

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 06/00

ISSN 0937-4248

Diphenyl- kresylphosphat

Nr. 195

CAS-Nr. 26444-49-5



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
Internet: www.bgchemie.de

Diphenylkresylphosphat

Diphenyl cresyl phosphate

Unter die Bezeichnung Diphenylkresylphosphat fallen die drei stellungsisomeren Kresyl-Derivate Diphenyl-o-, Diphenyl-m- und Diphenyl-p-kresylphosphat. Angaben zur Zusammensetzung des verwendeten Diphenylkresylphosphats liegen in den zur Verfügung stehenden Veröffentlichungen meist nicht vor. Entscheidend für das toxikologische Wirkungsprofil von Arylphosphaten oder Alkylarylphosphaten ist ihr Gehalt an o-Kresol-Isomeren. Das in der Bundesrepublik Deutschland hergestellte Diphenylkresylphosphat ist frei von o-Kresol, so daß die toxikologischen Befunde in älteren Publikationen nicht auf das heutige Produkt übertragbar und insofern nur noch von historischem Interesse sind. So enthalten synthetisch hergestellte Gemische aus m- und p-Kresol kein o-Kresol, während Diphenylkresylphosphat, das auf Basis von Kresol- oder Teersäure hergestellt wird, von unter 1 bis über 3 Gewichtsprozent verestertes o-Kresol enthalten kann.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Experimentelle Daten zum Metabolismus von Diphenylkresylphosphat fehlen. Beruhend auf der Verstoffwechslung von Tri-o-kresylphosphat bei der Ratte wird jedoch vermutet, daß das neurotoxische o-Kresyl-Isomer vom Tier wahrscheinlich zu Phenylsaligeninphosphat metabolisiert wird, während die m- bzw. p-Kresyl-Isomeren wahrscheinlich zu den entsprechenden Diphenyl-formylphenyl-phosphaten abgebaut werden.

Nach der Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungen zur akuten Toxizität an der Ratte ist technisches Diphenylkresylphosphat nach oraler bzw. dermaler Verabreichung praktisch ungiftig. Auch im Inhalations-Risiko-Test an der Ratte zeigt Diphenylkresylphosphat bis auf eine leichte Schleimhautreizung keine toxischen Effekte bei einer Expositionszeit von 6 bzw. 7 Stunden. Zur subakuten oralen Toxizität von technischem Diphenylkresylphosphat (frei von o-Kresol-Isomeren, Gesamt-Diphenylkresylphosphat 44,4 %) liegt eine 28-Tage-Studie an Ratten mit Dosierungen von 0 (Kontrollen), 62,5, 250 und 1000 mg/kg Körpergewicht vor. An Befunden sind Speichel-

fluß, erhöhter Trinkwasserverbrauch, leichte Anämie mit Leukozytose, Erhöhung der Aminotransferase-Aktivitäten sowie Veränderungen in der Leber, den Nierentubuli und der Nebennierenrinde erhoben worden. Als no observed adverse effect level werden 62,5 mg/kg Körpergewicht angegeben.

Unverdünntes technisches Diphenylkresylphosphat wirkt an der Kaninchenhaut nicht reizend und am Kaninchenauge leicht reizend.

Beim Kaninchen ergeben sich keine Hinweise auf hautsensibilisierende Eigenschaften.

In einem orientierenden Versuch an 4 Meerschweinchen/Dosisgruppe hat die subchronische dermale Applikation von technischem Diphenylkresylphosphat täglich über 73 Tage ab 0,2 ml/kg Körpergewicht zu einer dosisabhängigen Alopezie geführt. 0,4 ml/kg Körpergewicht haben eine Lähmung der Hinterextremitäten und höhere Dosen auch eine Lähmung der unteren Rückenmuskulatur bewirkt. Ab 0,4 ml/kg Körpergewicht sind dosisabhängige Leber- und Nierenveränderungen festgestellt worden und ab 0,6 ml/kg Körpergewicht ist es zu verzögerter Körpergewichtsentwicklung und zu Todesfällen gekommen.

Im Salmonella/Mikrosomen-Test und an Escherichia coli wirkt Diphenylkresylphosphat nicht mutagen. In vitro wird an Zellen des Chinesischen Hamsters nur im zytotoxischen Bereich bei metabolischer Aktivierung eine Zunahme von Chromosomenaberrationen gefunden, während sich ohne Aktivierung keine Hinweise auf chromosomenschädigende Wirkung zeigen. In vivo im Mikronukleustest an Mäusen finden sich keine Hinweise auf eine chromosomenschädigende Wirkung. Strukturverwandte Arylphosphate, z. B. Trikresylphosphat, Triphenylphosphat und 2-Ethylhexyldiphenylphosphat, zeigen in Studien zur Gentoxizität in vitro und in vivo kein gentoxisches Potential. Somit ist unter Berücksichtigung aller Informationen auch für Diphenylkresylphosphat kein gentoxisches Potential anzunehmen.

In einer richtliniengemäßen Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie an Ratten mit oraler Gabe von 0 (Kontrollen), 100, 300 bzw. 900 mg technisches Diphenylkresylphosphat (frei von o-Kresol-Isomeren, Gesamt-Diphenylkresylphosphat 44,4 %)/kg Körpergewicht erweisen sich 900 und 300 mg/kg Körpergewicht als maternaltoxisch, doch bewirken selbst 900 mg/kg Körpergewicht bei den Nachkommen keine embryotoxischen oder teratogenen

Effekte. Nach ca. 6wöchiger täglicher Schlundsondenapplikation von 300 mg Diphenylkresylphosphat (frei von Tri-o-kresol)/kg Körpergewicht zeigen Ratten eine verminderte Fertilitäts- und Nidationsrate, der eine Hemmung der Spermio-genese bei den männlichen Elterntieren in dieser systemisch toxischen Dosis zugrunde liegt, während entsprechende Spermienveränderungen in der oben beschriebenen 28-Tage-Studie an Ratten bis zur obersten geprüften Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht nicht beobachtet worden sind. Die reproduktionstoxikologischen Parameter bei den Jungtieren lassen jedoch keine substanzbedingten Veränderungen erkennen. Mißbildungen werden nicht beobachtet. Der no effect level für diesen Endpunkt liegt für die Jungtiere bei 300 mg/kg Körpergewicht, der höchsten geprüften Dosis.

Technisches Diphenylkresylphosphat kann besonders bei Hühnern zu einer verzögert einsetzenden Polyneuropathie führen (Ataxie, Lähmung der Extremitäten, histopathologische Veränderungen im Nervengewebe). Neurotoxisch wirken nur das o-Kresyl-Isomer des Diphenylkresylphosphats bzw. Diphenylkresyl-Gemische, die das o-Kresyl-Isomer enthalten. Nur das letztere kann Phenylsaligeninphosphat bilden, ein Metabolit, der für die Neurotoxizität verantwortlich gemacht wird. Bei einmaliger bzw. mehrmaliger Verabreichung von Diphenyl-o-kresylphosphat lassen sich bei Hennen 2 bis 3 Wochen nach der Gabe neurotoxische Symptome, wie Hinken, Ataxie und Lähmung der Extremitäten sowie eine Demyelinisierung im Cerebrum, im cerebellaren Folium und im Rückenmark erkennen. Ebenso wird eine Hemmung des NTE-Enzyms („neuropathy target esterase“) im Gehirn, Rückenmark und in den peripheren Nerven beschrieben. Diese Hemmung tritt innerhalb von 24 Stunden ein. Die einmalige intraperitoneale Verabreichung von 300 und 150 mg Diphenylkresylphosphat führt bei der Ratte zu einer reversiblen Aktivitätsminderung der Pseudocholinesterase im Plasma. Die Befunde mit o-Kresyl-haltigem Diphenylkresylphosphat sind jedoch nur noch von historischem Interesse. Das heute auf Basis von synthetischem Kresol hergestellte Produkt ist frei von o-Isomeren und daher nicht neurotoxisch.

