bzw. ein- malige Einpinselung	Schwellung und starke Rötung, nässende Flecken, Krustenbil- dung	innerhalb 21 Tagen reversibel	reizend	Gewerbehygie- nisches I.G. Labor, 1936
Kaninchen	50%ige Verbindung in Lanolin, Ohr, 24 Stunden, okklusiv bzw. einmalige Einpinselung	Schwellung und Rötung, Kru- stenbildung	innerhalb 13 Tagen reversibel	reizend	Gewerbehygie- nisches I.G. Labor, 1936

Tabelle 3. Hautreizende Wirkung von Tributylphosphat

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befunde	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	10%ige Verbindung in Lanolin, Ohr, 24 Stunden, semiokklusiv bzw. einmalige Einpinselung	ohne Befund	-	nicht reizend	Gewerbehygienisches I.G. Labor, 1936
Kaninchen	unverdünnte Verbindung bzw. 10%ige wäßrige Emulsion, 3- bis 10mal auf intakte Ohr- bzw. intakte und skarifizierte Bauchhaut	Rötung, Schuppung bzw. Nekrose	reversibel	reizend bei wiederholtem oder längerem Hautkontakt	Dow Chemical, 1956
Kaninchen	unverdünnte Verbindung auf die Bauchhaut	leichte Erytheme bei 2/5 Tieren	keine Angabe	leicht reizend	Mellon Institute, 1943
Ratte	20 Tropfen, 5 Tage, okklusiv auf die enthaarte Bauchhaut	oberflächliche nekrotische Hautveränderungen	reversibel	keine Angabe	Sabine und Hayes, 1952
Meerschweinchen	unverdünnte Verbindung, okklusiv, 24 Stunden	starke Reizeffekte	keine Angabe	stark reizend	Eastman Kodak, 1968; Haskell, 1953
Meerschweinchen	10%ige Verbindung in Dimethylphthalat, intakte Haut	keine Angabe	keine Angabe	leicht reizend	Haskell, 1953
Meerschweinchen	10%ige Verbindung in Dimethylphthalat, skarifizierte Haut	keine Angabe	keine Angabe	mäßig reizend	Haskell, 1953
Meerschweinchen	2%ige Verbindung in Dimethylphthalat, intakte Haut	keine Angabe	keine Angabe	nicht reizend	Haskell, 1953
Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen	einmalige bzw. wiederholte Applikation	bei einmaliger Applikation Ödeme, Verfärbungen, örtliche Temperatursteigerung, schuppige Krusten, bei wiederholter Applikation eitrig, nekrotische schlecht heilende Wunden	keine Angabe	keine Angabe	Kalinina, 1971, 1973
* soweit angegeben					

Ende Tabelle 3

**Tabelle 4. Schleimhautreizende Wirkung von Tributylphosphat**

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befunde	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	OECD-Richtlinie Nr. 405 (Reinheit der Testsubstanz 99,8 %)	leichte Corneatrübung, leichte bis mäßige Konjunktivitis, leichte Iritis	Iritis innerhalb 24 Stunden, Corneatrübung innerhalb 7 Tagen, Konjunktivitis innerhalb 14 Tagen voll reversibel	leicht reizend	Bayer, 1986 b
Kaninchen	0,1 ml, nicht ausgewaschen (Richtlinie 16 CFR 1500.41)	leichte bis mäßige Konjunktivitis, bei 1/6 Tieren Irisbefunde	innerhalb 7 Tagen reversibel	leicht reizend	Food and Drug Research, 1975 e
Geprüft wurde das Handelsprodukt Kronitex TBP, keine Angabe zur Reinheit.					
Kaninchen	0,1 ml, 4 Sekunden nach der Instillation ausgewaschen	leichte Konjunktivitis bei 1/3 Tieren	innerhalb 7 Tagen reversibel	nicht reizend	Food and Drug Research, 1975 e
Geprüft wurde das Handelsprodukt Kronitex TBP, keine Angabe zur Reinheit.					
Kaninchen	0,1 - 0,5 ml	Augenschäden des Grades 3 in einer 10teiligen Skala	keine Angabe	keine Angabe	Carpenter und Smyth, 1946; Mellon Institute, 1943
Kaninchen	unverdünnte Verbindung, Augen ausgewaschen und nicht ausgewaschen	geringe Reizung der Konjunktiven und fragliche bis leichte Iritis bei 1/2 Tieren	innerhalb 24 Stunden reversibel	fraglich bis leicht reizend	Dow Chemical, 1956
keine Angabe	keine Angabe	reizend	reversibel	keine Angabe	Eastman Kodak, 1968
* soweit angegeben					

Anfang Tabelle 5

**Tabelle 5. Gentoxizität von Tributylphosphat in vitro**

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metaboli-sche Aktivierung	mit metaboli-scher Aktivierung	
<b>1 Genmutationen</b>					
<b>1.1 Salmonella/Mikrosomen-Testsysteme</b>					
Salmonella typhimurium TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535 (Präinkubationstest)	1 - 3333 µg/Platte, Toxi-zität geprüft	S9-Mix aus Aroclor-indu-zierter Ratten- und Ham-sterleber	negativ	negativ	Zeiger et al., 1992
Reinheit des geprüften Tributylphosphats > 99 %.					
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 (Platten-Inkorporationstest)	20 - 12500 µg/Platte, ab 240 µg/Platte bakterioto-xisch	S9-Mix aus Aroclor-indu-zierter Rattenleber	negativ	negativ	Bayer, 1985
Reinheit des geprüften Tributylphosphats 99,8 %.					
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538 (Platten-Inkorporationstest)	0,1 - 100 µl/Platte (ca. 97 - 97000 µg/Platte), kei-ne Angabe zur Bakterio-toxizität	S9-Mix aus Aroclor-indu-zierter Rattenleber	negativ	negativ	Microbiological Associates, 1977
Es wurde das Handelsprodukt Kronitex mit einer Reinheit von 100 % geprüft.					
Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1538	10 - 1000 µg/Platte	keine Angabe	positiv	schwach positiv	Gafieva und Chudin, 1986
Salmonella typhimurium LT-2, his C117, his G46, TA 1530, his D3052, TA 1531, TA 1532, TA 1534 (Platten-Inkorporationstest)	5 - 10 µl/Platte (ca. 4850 - 9700 µg/Platte)	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Hanna und Dyer, 1975
Keine Angabe zur Reinheit der Testsubstanz.					
Salmonella typhimurium TA 102 (Platten-Inkorporationstest)	9,8 ng - 98 mg/Platte, ab 0,98 mg/Platte bakterioto-xisch	S9-Mix aus Aroclor-indu-zierter Rattenleber	negativ	negativ	Pancorbo et al., 1987
Reinheit des geprüften Tributylphosphats 100 %.					
Salmonella typhimurium TA 98 (keine weiteren Angaben)	keine Angabe	S9-Mix aus PCB-indu-zierter Leber	keine Angabe	negativ	Ishidate, 1991
Salmonella typhimurium TA 97, TA 98, TA 100, TA 102	0 - 5000 µg/Platte, ab 250 µg/Platte bakteriotoxisch	S9-Mix	negativ	negativ	Watabe et al., 1993
Weitere Angaben sind der weitestgehend in Japanisch geschriebenen Publikation nicht zu entnehmen.					
Salmonella typhimurium TA 102, TA 2638 (Platten-Inkorporationstest)	31,3 - 5000 µg/Platte, ab 500 µg/Platte bakterioto-xisch	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Watanabe et al., 1996

**Tabelle 5. Gentoxizität von Tributylphosphat in vitro**

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metaboli-sche Aktivierung	mit metaboli-scher Aktivierung	
<b>1.2 Weitere Genmutagenitätsteste an Bakterien</b>					
Escherichia coli WP2, WP2uvrA, CM561, CM571, CM611, WP67, WP12 (Spot-Test) Keine Angabe zur Reinheit der Testsubstanz.	keine Angaben	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Hanna und Dyer, 1975
Escherichia coli WP2/pKM101, WP2uvrA/pKM101	125 - 5000 µg/Platte, ab 2000 µg/Platte bakteriotoxisch	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Watanabe et al., 1996
<b>1.3 Genmutagenitätsteste an Säugerzellen</b>					
CHO/HPRT-Test, 6-Thioguaninresistenz, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-K1-BH4)	0,05 - 0,11 (ohne S9-Mix), 0,06 - 0,15 (mit S9-Mix), Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Microbiological Associates, 1990 a; Batt et al., 1992
Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989), Reinheit des geprüften Tributylphosphats 99,7 %.					
<b>2 Teste hinsichtlich einer chromosomenschädigenden Wirkung an Säugerzellen</b>					
Chromosomenaberrationstest, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-K1)	0,013 - 0,15 (ohne S9-Mix), 0,01 - 0,15 (mit S9-Mix), Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Microbiological Associates, 1990 b; Batt et al., 1992
Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1989), Reinheit des geprüften Tributylphosphats 99,7 %.					
Mikronukleus-Test, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), 1000 Zellen/Konzentration mit mindestens zwei unabhängigen Wiederholungen geprüft Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten Tributylphosphats.	ca. 27 - 80 (0,1 - 0,3 mM), Zytotoxizität 10 bis 50 %	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Brooks et al., 1996
<b>3 Sonstiges</b>					
Induktion von Mikrokernen*	Mäuseembryonen im Zwei-Zell-Stadium	5,15 - 40 µM für 18 Stunden, Untersuchung der Embryonen im Acht-Zell-Stadium	-	negativ*	Müller et al., 1987

\* In der Arbeit werden keine Daten zur Mikrokernhäufigkeit mitgeteilt. Es wird nur angegeben, daß in den Zellen der Embryonen keine Mikrokerne induziert wurden. Diese Studie ist kein Mikrokerntest im Sinne gültiger Guidelines, und daher ist der Befund nicht bewertbar.