Beim Menschen wirkt eine 10prozentige Lösung von technischem Diphenylkresylphosphat (Santicizer 140) leicht hautreizend. Es ergeben sich jedoch keine Hinweise auf sensibilisierende Eigenschaften.

The term, diphenyl cresyl phosphate, comprises the three position-isomeric cresyl derivatives, diphenyl o-cresyl, diphenyl m-cresyl and diphenyl p-cresyl phosphate. As a rule, no details of the composition of the diphenyl cresyl phosphates used are given in the publications available. A decisive factor in the toxicological activity profile of aryl phosphates and alkylaryl phosphates is their content of o-cresol isomers. The diphenyl cresyl phosphate manufactured in the Federal Republic of Germany no longer contains o-cresol so that the toxicological findings reported in older publications do not apply to the present product and in that respect are only of historical interest. Synthetically produced mixtures of m-cresol and p-cresol do not contain any o-cresol, whereas diphenyl cresyl phosphate which is manufactured on the basis of cresylic acid, or tar acid, may contain from < 1 up to > 3 percent by weight of esterified o-cresol.

Summary and assessment

Experimental data on the metabolism of diphenyl cresyl phosphate are lacking. Based on the metabolisation of tri-o-cresyl phosphate in the rat it is assumed, however, that in this animal the neurotoxic o-cresyl isomer is likely to be metabolised to phenyl saligenin phosphate, whereas the m-cresyl and p-cresyl isomers probably undergo degradation to the respective diphenyl formylphenyl phosphates.

According to the majority of the available acute toxicity studies in the rat, technical-grade diphenyl cresyl phosphate is practically devoid of toxicity on oral and dermal administration. The inhalation hazard test in the rat reveals no toxic effects in 6-hour and 7-hour exposures to diphenyl cresyl phosphate, apart from slight irritation of the mucous membranes. A 28-day subacute oral toxicity study of o-cresyl isomer-free technical diphenyl cresyl phosphate (total content of diphenyl cresyl phosphate 44.4%) was conducted in rats at dose levels of 0 (controls), 62.5, 250 and 1000 mg/kg body weight. The clinical signs of toxicity included salivation, increased water consumption, slight anaemia with leukocytosis, elevated aminotransferase activity as well as changes of the liver, the renal tubules and the adrenal cortex. The no observed adverse effect level is reported as being 62.5 mg/kg body weight.

Undiluted technical-grade diphenyl cresyl phosphate has no irritant effect on the skin of the rabbit but it is slightly irritating to the rabbit eye.

In the rabbit, there is no evidence of a skin sensitisation potential.

In an exploratory study in 4 guinea pigs/dose group, subchronic daily dermal application of technical-grade diphenyl cresyl phosphate for 73 days led to dose-dependent alopecia at and above 0.2 ml/kg body weight. A dose of 0.4 ml/kg body weight caused paralysis of the hind limbs, and higher doses also caused paralysis of the lower back muscles. From 0.4 ml/kg body weight, dose-dependent liver and kidney changes were observed and at 0.6 ml/kg body weight and above retarded body weight gain and deaths occurred.

In the Salmonella/microsome assay and in Escherichia coli, diphenyl cresyl phosphate shows no mutagenic effects. In vitro, an increase in chromosome aberrations in Chinese hamster cells is seen only in the cytotoxic dose range in the presence of metabolic activation, whereas there is no evidence of a chromosome-damaging effect in the absence of activation. In vivo, the mouse micronucleus test has not produced any evidence of a chromosome damaging potential. Structurally related aryl phosphates, e. g. tricresyl phosphate, triphenyl phosphate and 2-ethylhexyl diphenyl phosphate, have not exhibited any genotoxic potential in in-vitro and in-vivo genotoxicity studies. Based on this information, diphenyl cresyl phosphate may therefore be assumed also to be devoid of genotoxic potential.

In an embryotoxicity/teratogenicity study in rats, which was conducted in accordance with the relevant guidelines with oral doses of 0 (controls), 100, 300 and 900 mg o-cresyl isomer-free technical diphenyl cresyl phosphate (total content of diphenyl cresyl phosphate 44.4%) per kilogram body weight, doses of 900 and 300 mg/kg body weight showed maternal toxicity, but no embryotoxic or teratogenic effects on the offspring were observed even at 900 mg/kg body weight. On daily administration by oral gavage of diphenyl cresyl phosphate (containing no tri-o-cresol) at 300 mg/kg body weight for approximately 6 weeks, the rats exhibited reduced fertility and nidation rates, which are the result of the inhibition of spermatogenesis in the male parental animals at this systemically toxic dose, whereas in the 28-day study in rats described above no such sperm changes were observed up to the highest test dose of 1000 mg/kg body weight. The reproducti-

ve toxicity parameters in the young, however, showed no substance-related changes. No malformations were observed. For this endpoint, the no effect level for the offspring is 300 mg/kg body weight, i. e. the highest test dose.

Technical-grade diphenyl cresyl phosphate may cause delayed polyneuropathy (ataxia, paralysis of the extremities, histopathological changes of the nerve tissue), particularly in chickens. Only the o-cresyl isomer of diphenyl cresyl phosphate is neurotoxic, as are diphenyl cresyl mixtures which contain the o-cresyl isomer. This is the only isomer capable of forming phenyl saligenin phosphate, a metabolite which is considered responsible for the neurotoxic effects. On single and multiple administration of diphenyl o-cresyl phosphate, hens have been observed to develop signs of neurotoxicity 2 to 3 weeks after dosing, including limping, ataxia and paralysis of the extremities as well as demyelination in the cerebrum, the cerebellar folia and the spinal cord. In addition, there are reports that the enzyme, NTE (neuropathy target esterase), is inhibited in the brain, the spinal cord and the peripheral nerves. This inhibition occurs within 24 hours. In the rat, single intraperitoneal administration of 300 mg and of 150 mg diphenyl cresyl phosphate leads to a reversible decrease in plasma pseudocholinesterase activity. The findings obtained with o-cresyl-containing diphenyl cresyl phosphate, however, are now only of historical interest. Today, the product is manufactured from synthetic cresol which contains no o-isomers and hence is not neurotoxic.

In humans, a 10-percent solution of technical-grade diphenyl cresyl phosphate (Santicizer 140) is slightly irritating to the skin. However, there is no evidence of a sensitisation potential.