Ende Tabelle 5



## Literatur

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc.)  
Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices,  
p. 1600 - 1601, 5th ed. (1992)

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc.)  
TLVs and BEIs - Threshold limit values for chemical substances and physical agents -  
biological exposure indices (2000)

Abou-Donia, M.B.  
Organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity  
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21, 511 - 548 (1981)

Arnold, L.L., Christenson, W.R., Cano, M., St. John, M.K., Wahle, B.S., Cohen, S.M.  
Tributyl phosphate effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-Dawley rats  
Fundam. Appl. Toxicol., 40, 247 - 255 (1997 a)

Arnold, L.A., Cohen, S.M., Christensen, R., Cano, M., St. John, M., Wahle, B.S.  
Tributyl phosphate (TBP) effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-  
Dawley rats  
Toxicologist, 36, 173 (1997 b)

Auletta, C.S., Wooding, W.L., Kotkoskie, L.A.  
Subchronic dietary toxicity study with tributyl phosphate in the mouse  
Toxicologist, 36, 173 - 174 (1997)

Auletta, C.S., Kotkoskie, L.A., Saulog, T., Richter, W.R.  
A dietary oncogenicity study of tributyl phosphate in the CD-1 mouse  
Toxicology, 128, 135 - 141 (1998)

Batt, K.J., Healy, C.E., Kneiss, J.J., Putnam, D.L., Jacobson-Kram, D., Weiner, M.L.,  
Fletcher, M.J.  
Genotoxicity testing of tributyl phosphate  
Environ. Mol. Mutagen., 19, Suppl. 20, 5 (1992)

Bayer AG, Institut für Toxikologie  
Tributylphosphat - Salmonella/Mikrosomen-Test zur Untersuchung auf punktmutagene  
Wirkung  
unveröffentlichter Bericht Nr. 13805 (1985)

Bayer AG, Institut für Toxikologie  
Tri-n-butylphosphat - Untersuchung zur akuten oralen Toxizität an männlichen und  
weiblichen Wistar-Ratten  
unveröffentlichter Bericht (1986 a)

Bayer AG, Institut für Toxikologie  
Tri-n-butylphosphat - Untersuchung zum Reiz-/Ätzipotential an Haut und Auge (Kaninchen)  
unveröffentlichter Bericht Nr. 14478 (1986 b)

Bayer AG, Fachbereich Toxikologie  
Tri-n-butylphosphat - Akute Inhalationstoxizität an der Ratte nach OECD-Richtlinie Nr. 403  
unveröffentlichter Bericht Nr. 19446 (1990)

Bayer AG

AIDA-Grunddatensatz Phosphoric acid tributyl ester (1992)

Bayer Corporation, Agriculture Division und University of Nebraska Medical Center  
Tributyl phosphate: a special subchronic dietary study to examine the mechanism of urinary bladder carcinogenesis in the rat

unveröffentlichter Amended Report, Project Bayer 94-972-BH (1996)

im Auftrag der Bayer AG, der Akzo Nobel Chemicals Inc. und der FCM Corporation

BIBRA Toxicology International

Toxicity profile tri-n-butyl phosphate (1991)

Bio/dynamics Inc.

A four-week range-finding study of tributyl phosphate in the mouse via dietary administration

Bericht, Project No. 89-3530 (I90-1109) (1990)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

NTIS/OTS 0526409-2

Bio/dynamics Inc.

A 90-day dietary study of tributyl phosphate in the mouse

Bericht, Project No. 89-3531 (I90-1138) (1991 a)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

NTIS/OTS 0534083

Bio/dynamics Inc.

A range-finding study to evaluate the toxicity of tributyl phosphate in the pregnant rabbit

unveröffentlichter Bericht, Project No. 89-3536 (1991 b)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Bio/dynamics Inc.

A developmental toxicity study in rabbits with tributyl phosphate

unveröffentlichter Bericht, Project No. 89-3537 (1991 c)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Bio/dynamics Inc.

A range-finding study to evaluate the toxicity of tributyl phosphate in the pregnant rat

unveröffentlichter Bericht, Project No. 89-3534 (1991 d)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Bio/dynamics Inc.

A developmental toxicity study in rats with tributyl phosphate

Bericht, Project No. 89-3535 (1991 e)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

NTIS/OTS 0526409-5

Bio-Research Laboratories Ltd.

An acute study of the potential neurotoxic effects of tributyl phosphate in rats

unveröffentlichter Bericht, Project No. 97044 (1990 a)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Bio-Research Laboratories Ltd.

A range-finding acute study of the potential effects of tributyl phosphate on motor activity in rats

unveröffentlichter Bericht, Project No. 97053 (1990 b)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Bio-Research Laboratories Ltd.

A 3-month study of the potential effects of orally administered tributyl phosphate on behavior and neuromorphology in rats

unveröffentlichter Bericht, Project No. 97045 (1991)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Brooks, A.L., McDonald, K.E., Mitchell, C., Culp, D.S., Lloyd, A., Johnson, N.F., Kitchin, R.M.

The combined genotoxic effects of radiation and occupational pollutants

Appl. Occup. Environ. Hyg., 11, 410 - 416 (1996)

Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E. (eds.)

The Merck Index

11th ed., p. 1514

Merck & Co., Inc., Rahway (1989)

Carpenter, C.P., Smyth, H.F., jr.

Chemical burns of the rabbit cornea

Am. J. Ophthalmol., 29, 1363 - 1372 (1946)

Carrington, C.D., Lapadula, D.M., Othman, M., Farr, C., Nair, R.S., Johannsen, F., Abou-Donia, M.B.

Assessment of the delayed neurotoxicity of tributyl phosphate, tributoxyethyl phosphate, and dibutylphenyl phosphate

Toxicol. Ind. Health, 6, 415 - 423 (1989)

Carrington, C.D., Lapadula, D.M., Othman, M., Farr, C., Nair, R.S., Johannsen, F., Abou-Donia, M.B.

Assessment of the delayed neurotoxicity of tributylphosphate, tributoxyethyl phosphate, and dibutylphenyl phosphate

Int. J. Occup. Med. Immunol. Toxicol., 5, 61 - 68 (1996)

Cascieri, T.

Application of the neurotoxic esterase assay as an R&D screening tool for selecting structures with low toxicity

Vet. Hum. Toxicol. 24, 3. June (1982)

siehe auch: NTIS/OTS 0510261

Cascieri, T., Ballester, E.J., Seaman, L.R., McConnel, R.F., Thackara, J.W., Fletcher, M.J.

Subchronic toxicity study with tributyl phosphate in rats

Toxicologist, 5, 97 (1985)

Chambers, H.W., Casida, J.E.

Protective activity of nicotinic acid derivatives and their 1-alkyl-2- and 1-alkyl-6-pyridones against selected neurotoxic agents

Toxicol. Appl. Pharmacol., 10, 105 - 118 (1967)

Chemical Regulation Reporter  
11 (33), 1244 - 1322 (1987)

Claeys, H., Mercken, M., Vermylen, C.  
HIV<sub>1</sub>-virus is not inactivated by butylated hydroxytoluene (BHT) in vitro  
Med. Hypotheses, 27, 145 - 146 (1988)

Consumer Product Testing Co., Inc.  
Dermal corrosion (rabbit)  
Bericht, Study No. 79208 (1979)  
im Auftrag der FMC Corporation  
EPA/OTS 0585-0380 und NTIS/OTS 0510257

Danihelkova, H., Zavadova, H.  
Disruption of influenza virus A by diethylether-tween and tri-n-butyl phosphate-tween mixtures  
Acta Virol., 28, 26 - 32 (1984)

Dave, G., Lidman, U.  
Biological and toxicological effects of solvent extraction chemicals. Range finding acute toxicity in the rainbow trout (*Salmo gairdnerii* Rich.) and in the rat (*Rattus norvegicus* L.)  
Hydrometallurgy, 3, 201 - 216 (1978)

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

Dow Chemical Company  
Results of range finding toxicological tests on tributyl phosphate (1956)  
NTIS/OTS 0530109 und NTIS/OTS 0510272

Eastman Kodak Company  
Toxicity and health hazard summary tri-n-butyl phosphate (1968)  
EPA/OTS 0510265

EC (European Commission)  
Existing Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien  
IUCLID-Datensatz tributyl phosphate  
CD-ROM, ed. I (1996)

Edwards, C.A., Piet, M.P.J., Chin, S., Horowitz, B.  
Tri(n-butyl) phosphate/detergent treatment of licensed therapeutic and experimental blood derivatives  
Vox Sang., 52, 53 - 59 (1987)

Ekwall, B., Nordensten, C., Albanus, L.  
Toxicity of 29 plasticizers to HeLa cells in the MIT-24 system  
Toxicology, 24, 199 - 210 (1982)

Eller, H.  
Beitrag zur Toxikologie technischer Weichmachungsmittel (Dimethylphthalat, Dibutylphthalat, Triorthokresylphosphat, Tributylphosphat)  
Inaugural-Dissertation, Würzburg (1937)

EPA (Environmental Protection Agency), Office of Toxic Substances  
CHIP (Chemical hazard information profile) tri(alkyl/alkoxy) phosphates  
Draft report (1985)

EPA (Environmental Protection Agency)  
40 CFR Parts 795 and 799, tributyl phosphate; final test rule  
Fed. Reg., 54, 33400 - 33415 (1989)  
siehe auch: Chemical Regulation Reporter (1987)

Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)  
Römpp Chemie Lexikon  
9. Aufl., Bd. 6, S. 4702  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1995)

Fejgin, B.G.  
Arbeitshygiene bei der Herstellung von Scandiumoxid (deutsche Übersetzung aus dem  
Russischen)  
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 4, 39 - 40 (1985)

FMC Corporation  
Neurotoxic screen of tributyl phosphate  
Bericht (1977)  
NTIS/OTS 0510261