2 Stoffname

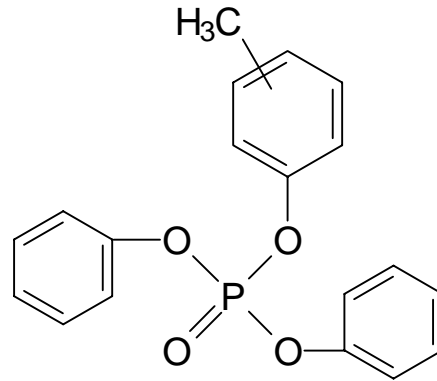
2.1	Gebrauchsname	Diphenylkresylphosphat
2.2	IUPAC-Name	Diphenylkresylphosphat
2.3	CAS-Nr.	26444-49-5
2.4	EINECS-Nr.	247-693-8

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Celluflex 112
Cresol diphenyl phosphate
Cresyl diphenyl phosphate
Diphenylcresol phosphate
Diphenyl cresyl phosphate
Diphenyl tolyl phosphate
Disflamoll DPK
Kronitex CDP
Methylphenyl diphenyl phosphate
Monocresyl diphenyl phosphate
Phosflex 112
Phosphoric acid, cresyl diphenyl ester
Phosphoric acid, diphenyl tolyl ester
Phosphoric acid, methylphenyl diphenyl ester
Phosphorsäurediphenyltolylester
Phosphorsäure, methylphenyldiphenyl-ester
Santicizer 140
Tolyl diphenyl phosphate

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $C_{19}H_{17}O_4P$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	340,33	
5.2	Schmelzpunkt, °C	- 35 bis - 45 (Stockpunkt)	(EC, 1996)
5.3	Siedepunkt, °C	225 - 235 (bei 5 hPa)	(EC, 1996)
5.4	Dampfdruck, hPa	< 0,01 (bei 20 °C) 0,000001 (bei 41 °C)	(Bayer, 1988 a) (EC, 1996)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,2 (bei 20 °C)	(EC, 1996)
5.6	Löslichkeit in Wasser	< 0,1 g/l (bei 20 °C) 0,0026 g/l (bei 25 °C)	(EC, 1996)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	in den meisten Lösemitteln löslich	(Sax und Lewis, 1987)
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser log P _{ow} (gemessen): 4,5 log P _{ow} (berechnet): 5,1	(EC, 1996)
5.9	pH-Wert	-	
5.10	Umrechnungsfaktor	für reines Diphenylkresylphosphat 1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 13,89 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,072 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus Phosphoroxytrichlorid und einem Gemisch aus Phenol und Kresolen. Je nach Herkunft der als Rohstoff verwendeten Kresolmischung ergeben sich Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung von Diphenylkresylphosphat. Synthetisch hergestellte Gemische aus m- und p-Kresol sind frei von o-Kresol. Diphenylkresylphosphat, das auf der Basis von Kresol- oder Teersäure, die bei Kokerei- und Erdölraffinerieprozessen anfallen, hergestellt wurde, kann verestertes o-Kresol von < 1 bis > 3 Gewichtsprozent enthalten (Klose et al., 1977; Fiege, 1987; Bayer, 1991).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Als Weichmacher und Flammschutzmittel in Kunststoffen (Bayer, 1988 a).

Nach Herstellerangaben liegt der Gehalt an o-Kresylphosphat-Isomeren in Diphenylkresylphosphat je nach Hersteller unter 1 bzw. 0,01 % (Bayer, 1990; Ciba-Geigy, 1990).

7 Experimentelle Befunde

Drei stellungsisomere Kresyl-Derivate fallen unter die Bezeichnung Diphenylkresylphosphat, das Diphenyl-o-, Diphenyl-m- und Diphenyl-p-kresylphosphat. Angaben zur Zusammensetzung des verwendeten Diphenylkresylphosphats liegen in der Literatur meistens nicht vor. Häufig enthält technisches Diphenylkresylphosphat noch weitere organische Phosphate. Eine Analyse von Disflamoll DPK/25E (technisches Diphenylkresylphosphat) ergab z. B. folgende Zusammensetzung: 45 % Diphenylkresylphosphat, 35 % Triphenylphosphat, 18 % Dikresylphenylphosphat, 2 % Trikresylphosphat. Der o-Kresyl-Anteil betrug, bezogen auf alle Kresyl-Isomeren, weniger als 0,09 % (Vainiotalo et al., 1987).

Falls Angaben zur Art des eingesetzten Isomers bzw. zum Reinheitsgrad vorlagen, wurden diese angeführt. Soweit möglich, wurde durch Zwischenüberschriften in Versuche mit o-Kresyl-haltigem und o-Kresyl-freiem Diphenylkresylphosphat getrennt.

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

4 Stunden nach einmaliger intraperitonealer Verabreichung von 300 mg technischem Diphenylkresylphosphat (Disflamoll DPK/25E)/kg Körpergewicht in Olivenöl an 5 Ratten - das Produkt enthielt 45 % Diphenylkresylphosphat - betrug der Diphenylkresylphosphat-Spiegel im Blut $0,3 \pm 0,2$ µg/g. Nach 24 Stunden lag er unterhalb der Nachweisgrenze ($0,2$ µg/g). In der Leber betrug die Konzentrationen nach 4 Stunden $45,8 \pm 28,1$ µg/g Gewebe und nach 24 Stunden $1,7 \pm 2,5$ µg/g (Vainiotalo et al., 1987).

Untersuchungen zum Metabolismus von Diphenylkresylphosphat liegen nicht vor. Es wird jedoch vermutet, daß das Diphenyl-o-kresylphosphat-Isomer zum neurotoxischen Phenylsaligeninphosphat zyklisiert werden kann, während diese Art der Verstoffwechslung bei den Diphenyl-m- bzw. -p-kresylphosphat-Isomeren aufgrund der räumlichen Stellung der Alkyl-Gruppe nicht stattfinden kann (Johnson, 1975; Lotti und Johnson, 1980). Diese Verstoffwechslung wurde von toxikologischen Untersuchungen zur Neurotoxizität von Organophosphaten abgeleitet sowie von der Verstoffwechslung von Tri-o-kresylphosphat, das von der Ratte zu Kresylsaligeninphosphat metabolisiert werden kann (Eto et al., 1962; Johnson, 1975).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Versuche mit (wahrscheinlich) o-Kresyl-haltigem Diphenylkresylphosphat

Nach einmaliger oraler, dermalen bzw. intraperitonealer Verabreichung wurden für technisches Diphenylkresylphosphat die in [Tabelle 1](#) aufgeführten LD₅₀-Werte ermittelt. Danach erwies sich Diphenylkresylphosphat bei den verschiedenen Zufuhrwegen akut als praktisch untoxisch.