FMC Corporation, Toxicology Laboratory  
Thirteen week feeding study of tributyl phosphate in rats  
Bericht, Study No. 182-705 (1985)  
EPA/OTS 0585-0380

FMC Corporation, Toxicology Laboratory  
Tributyl phosphate skin sensitization study in guinea pigs  
unveröffentlichter Bericht, Study No. 189-1102 (1990)  
im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Food and Drug Research Laboratories, Inc.  
Acute oral toxicity in rats  
Bericht, Laboratory No. 2538 (1975 a)  
im Auftrag der FMC Corporation  
NTIS/OTS 0585-0380 und NTIS/OTS 0510263

Food and Drug Research Laboratories, Inc.  
Acute dermal toxicity study in rabbits  
Bericht, Laboratory No. 2538 (1975 b)  
im Auftrag der FMC Corporation  
NTIS/OTS 0585-0380 und NTIS/OTS 0510263

Food and Drug Research Laboratories, Inc.  
Acute inhalation study in rats  
Bericht, Laboratory No. 2538 (1975 c)  
im Auftrag der FMC Corporation  
NTIS/OTS 0585-0380 und NTIS/OTS 0510263

Food and Drug Research Laboratories, Inc.  
Primary skin irritation study with rabbits  
Bericht, Laboratory No. 2538 (1975 d)  
im Auftrag der FMC Corporation  
NTIS/OTS 0585-0380 und NTIS/OTS 0510263

Food and Drug Research Laboratories, Inc.  
Eye irritation test in rabbits  
Bericht, Laboratory No. 2538 (1975 e)  
im Auftrag der FMC Corporation  
NTIS/OTS 0585-0380 und NTIS/OTS 0510263

Food and Drug Research Laboratories, Inc.  
Acute oral toxicity in rats  
Bericht, Laboratory No. 2734 (1976 a)  
im Auftrag der FMC Corporation  
NTIS/OTS 0585-0380

Food and Drug Research Laboratories, Inc.  
Acute inhalation study in rats  
Bericht, Laboratory No. 2734 (1976 b)  
im Auftrag der FMC Corporation  
NTIS/OTS 0585-0380 und NTIS/OTS 0510262

Gafieva, Z.A., Chudin, V.A.  
Evaluation of the mutagenic activity of tributylphosphate on *Salmonella typhimurium*  
Gig. Sanit., 51, 81 (1986)

Gerhart, J.M., Tyl, R.W., Myers, C.B., Marr, M.C., Brine, D.R., Seely, J.C.  
Two generation study of dietary tributyl phosphate (TBP) in CD rats  
Toxicologist, 13, 76 (1993)

Gewerbehygienisches I.G. Labor  
unveröffentlichter Bericht (1936)

Greim, H. (Hrsg.)  
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen  
von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)  
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)

Guillaume, T.A.  
Potential accumulation of tri(n-butyl)phosphate in solvent-detergent virus-inactivated  
plasma products  
Transfusion, 31, 871 (1991)

Hanna, P.J., Dyer, K.F.  
Mutagenicity of organophosphorus compounds in bacteria and *Drosophila*  
Mutat. Res., 28, 405 - 420 (1975)

Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine  
Toxicity of tributyl phosphate, „alkaterge“ C, and „foamex“  
Report No. 18-53 (1953)  
im Auftrag von E.I. Du Pont de Nemours & Company  
NTIS/OTS 0510228

Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine  
Skin irritation test on rabbits  
Report No. 74-71 (1971)  
im Auftrag von E.I. Du Pont de Nemours & Company  
NTIS/OTS 0510228

Hawley's condensed chemical dictionary  
Tributyl phosphate (DPIM)  
12th ed., CD ROM  
Van Nostrand Reinhold Company, New York (1995)

Healy, C.E., Beyrouthy, P., Losos, G., Broxup, B.R.  
Neurotoxicity studies in Sprague-Dawley rats with tributyl phosphate  
Toxicologist, 12, 324 (1992)

Healy, C.E., Beyrouthy, P.C., Broxup, B.R.  
Acute and subchronic neurotoxicity studies with tri-n-butyl phosphate in adult Sprague-Dawley rats  
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 56, 349 - 355 (1995)

Heinrich-Hirsch, B.  
Possible contribution of in vitro methods to risk assessment; discussion of the presentation  
in: Neubert et al., S. 471 (1992)

ICSCs (International Chemicals Safety Cards)  
Tributyl phosphate  
produced by International Programme on Chemical Safety (IPCS) and Commission of the European Union (EC) auf IPCS Chemical Information CD-ROM (INCHEM) (96-2), produced by World Health Organization (WHO) and Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOHS) (1996)

IPCS (International Programme on Chemical Safety)  
Environmental Health Criteria 112 - tri-n-butyl phosphate  
World Health Organization (1991)

Ishidate, M.  
Data of Salmonella microsome assay (1991)  
zitiert in: Abe, A., Urano, K.  
Influence of chemicals commonly found in a water environment on the Salmonella mutagenicity test  
Sci. Total Environ., 153, 169 - 175 (1994)

Izmerov, N.F., Sanotsky, I.V., Sidorov, K.K.  
Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure, p. 112  
Centre of International Projects, GKNT, Moskow (1982)

Johannsen, F.R., Wright, P.L., Gordon, D.E., Levinskas, G.J., Radue, R.W., Graham, P.R.  
Evaluation of delayed neurotoxicity and dose-response relationships of phosphate esters in the adult hen  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 41, 291 - 304 (1977)

Jones, A.R.  
The metabolism of tri-alkyl phosphates  
Experientia, 26, 492 - 493 (1970)

Kalinina, N.I.  
Toxizität der phosphororganischen Weichmacher Tributylphosphat und Di-(2-ethylhexyl)-phenylphosphat (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)  
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 15, 30 - 33 (1971)

Kalinina, N.I.  
Besonderheiten der Wirkung von phosphororganischen Weichmachern der FOS-Reihe (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)  
Vopr. Gig. Tr. Profpatol. Toksikol. Proizvod. Ispol'z. Fosfororg. Plastif., 101, 101 - 102 (1973)

Kalmykova, Z.I., Kaminskaya, T.V., Chudin, V.A.  
Einfluß der gleichzeitigen Inhalation von Tributylphosphat und Hexachlorbutadien mit <sup>239</sup>Pu auf das Blutsystem von Ratten (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)  
Radiobiologiya, 30, 711 - 714 (1990)

Khalturin, G.V., Andryushkeeva, N.I.  
Toxikokinetik von Tributylphosphat bei einmaligem und chronischem Übergang vom Magen in den Organismus von Ratten (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)  
Gig. Sanit., 1, 87 (1986)

Kirillova, E.N., Chudin, V.A., Okatenko, M.A.  
Zytotoxische Aktivität von natürlichen Killerzellen bei gleichzeitiger und getrennter Einwirkung von <sup>239</sup>Pu, Hexachlorbutadien und Tributylphosphat auf den Organismus (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)  
Radiobiologiya, 30, 709 - 711 (1990)

Kotkoskie, L.A., Richter, W.R. Auletta, C.S.  
A dietary oncogenicity study of tributyl phosphate in the mouse  
Toxicologist, 36, 174 (1997)

Laham, S., Szabo, J., Long, G.  
Effects of tri-n-butyl phosphate on the peripheral nervous system of the Sprague-Dawley rat  
Drug Chem. Toxicol., 6, 363 - 377 (1983)

Laham, S., Long, G., Broxup, B.R.  
Induction of urinary bladder hyperplasia in Sprague-Dawley rats orally administered tri-n-butyl phosphate  
Toxicologist, 4, 139 (1984 a)

Laham, S., Long, G., Broxup, B.  
Subacute oral toxicity of tri-n-butyl phosphate in the Sprague-Dawley rat  
J. Appl. Toxicol., 4, 150 - 154 (1984 b)



- Laham, S., Long, G., Broxup, B.  
Induction of urinary bladder hyperplasia in Sprague-Dawley rats orally administered tri-  
n-butyl phosphate  
Arch. Environ. Health, 40, 301 - 306 (1985)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)  
CRC Handbook of chemistry and physics  
77th ed., p. 3-261  
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)
- Mandel, J.S., Berlinger, N.T., Kay, N., Connett, J., Reape, M.  
Organophosphate exposure inhibits non-specific esterase staining in human blood mo-  
nocytes  
Am. J. Ind. Med., 15, 207 - 212 (1989)
- Mastromatteo, E.  
Personal communication to TLV Committee (1964)  
zitiert in: ACGIH (1992)
- Marzulli, F.N., Callahan, J.F., Brown, D.W.C.  
Chemical structure and skin penetrating capacity of a short series of organic phosphates and phosphoric acid  
J. Invest. Dermatol., 44, 339 - 344 (1965)
- Mellon Institute of Industrial Research, University of Pittsburgh  
Range finding tests on tributyl phosphate  
Report No. 6-82 (1943)  
im Auftrag der Union Carbide Corp.  
NTIS/OTS 0510270
- Michalski, C., Bal, F., Burnouf, T., Goudemand, M.  
Large-scale production and properties of a solvent-detergent-treated factor IX concen-  
trate from human plasma  
Vox Sang., 55, 202 - 210 (1988)
- Microbiological Associates Inc.  
Activity of C-8013-132-5 in the Salmonella/microsomal assay for bacterial mutagenicity  
Bericht (1977)  
im Auftrag der FMC Corporation  
NTIS/OTS 0585-0380 und NTIS/OTS 0510260
- Microbiological Associates Inc.  
CHO/HGPRT mutation assay  
unveröffentlichter Bericht, Laboratory Study Number T9145.332 (1990 a)  
im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)
- Microbiological Associates Inc.  
Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells  
unveröffentlichter Bericht, Laboratory Study Number T9145.337 (1990 b)  
im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Microbiological Associates Inc.