Tabelle 1. Akute Toxizität von Diphenylkresylphosphat						
Tierart	Zahl der Tiere/ Dosis	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeitraum (Tage)	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht, 95 % Vertrauensbereich)	Literatur
Ratte (Sprague-Dawley)	5 - 6	männlich weiblich	oral	k.A.	18500 (17850 - 19795)	Younger Laboratories, 1958
Ratte	5	männlich weiblich	oral	7	1420 (1300 - 1550)	Younger Laboratories, 1972 c
Ratte (BOR:WISW)	5	männlich weiblich	oral	14	> 6000	Bayer, 1982
Ratte	k.A.	k.A.	oral	k.A.	6400 - 12800	Sandmeyer und Kirwin, 1981
Ratte	5	männlich weiblich	oral	7	6700 (6030 - 7440)	Younger Laboratories, 1973
Ratte	5	männlich weiblich	oral	7	8250 (7340 - 9280)	Younger Laboratories, 1972 b
Ratte	6	männlich	oral	14	> 40000	AMR, 1974
Ratte	5	männlich weiblich	oral	14	> 20000	FDRL, 1976 a
Ratte	5	männlich weiblich	oral	14	< 20000 (LD ₉₀)	FDRL, 1976 b
Ratte	5	männlich weiblich	oral	7	10400 (9260 - 11650)	Younger Laboratories, 1972 a
Ratte (Sprague-Dawley)	k.A.	männlich weiblich	oral	14	10400	Johannsen et al., 1977
Ratte	k.A.	k.A.	oral	k.A.	> 4000	Malette und von Haam, 1952
Ratte	k.A.	männlich weiblich	oral	k.A.	> 4311	Weeks und Pope, 1974
Ratte	5	männlich weiblich	oral	7	> 10000 < 12600	Younger Laboratories, 1971
Maus	k.A.	k.A.	oral	k.A.	6400 - 12800	Sandmeyer und Kirwin, 1981
Kaninchen	5	weiblich	oral	14	1028 (893 - 1183)	Bayer, 1977

Tabelle 1. Akute Toxizität von Diphenylkresylphosphat						
Tierart	Zahl der Tiere/ Dosis	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeitraum (Tage)	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht, 95 % Vertrauensbereich)	Literatur
Kaninchen	1 - 2	männlich weiblich	oral	10	1500 - 2500 (minimale letale Dosis)	Younger Laboratories, 1956
Meerschweinchen	k.A.	k.A.	oral	k.A.	1600 - 3200	Sandmeyer und Kirwin, 1981
Henne	k.A.	weiblich	oral	14	> 10000	Johannsen et al., 1977; Monsanto, 1977
Henne	5	k.A.	oral	42	> 12000	Bayer, 1976
Henne	2	weiblich	oral	14	> 10000	IBT, 1972 a, b
Kaninchen	k.A.	k.A.	dermal	k.A.	> 5000	Monsanto, 1977
Kaninchen	k.A.	männlich weiblich	dermal (24 Stunden okklusiv)	14	> 5000	Johannsen et al., 1977
Kaninchen	10	k.A.	dermal	14	> 10000	FDRL, 1976 a
Kaninchen	10	männlich weiblich	dermal	14	> 10000	FDRL, 1976 b
Kaninchen	1 - 2	männlich weiblich	dermal	k.A.	ca. 5000 (minimale letale Dosis)	Younger Laboratories, 1958
Kaninchen	1	männlich weiblich	dermal (24 Stunden okklusiv)	14	> 1260 < 2000 (minimale letale Dosis)	Younger Laboratories, 1972 b
Kaninchen	1	männlich weiblich	dermal (24 Stunden okklusiv)	14	> 2000 < 3160 (minimale letale Dosis)	Younger Laboratories, 1971
Kaninchen	1 - 2	männlich weiblich	dermal (24 Stunden okklusiv)	14	> 2000 < 3160 (minimale letale Dosis)	Younger Laboratories, 1973
Kaninchen	1 - 2	männlich weiblich	dermal (24 Stunden okklusiv)	14	> 5010 < 7940 (minimale letale Dosis)	Younger Laboratories, 1972 a
Kaninchen	1 - 2	männlich weiblich	dermal (24 Stunden okklusiv)	14	> 7940 (minimale letale Dosis)	Younger Laboratories, 1972 c

Tabelle 1. Akute Toxizität von Diphenylkresylphosphat						
Tierart	Zahl der Tiere/ Dosis	Geschlecht	Applikationsweg	Nachbeobachtungszeitraum (Tage)	LD ₅₀ (mg/kg Körpergewicht, 95 % Vertrauensbereich)	Literatur
Ratte	k.A.	k.A.	i.p.	k.A.	> 1000	Malette und von Haam, 1952
Ratte	k.A.	männlich	i.p.	k.A.	> 851	Weeks und Pope, 1974
Ratte	k.A.	weiblich	i.p.	k.A.	> 1272	Weeks und Pope, 1974
Henne	5	k.A.	i.p.	42	> 6000	Bayer, 1976
k.A. keine Angaben						

Ende Tabelle 1

Nach einmaliger oraler bzw. dermalen Verabreichung wurden bei Ratte und Kaninchen an Vergiftungssymptomen Herabsetzung des Allgemeinbefindens, verminderter Futterverbrauch, verminderte Motilität und Aktivität, blutiger Sekretfluß aus den Augen, ungepflegtes Fell, Tremor, Diarrhoe und Paralyse beschrieben (zur Neurotoxizität siehe Kapitel 7.10; Malette und von Haam, 1952; Younger Laboratories, 1958, 1971, 1972 a, b, c, 1973; Bayer, 1977).

Bei der makroskopischen Untersuchung der gestorbenen Tiere wurden Hyperämie der Lungen, leichte Aufhellung der Leber und Nieren, Entzündungen im Magen-Darm-Bereich, vergrößerte Gallenblase, Hämorrhagien in Lungen und Leber sowie Ödeme und Hämorrhagien im Gehirn beobachtet (Malette und von Haam, 1952; Younger Laboratories, 1958, 1971, 1972 a, b, c, 1973).

Je ein Schaf (ca. 30 kg) erhielt einmal 500, 1000 bzw. 2000 mg Diphenylkresylphosphat/kg Körpergewicht als 50prozentige Lösung in Olivenöl. 500 und 1000 mg/kg Körpergewicht bewirkten innerhalb von 30 Tagen keine erkennbaren Vergiftungserscheinungen. 2000 mg/kg Körpergewicht führten dagegen kurz nach der Applikation zu Krämpfen und innerhalb weniger Minuten zum Tod des Tieres (Bayer, 1964).

Die einmalige orale Verabreichung von 1230 mg Diphenyl-o-kresylphosphat/kg Körpergewicht bewirkte bei 4 Hennen keine Beeinflussung des

Kupfer-Spiegels im Blut sowie im Plasma. Die Nachbeobachtungszeit betrug 11 Tage (Lotti et al., 1988).

Die Prüfung der akuten Inhalationstoxizität von Diphenylkresylphosphat erfolgte im Inhalations-Risiko-Test an je 6 männlichen Ratten. Die Expositionszeit betrug einmal 6 bzw. 7 Stunden. Weder während der Exposition noch während der 10- bis 14tägigen Nachbeobachtungsperioden konnten außer während der Exposition leichte Schleimhautreizungen substanzbedingte Vergiftungserscheinungen beobachtet werden (Younger Laboratories, 1958, 1971).