Acute in vivo cytogenetics assay in rats

Bericht, Laboratory Study Number T9145.105011 (1991)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

NTIS/OTS 0534089

Mitomo, T., Ito, T., Ueno, Y., Terao, K.

Toxicological studies on tributyl phosphate. I. Acute and subacute toxicities

J. Toxicol. Sci., 5, 270 - 271 (1980)

Monsanto Chemical Co. (1980)

Evaluation to determine potential hazards of dermal contact with SH-79-007, Skydrol 500B-4

Prepared by Product Investigation Inc., Conshocken, Pennsylvania. Submitted to US EPA, 1987

zitiert in: BIBRA (1991) und Chemical Regulation Reporter (1987)

Monsanto

Studies on the delayed neurotoxicity of tributyl phosphate (1986)

zitiert in: Chemical Regulation Reporter (1987)

Monsanto

Single application irritation assay

Bericht, Study No. HIM 89-M-SA-2 (1989)

NTIS/OTS 0522304

MRI (Midwest Research Institute)

Pharmacokinetics of TBP in rats: section I distribution, metabolism, and excretion of <sup>14</sup>C-tributyl phosphate

unveröffentlichter Bericht, MRI Project No. 9526-F (1992 a)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

MRI (Midwest Research Institute)

Pharmacokinetics of TBP in rats: section II blood levels of TBP following i.v., oral, and dermal administration

unveröffentlichter Bericht, MRI Project No. 9526-F (1992 b)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

MRI (Midwest Research Institute)

Intravenous and dermal absorption, distribution, and excretion of <sup>14</sup>C-tributyl phosphate in Yucatan<sup>®</sup> minipigs: part I

unveröffentlichter Bericht, MRI Project No. 9526-F(02) (1992 c)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Müller, W.U., Streffer, C., Markoski, L.

Does tributyl phosphate influence the radiation risk of a highly proliferating system - The early mouse embryo in vitro?

Health Phys., 53, 667 - 671 (1987)

Neubert, D., Kavlock, R.J., Merker, H.J., Klein, J. (eds.)

Risk assessment of prenatally-induced adverse health effects

Springer-Verlag (1992)

Neubert, D.

Persönliche Mitteilung (1993)

Noda, T., Yamano, T., Shimizu, M., Morita, S.

Effects of tri-n-butyl phosphate on pregnancy in rats

Food Chem. Toxicol., 32, 1031 - 1036 (1994)

Octapharm Vertrieb von Plasmaderivaten GmbH

unveröffentlichter Bericht (ohne Jahreszahl)

zitiert in: Piet et al. (1990)

Oishi, H., Oishi, S., Hiraga, K.

Toxicity of tri-n-butyl phosphate, with special reference to organ weights, serum components and cholinesterase activity in male rats

Toxicol. Lett., 6, 81 - 85 (1980)

Oishi, H., Oishi, S., Hiraga, K.

Toxicity of several phosphoric acid esters in rats

Toxicol. Lett., 13, 29 - 34 (1982)

Pancorbo, O.C., Lein, P.J., Blevins, R.D.

Mutagenic activity of surface waters adjacent of a nuclear fuel processing facility

Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16, 531 - 537 (1987)

Patty, F.A. (ed.)

Industrial hygiene and toxicology

2nd ed., vol. II, p. 1853, 1915, 1920, 1923, 1924

John Wiley and Sons, New York (1963)

Pestic. Toxic. Chem. News, 14, 24 (1986)

zitiert in: BIBRA (1991)

Pharmaco LSR Inc.

An oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat via dietary administration

unveröffentlichter Bericht, Study No. 89-3533 (1994 a)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Pharmaco LSR Inc.

An oncogenicity study of tributyl phosphate in the mouse via dietary administration

unveröffentlichter Bericht, Study No. 89-3532 (1994 b)

im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Piet, M.P.J., Chin, S., Prince, A.M., Brotman, B., Cundell, A.M. Horowitz, B.

The use of tri(n-butyl)phosphate detergent mixtures to inactivate hepatitis viruses and human immunodeficiency virus in plasma and plasma's subsequent fractionation

Transfusion, 30, 591 - 598 (1990)

Pupysheva, G.I., Peresedov, V.P.

Some morphological changes in the animal body with multiple intragastric administration of organophosphorus plasticizers

Sb. Nauchn. Rab. Volgogr. Med. Insst., 23, 153 - 155 (1970)

zitiert in: EPA (1985)

Research Triangle Institute  
 Two-generation reproductive toxicity study of tributyl phosphate administered in the feed to CD<sup>®</sup> (Sprague-Dawley) rats  
 unveröffentlichter Bericht, RTI Identification Number 60C-4652 (1992)  
 im Auftrag der SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc.)

Roger, J.C., Upshall, D.G., Casida, J.E.  
 Structure-activity and metabolism studies on organophosphate teratogens and their alleviating agents in developing hen eggs with special emphasis on bidrin  
 Biochem. Pharmacol., 18, 373 - 392 (1969)

Sabine, J.C., Hayes, F.N.  
 Anticholinesterase activity of tributyl phosphate  
 Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 6, 174 - 177 (1952)

Saboori, A.L., Lang, D.M., Newcombe, D.S.  
 Structural requirements for the inhibition of human monocyte carboxylesterase by organophosphorus compounds  
 Chem. Biol. Interact., 80, 327 - 338 (1991)

Saeger, V.W. et al.  
 Environ. Sci. Technol., 13, 840 - 844 (1979)  
 zitiert in: EC (1996)

Sasaki, K., Suzuki, T., Takeda, M., Uchiyama, M.  
 Metabolism of phosphoric acid triesters by rat liver homogenate  
 Bull. Environ. Contam. Toxicol., 33, 281 - 288 (1984)

Sax's dangerous properties of industrial materials  
 Tributyl phosphate (CCD)  
 9th ed., CD ROM  
 Van Nostrand Reinhold Company, New York (1995)

Schroeder, R.E., Gerhart, J.M., Kneiss, J.  
 Developmental toxicity studies of tributyl phosphate (TBP) in the rat and rabbit  
 Teratology, 43, 455 (1991)

Skofitsch, G.  
 Vom Hund zum Ei? Große und kleine Laboratoriumstiere  
 in: Lembeck, F. (Hrsg.)  
 Alternativen zum Tierversuch, 71 - 79  
 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1988)

Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P.  
 The place of the range finding test in the industrial toxicology laboratory  
 J. Ind. Hyg. Toxicol., 26, 269 - 273 (1944)

SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association, Inc.)  
 Letter from SOCMA to US EPA submitting information concerning tributyl phosphate when administered in the diet to rats in a range-finding reproductive effects study with attachment (1991)  
 NTIS/OTS 0529391

Stauffer (1984)  
zitiert in: IPCS (1991)

Stillmeadow Inc.  
Rabbit skin irritation  
Report No. I81-508 (1981)  
im Auftrag der FMC Corporation  
EPA/OTS 0585-0380

Suzuki, Y., Kikuchi, H., Kato, C., Horiuchi, Y., Tomita, K., Hashimoto, Y.  
Effect of alkyl phosphates on  $\beta$ -glucuronidase in rats: release of  $\beta$ -glucuronidase from  
liver microsomes into serum  
Biochem. Pharmacol., 26, 881 - 885 (1977)

Suzuki, T., Sasaki, K., Takeda, M., Uchiyama, M.  
Metabolism of tributyl phosphate in male rats  
J. Agric. Food Chem., 32, 603 - 610 (1984 a)

Suzuki, T., Sasaki, K., Takeda, M., Uchiyama, M.  
Some S-containing metabolites of tributyl phosphate in the rat  
J. Agric. Food Chem., 32, 1278 - 1283 (1984 b)

Svara, J., Weferling, N., Hofmann, T.  
Phosphorus compounds, organic  
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry  
5th ed., vol. A19, p. 545 - 572  
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1991)

Tocci, L.J., Napychank, P.A., Cable, R.G., Snyder, E.L.  
The effect of solvent/detergent-treated plasma on stored platelet concentrates  
Transfusion, 33, 145 - 149 (1993)

Tregear, R.T.  
Relative penetrability of hair follicles and epidermis  
J. Physiol., 156, 307 - 313 (1961)

Tyl, R.W., Gerhart, J.M., Myers, C.B., Marr, M.C., Brine, D.R., Seely, J.C., Henrich, R.T.  
Two-generation reproductive toxicity study of dietary tributyl phosphate in CD rats  
Fundam. Appl. Toxicol., 40, 90 - 100 (1997)

Vandekar, M.  
Anaesthetic effect produced by organophosphorus compounds  
Nature, 179, 154 - 155 (1957)

VCI (Verband der chemischen Industrie)  
VCI-Altstoffliste  
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)

Watabe, R., Takahata, J., Tamakawa, K., Mishima, Y., Seki, T., Tsunoda, A., Nohmi, T.,  
Sofuuni, T.  
Mutagenicity of environmental chemicals IV  
Sendai-shi, Eisei Kenkyushono, 22, 252 - 257 (1993)

Watanabe, K., Sakamoto, K., Sasaki, T.  
Comparisons on chemically-induced mutagenicity among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 uvrA/pKM101: collaborative study I  
*Mutat. Res.*, 361, 143 - 155 (1996)

Weiner, M.L., Auletta, C.S., Richter, W.R.  
A dietary oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat  
*Toxicologist*, 36, 174 (1997)

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K.  
Salmonella mutagenicity tests: V. Results from testing of 311 chemicals  
*Environ. Mol. Mutagen.*, 19, Suppl. 21, 2 - 141 (1992)

Zyabbarova, A.S., Teplyakova, E.V.  
On the hygienic characteristics of tributyl phosphate  
*Gig. Sanit.*, 33, 119 - 121 (1968)  
zitiert in: EPA (1985)