2 Schafe inhalierten eine Stunde lang ein Aerosol von unverdünntem Diphenylkresylphosphat. Die Konzentration betrug durchschnittlich 0,35 mg/l. Während des Versuches war die Substanzkonzentration so hoch, daß die Tiere zeitweise nicht zu erkennen waren. Diphenylkresylphosphat bewirkte vorübergehend geringe Reizerscheinungen an den Schleimhäuten, sonst jedoch während des Versuches und der sich anschließenden Nachbeobachtungszeit von 6 Wochen keine erkennbaren Symptome (Bayer, 1964).

Nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 300 mg technischem Diphenylkresylphosphat/kg Körpergewicht (Zusammensetzung: 45 % Diphenylkresylphosphat, 35 % Triphenylphosphat, 18 % Dikresylphenylphosphat, 2 % Trikresylphosphat; der o-Kresyl-Anteil betrug, bezogen auf alle Kresyl-Isomere, weniger als 0,09 %) wurde bei Ratten bei der Befundung nach 4 bzw. 24 Stunden im Plasma eine signifikante Senkung der Pseudocholinesterase-Aktivität auf 38 bzw. 26 % festgestellt. Der Abfall war auch nach Gabe von 150 mg/kg Körpergewicht zu verzeichnen (keine weiteren Angaben), nicht aber nach Applikation von 75 mg/kg Körpergewicht. Eine Beeinflussung der Acetylcholinesterase im Gehirn und Skelettmuskel war in keiner der drei Dosisgruppen feststellbar. In der Leber kam es innerhalb von 24 Stunden zu einem signifikanten Anstieg der Cytochrom P-450-, Cytochrom b₅-, Ethoxycoumarin-O-deethylase- sowie der Ethoxyresorufin-O-deethylase-Aktivität. 7 Tage nach der Verabreichung lagen die Werte wieder im Ausgangsbereich. Die Cytochrom c-Reduktase-Aktivität war während der gesamten 14tägigen Nachbeobachtungszeit in der hohen Dosierung signifikant verringert. In der Niere war kein Einfluß auf diese Enzymsysteme zu erkennen. Im Gehirn war die 2',3'-cyclische Nucleotid-3'-phosphohydrolase-Aktivität in der hohen Dosierung während der gesamten 14tägigen Nachbeobachtungszeit signifikant gehemmt. Im Nervengewebe des

Schwanzes konnten isolierte Herde mit geschwollener Myelinscheide sowie vergrößerte Ranvier'sche Knoten beobachtet werden. Die hohe Dosierung führte zu einer Fetteinlagerung in den Hepatozyten. Elektronenmikroskopisch zeigte sich eine Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums sowie vergrößerte Mitochondrien mit einer erhöhten Anzahl an Cristae. 14 Tage nach der Verabreichung hatten sich die Befunde an der Leber wieder normalisiert (Vainiotalo et al., 1987).

Versuche mit o-Kresyl-freiem Diphenylkresylphosphat

In einem Vorversuch zur subakuten Toxizität erhielten je 5 männliche und 5 weibliche CD-Ratten (bei Versuchsbeginn 41 bis 48 Tage alt) 0 (Kontrollen), 100, 300 bzw. 1000 mg technisches Diphenylkresylphosphat (44,4prozentig, frei von o-Isomeren)/kg Körpergewicht/Tag in Maiskeimöl mittels Schlundsonde über 7 Tage. Es traten keine Todesfälle auf. Während der Sondierung kam es bei Gabe von 1000 mg/kg Körpergewicht gelegentlich zu Salivation. Die Körpergewichtsentwicklung war bei den männlichen Ratten der hohen Dosisgruppe reduziert. Alle anderen Tiere blieben symptomlos. Die Sektion ergab keine substanzbedingten Befunde (Pharmaco.:LSR, 1995 a).

Aufgrund der Ergebnisse aus dem Vorversuch erhielten je 5 männliche und 5 weibliche CD-Ratten (Alter zu Versuchsbeginn 41 bis 48 Tage) 0 (Kontrollen), 62,5, 250 bzw. 1000 mg technisches Diphenylkresylphosphat (44,4prozentig, frei von o-Isomeren)/kg Körpergewicht/Tag in Maiskeimöl mittels Schlundsonde über einen Zeitraum von 4 Wochen. Die Untersuchungen erfolgten nach der OECD-Richtlinie Nr. 407. 4 männliche und 2 weibliche Ratten der 1000 mg/kg-Gruppe verendeten substanzbedingt während der letzten Versuchswoche. Makroskopisch ergaben sich bei den verendeten Tieren bei je einem Tier vergrößerte und blasse Nieren, Verdickung der Magen- bzw. Harnblasenwand, abnormaler Harnblaseninhalte (festes, blasses Material), dunkle Leber sowie dunkle Foci in Lungen, Bronchien und Thymus. Histopathologisch wurden bei den verendeten Tieren Veränderungen in Leber (diffuse Hypertrophie), Magen (Hyperkeratose, Akanthose), Nieren (basophile Cortextubuli, Tubulusdilatation, hyaline Zylinder) und Nebennieren (fettige Vakuolisierung) sowie der Harnblase (Hyperplasie) gesehen. Die Tiere der 1000 mg/kg-Gruppe wiesen ab dem 4. Versuchstag während der Sondierungen Salivation auf. Gelegentlich wurde

diese auch bei den Ratten der 250 mg/kg-Gruppe beobachtet. Weitere Symptome bei den Tieren der 1000 mg/kg-Gruppe waren verschmutztes Fell und bei den weiblichen Tieren generalisierter Haarverlust. Symptome, die auf eine neurotoxische Wirkung hinweisen, wurden nicht beobachtet. In der 1000 mg/kg-Gruppe wiesen die männlichen Ratten eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung und die männlichen und weiblichen Ratten während der letzten Versuchswoche eine verminderte Futteraufnahme auf. Die Wasseraufnahme war bei beiden Geschlechtern in der 1000 mg/kg-Gruppe erhöht und bei den weiblichen Ratten der 250 mg/kg-Gruppe leicht erhöht. Nach 24 Tagen waren bei beiden Geschlechtern der oberen Dosisgruppe hämatologisch ein reduziertes mittleres Erythrozytenvolumen mit einem marginal erniedrigten Hämatokritwert sowie bei den weiblichen Ratten mit einer marginal erniedrigten Hämoglobinkonzentration zu verzeichnen. Die Gesamt-Leukozyten- und Lymphozytenzahlen waren bei den männlichen und weiblichen Tieren der 1000 mg/kg-Gruppe erhöht. Klinisch-chemisch kam es in der oberen Dosisgruppe im Serum zu erhöhten Kreatinin-Werten und erniedrigten Chlorid-Werten sowie in der oberen und mittleren Dosisgruppe zu Veränderungen der Proteinkonzentration (Erhöhung von α -2- und β -Globulin, Erniedrigung des Albumins). Bei den Ratten der 62,5 mg/kg-Gruppe waren diese Veränderungen nur marginal. In der 1000 mg/kg-Gruppe kam es bei den weiblichen Tieren zur Erhöhung der Calcium- und Phosphor-Werte und der Aspartataminotransferase-Aktivität und bei den männlichen Tieren zur Erhöhung der Alaninaminotransferase-Aktivität. Nach 22 Tagen waren die Harnvolumina bei den Ratten der 1000 mg/kg-Gruppe erhöht und das spezifische Gewicht des Harns leicht erniedrigt. Der Proteingehalt war im Harn der oberen beiden Dosisgruppen bei beiden Geschlechtern erhöht und das Sediment wies Epithelzellen und Leukozyten auf. Bei der Sektion waren bei beiden Geschlechtern der 1000 mg/kg-Gruppe die absoluten und relativen Leber-, Nieren- und Nebennierengewichte erhöht, desgleichen die absoluten und relativen Lebergewichte der männlichen Tiere der 250 mg/kg-Gruppe. Die histopathologische Untersuchung ergab Veränderungen an den Nierentubuli (Basophilie, Dilatation, hyaline Zylinder), wovon die männlichen Ratten der 250 mg/kg-Gruppe und beide Geschlechter der 1000 mg/kg-Gruppe betroffen waren. Die Lebern der Tiere der 1000 und 250 mg/kg-Gruppen wiesen außerdem eine diffuse Hypertrophie auf. Weiterhin fand sich in der 1000 mg/kg-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von fettiger Vakuolisierung in der Nebennierenrinde. Die histopathologische Untersuchung des zentralen und peripheren Ner-

vensystems, der Testes und Nebenhoden sowie der Ovarien ergab keine substanzbedingten Befunde. Die Anzahl der Spermien, ihre Beweglichkeit und Morphologie unterschieden sich nicht von den Kontrollen. Der no observed adverse effect level wurde mit 62,5 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben (Pharmaco.:LSR, 1995 a).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Hautreizwirkung

Die Untersuchungen zur Hautreizwirkung von Diphenylkresylphosphat sind in [Tabelle 2](#) dargestellt. In der Mehrzahl der Studien erwies sich Diphenylkresylphosphat an der intakten Haut als nicht reizend (FhG, 1982 a; Weeks und Pope, 1974; FDRL, 1976 a; Younger Laboratories, 1958, 1972 a, b, c, 1973), in zwei Studien als leicht reizend (FDRL, 1976 b; Younger Laboratories, 1971) und in einer Studie als mäßig reizend (Malette und von Haam, 1952). Die Reizerscheinungen waren meist innerhalb von 72 Stunden reversibel. Insgesamt wirkte Diphenylkresylphosphat somit an der intakten Haut überwiegend nicht reizend. An der skarifizierten Haut war Diphenylkresylphosphat leicht reizend (Weeks und Pope, 1974).

Schleimhautreizwirkung

Die Untersuchungen zur Schleimhautreizwirkung von Diphenylkresylphosphat sind in [Tabelle 3](#) dargestellt. Sie umfassen meist ältere Studien, in denen sich Diphenylkresylphosphat als nicht reizend (FhG, 1982 b; FDRL, 1976 a, b; Weeks und Pope, 1974) bzw. als leicht reizend erwies (Ciba-Geigy, 1984 b; Younger Laboratories, 1958, 1971, 1972 a, b, c, 1973). Die Reizerscheinungen waren meist innerhalb von 48 Stunden reversibel. Nach den vorliegenden Ergebnissen erwies sich Diphenylkresylphosphat am Auge insgesamt als leicht reizend.

Anfang Tabelle 2

Tabelle 2. Hautreizwirkung von Diphenylkresylphosphat am Kaninchenrücken

Produkt	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Reomol CDP (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	OECD-Richtlinie Nr. 404	leichtes bis deutliches Erythem bei 3 Tieren nach 30 bis 60 Minuten	innerhalb von 72 Stunden reversibel	keine Angaben	Ciba-Geigy, 1984 a
Disflamoll DPK (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	OECD-Richtlinie Nr. 404	keine Effekte nach 1, 24, 48, 72 Stunden und nach 8 Tagen (Reizwert 0)	-	nicht reizend	FhG, 1982 a
Kronitex 300, SS-578 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize (16 CFR 1500.41), 0,5 ml für 24 Stunden auf die intakte und skarifizierte Haut	nach 24 Stunden intakte Haut: Erythem 3/6, Ödem 0/6; skarifizierte Haut: Erythem 6/6 (Grad 1 bis 3), Ödem 1/6 (Grad 1); mittlerer Reizwert insgesamt 0,46	nach 72 Stunden reversibel	nicht reizend	FDRL, 1976 a
Kronitex CDP, SS-578 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize (16 CFR 1500.41), für 24 Stunden auf die intakte und skarifizierte Haut	nach 24 Stunden intakte Haut: Erythem 3/6 (Grad 1), Ödem 2/6 (Grad 1), skarifizierte Haut: Erythem 3/6 (Grad 1), Ödem 4/6 (Grad 1); nach 72 Stunden intakte Haut: Ödem 2/6 (Grad 1), skarifizierte Haut: 2/6 (Grad 1), Ödem 0/6; mittlerer Reizwert insgesamt 0,67	nach 72 Stunden nicht voll reversibel (keine längere Nachbeobachtung)	leicht reizend	FDRL, 1976 b
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	0,5 ml unverdünnt für 24 Stunden auf die intakte und skarifizierte Haut	nach 24 und 72 Stunden sowie nach 7 Tagen intakte Haut: keine Reizungen; skarifizierte Haut: nach 24 Stunden sehr leichtes Erythem um die Abrasionsstelle bei einem Tier	skarifizierte Haut: nach 72 Stunden und 7 Tagen reversibel	intakte Haut: nicht reizend, skarifizierte Haut: höchstens leicht reizend	Weeks und Pope, 1974

Tabelle 2. Hautreizwirkung von Diphenylkresylphosphat am Kaninchenrücken

Produkt	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,5 ml unverdünnt für 24 Stunden okklusiv auf die intakte Haut	keine Reizungen innerhalb von 7 Tagen	-	nicht reizend	Younger Laboratories, 1973
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,5 ml unverdünnt für 24 Stunden okklusiv auf die intakte Haut	keine Reizungen innerhalb von 7 Tagen	-	nicht reizend	Younger Laboratories, 1972 a
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,5 ml unverdünnt für 24 Stunden okklusiv auf die intakte Haut	keine Reizungen innerhalb von 7 Tagen	-	nicht reizend	Younger Laboratories, 1972 b
CP31862-2-AG143546	nach Draize, 0,5 ml unverdünnt für 24 Stunden okklusiv auf die intakte Haut	keine Reizungen innerhalb von 7 Tagen	-	nicht reizend	Younger Laboratories, 1972 c
Kresyldiphenylphosphat Ciba-Geigy (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,5 ml unverdünnt für 24 Stunden okklusiv auf die intakte Haut	nach 24 Stunden leichte Reizungen bei 3/3 Tieren (Grad 1 von maximal 8)	nach 48 Stunden reversibel	leicht reizend	Younger Laboratories, 1971
„OS-104“ (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,5 ml unverdünnt für 24 Stunden okklusiv auf die intakte Haut	keine Reizungen innerhalb von 72 Stunden	-	nicht reizend	Younger Laboratories, 1958
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	keine Angaben	mäßig reizend (keine weiteren Angaben)	nicht geprüft	mäßig reizend	Mallette und von Haam, 1952
* soweit angegeben					

Ende Tabelle 2

Anfang Tabelle 3

Tabelle 3. Schleimhautreizwirkung von Diphenylkresylphosphat am Kaninchenaug					
Produkt	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Reomol CDP (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	OECD-Richtlinie Nr. 405	sehr leichte konjunktivale Reizungen bei 3/4 Tieren (keine weiteren Angaben)	nach 72 Stunden reversibel	leicht reizend	Ciba-Geigy, 1984 b
Disflamoll DPC (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	OECD-Richtlinie Nr. 405	nach einer Stunde bei 2/3 Tieren Ausfluß, sonst keine Effekte	nach 24 Stunden reversibel	nicht reizend	FhG, 1982 b
Kronitex 300, SS-578 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach 16 CFR 1500.42, 0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden, bei 6 Tieren Augen ungespült, bei 3 Tieren Augen nach 4 Sekunden gespült	keine Effekte nach 24, 48, 72 Stunden und 7 Tagen am ungespülten und gespülten Auge	-	nicht reizend	FDRL, 1976 a
Kronitex CDP, SS-578 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach 16 CFR 1500.42, 0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden, 6 Tiere Augen ungespült, 3 Tiere Augen nach 4 Sekunden gespült	keine Effekte nach 24, 48, 72 Stunden und 7 Tagen am ungespülten und gespülten Auge	-	nicht reizend	FDRL, 1976 b
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden	keine Effekte an Cornea, Iris und Konjunktiven (6 Kaninchen)	-	nicht reizend	Weeks und Pope, 1974

Tabelle 3. Schleimhautreizwirkung von Diphenylkresylphosphat am Kaninchenauge

Produkt	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden	nach 10 Minuten und einer Stunde leichtes bis mäßiges Erythem, sehr leichtes Ödem, Sekretion, nach 24 Stunden leichtes Erythem, leichte Sekretion; mittlerer Reizwert 11,3 von 110	nach 48 Stunden und 7 Tagen	leicht reizend	Younger Laboratories, 1973
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden	nach 10 Minuten leichtes Erythem, mäßige Sekretion, nach einer Stunde leichtes Erythem, Sekretion, mittlerer Reizwert 8/11; nach 24 Stunden Sekretion, mittlerer Reizwert 4/110	nach 48 Stunden reversibel	leicht reizend	Younger Laboratories, 1972 a
Santicizer 140 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden	nach 10 Minuten leichtes bis mäßiges Erythem, sehr leichtes Ödem bei 2/3 Tieren, Sekretion; nach einer Stunde leichtes bis mäßiges Erythem, Sekretion, mittlerer Reizwert 9,3/110; nach 24 Stunden leichtes Erythem und Sekretion	nach 48 Stunden reversibel	leicht reizend	Younger Laboratories, 1972 b

Tabelle 3. Schleimhautreizwirkung von Diphenylkresylphosphat am Kaninchenaug

Produkt	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer*	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
CP 31862-2-AG143546 (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden	nach 10 Minuten leichtes Erythem, sehr leichtes Ödem, mäßige Sekretion; nach einer Stunde mäßiges Erythem, leichtes Ödem und mäßige Sekretion; nach 24 Stunden leichtes bis mäßiges Erythem, mäßige Sekretion	nach 48 Stunden reversibel	leicht reizend	Younger Laboratories, 1972 c
Diphenylkresylphosphat-Ciba-Geigy UK Limited (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden	nach 10 Minuten mäßige Sekretion; nach einer Stunde leichtes Erythem, mäßige Sekretion, mittlerer Reizwert 6/110	nach 24 Stunden reversibel	leicht reizend	Younger Laboratories, 1971
„OS-104“ (keine Angaben zum Reinheitsgrad)	nach Draize, 0,1 ml unverdünnt für 24 Stunden	nach einer Stunde mäßige Rötung der Konjunktiven, leichtes Ödem und Sekretion, mittlerer Reizwert nach einer Stunde 6,6/110, nach 4 Stunden 8,0/110, nach 24 Stunden 4,6/110, nach 48 Stunden 2,6/110	nach 72 Stunden reversibel	leicht reizend	Younger Laboratories, 1958

* soweit angegeben

Ende Tabelle 3

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Unverdünntes Diphenylkresylphosphat (Santicizer 140) bewirkte im Patch-Test an 2 bis 4 Kaninchen (keine weiteren Angaben) eine leichte Reizung. Eine Auslösebehandlung nach 14 Tagen ergab keine Hinweise auf sensibilisierende Eigenschaften (Malette und von Haam, 1952).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Versuche mit (wahrscheinlich) o-Kresyl-haltigem Diphenylkresylphosphat

Je 4 Meerschweinchen erhielten 0,1, 0,2, 0,4, 0,6 bzw. 0,8 ml Diphenylkresylphosphat (keine Angaben zum Reinheitsgrad)/kg Körpergewicht/Tag (entsprechend ca. 120, 240, 480, 720 bzw. 960 mg/kg Körpergewicht) 73 Tage lang auf die geschorene Haut (Fläche ca. 3 cm²). Eine Kontrollgruppe von 4 Tieren erhielt das Formulierungsmittel Olivenöl. Bei allen Tieren einschließlich der Kontrollgruppe trat ein leichtes Erythem mit Schuppenbildung auf. Die Autoren führten diese Reizung auf das Formulierungsmittel Olivenöl zurück. Ab 0,2 ml/kg Körpergewicht kam es zusätzlich zu einer dosis- bzw. konzentrationsabhängigen Alopezie. Die Körpergewichtszunahme war ab 0,6 ml/kg Körpergewicht vermindert, das Lebergewicht unverändert. 0,4 ml/kg Körpergewicht führten bei 2 Tieren zu einer Lähmung der hinteren Extremitäten, höhere Dosierungen zu Lähmungen der hinteren Extremitäten und der unteren Abschnitte der Rückenmuskulatur bei allen Tieren (Angaben zum Zeitpunkt des Lähmungsbeginns lagen nicht vor). Je 2 Tiere der Dosisgruppen 0,6 und 0,8 ml/kg Körpergewicht verendeten in der letzten Versuchswoche. In der Leber kam es nach 0,4 ml/kg Körpergewicht zu erheblicher Blutfülle, Vermehrung der Kollagenfasern in den Sinusoiden, disseminierter großtropfiger Verfettung und mäßigem Glykogenschwund. 0,6 ml/kg Körpergewicht bewirkten massive terminale Hyperämie der Leber mit intralobulären Blutungen, erheblichen Glykogenschwund und mittel- bis großtropfige zentral-intermediäre Verfettung. 0,8 ml/kg Körpergewicht verursachten massive terminale Hyperämie mit intralobulären Blutungen, erheblichen Glykogenschwund, mittel- bis großtropfige zentral-intermediäre Verfettung und Gruppennekrosen von Leberzellen sowie völligen Glykogenschwund. In den Nebennieren traten nach Beschreibung der Autoren ab 0,4 ml/kg Körpergewicht Hyperplasien und Ausbildung von Fettzysten

und -vakuolen im Cortex sowie eine Hyperämie in Cortex und Medulla auf. Das Rückenmark wurde nur bei denjenigen Tieren untersucht, bei denen es zu Lähmungen gekommen war. Im Vordergrund standen Ödem der weißen Substanz, insbesondere der Vorderstränge, sowie Blutungen in der grauen Zone (Geffke et al., 1970).

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Versuche mit (wahrscheinlich) o-Kresyl-haltigem Diphenylkresylphosphat

Diphenylkresylphosphat (keine Angaben zum Reinheitsgrad) wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test in zwei Untersuchungen an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 auf mutagene Eigenschaften im Standard-Platteninkorporationstest geprüft. Es kamen Konzentrationen von 20 bis 12500 µg/Platte zum Einsatz. Die Testsubstanz zeigte ab 20 µg/Platte eine konzentrationsabhängige bakteriotoxische Wirkung und präzipitierte ab 2500 µg/Platte. Die Versuche wurden ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) durchgeführt. Beide Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften (Zeiger et al., 1987; Bayer, 1988 b).

Keine mutagene Wirkung zeigte Diphenylkresylphosphat (keine Angaben zum Reinheitsgrad) auch in einem weiteren Standard-Platteninkorporationstest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 100, TA 1535, TA 1538, TA 98 und TA 1537 sowie an Escherichia coli WP2uvrA ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Phenobarbital und 5,6-Benzoflavon induzierter Rattenleber). Die eingesetzten Konzentrationen betragen 312,5 bis 5000 µg/Platte (Lösungsmittel DMSO). In zwei voneinander unabhängigen Versuchsdurchgängen wirkte Diphenylkresylphosphat weder ohne noch mit metabolischer Aktivierung mutagen (Shibuya et al., 1995; JETOC, 1997).

Auch in einem Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präinkubation an Salmonella typhimurium konnten ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Ratten- bzw. Hamsterleber) keine mutage-

nen Eigenschaften von Diphenylkresylphosphat (keine Angaben zum Reinheitsgrad) nachgewiesen werden (keine weiteren Angaben; NTP, 1982).

Versuche mit o-Kresyl-freiem Diphenylkresylphosphat

Diphenylkresylphosphat (41,9 %; 26,2 % Triphenylphosphat, 24 % Phenyl-dikresylphosphat, 7,5 % Trikresylphosphat, Tri-o-kresylphosphat nicht nachweisbar) wurde in vitro an CHL/IU-Zellen des Chinesischen Hamsters auf klastogene Wirkung geprüft. Als Formulierungsmittel diente DMSO. In einem Vorversuch wurden als zytotoxische Konzentrationen (50 % Hemmung des Zellwachstums) bei Exposition über 6 Stunden ohne metabolische Aktivierung 0,043 mg/ml und mit metabolischer Aktivierung 0,037 mg/ml ermittelt. Bei Exposition über 48 Stunden betrug die zytotoxische Konzentration 0,016 mg/ml. Im Hauptversuch wurden bei 6stündiger Exposition Konzentrationen von 0,043, 0,022 und 0,011 mg/ml ohne und mit metabolischer Aktivierung eingesetzt. Ohne metabolische Aktivierung ergab sich kein Hinweis auf eine chromosomenschädigende Wirkung oder die Induktion von Polyploidien (800 Zellen/Gruppe), ebenso mit metabolischer Aktivierung bis 0,022 mg/ml (200 Zellen/Gruppe). Mit metabolischer Aktivierung wurde in der höchsten Konzentration eine Zunahme von Chromosomenschädigungen, aber keine signifikante Zunahme von Polyploidien festgestellt (Tanaka et al., 1995; JETOC, 1997). Die Bewertbarkeit dieser Beobachtungen wird allerdings durch die im Vorversuch nachgewiesene Zytotoxizität der eingesetzten Konzentrationen eingeschränkt. Die Zytotoxizität wurde im Hauptversuch nicht geprüft, allerdings läßt die Auswertung geringer Zellzahlen von nur 93 Zellen für die Klastogenität und 125 Zellen für die Polyploidie-Induktion in dieser Konzentration in der ersten Testserie auf eine hohe Zytotoxizität schließen. Die Hauptstudie mit 24- und 48stündiger Exposition wurde mit Testsubstanzkonzentrationen von 0,016, 0,008 und 0,004 mg/ml und lediglich ohne metabolische Aktivierung durchgeführt und erbrachte keinen Hinweis auf eine chromosomenschädigende Wirkung (Tanaka et al., 1995).

7.6.2 In vivo

Versuche mit o-Kresyl-freiem Diphenylkresylphosphat

Technisches Diphenylkresylphosphat (44,4 % Gesamt-Diphenylkresylphosphat, ohne o-Kresol-Anteile) wurde im Mikronukleustest auf klastogene Wirkung geprüft. Männliche und weibliche NMRI-Mäuse (Ausgangsgewicht 30,1 bis 40,2 g) erhielten einmal 0 (Kontrollen), 100, 300 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal. Als Lösungsmittel diente Maiskeimöl. Die Dosierungen wurden aufgrund eines vorausgegangenen Toxizitätsversuches gewählt, in dem sich 1000 mg/kg Körpergewicht als höchste verträgliche Dosis erwiesen hatten. Nach 16 Stunden (1000 mg/kg Körpergewicht), 24 Stunden (100, 300 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht) sowie 48 Stunden (1000 mg/kg Körpergewicht) wurde von 5 Mäusen/Dosis und Geschlecht das Femurknochenmark aufgearbeitet und das Verhältnis der polychromatischen Erythrozyten zu den normochromatischen Erythrozyten sowie die Anzahl der Mikronuklei-haltigen polychromatischen Erythrozyten bestimmt. Es wurden jeweils 1000 Zellen ausgewertet. Die Tiere der 1000 mg/kg-Gruppe zeigten toxische Symptome (herabgesetzte Spontanaktivität, geschlossene Augenlider, Krämpfe) und 1 von 18 Mäusen verendete. 24 Stunden nach der Applikation der höchsten Dosis (1000 mg/kg Körpergewicht) war die Anzahl der normochromatischen Erythrozyten leicht erhöht (1033 gegen 721 in der Kontrolle), was als zytotoxischer Effekt gedeutet wurde. In keiner Dosisgruppe und zu keinem Untersuchungszeitpunkt kam es zu einem Anstieg der Mikronuklei-haltigen polychromatischen Erythrozyten. Diphenylkresylphosphat besaß somit in diesem Versuch keine chromosomenschädigende Wirkung (CCR, 1993).

7.7 Kanzerogenität

Keine Information vorhanden.

7.8 Reproduktionstoxizität

Versuche mit o-Kresyl-freiem Diphenylkresylphosphat

In einem Vorversuch zur pränatalen Toxizität von technischem Diphenylkresylphosphat (44,4 % Gesamt-Diphenylkresylphosphat) erhielten je 6 weibliche CD-Ratten (Anfangsgewicht 211 bis 259 g) vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit 0 (Kontrollen), 110, 330 bzw. 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag in Maiskeimöl mittels Schlundsonde. Ein Tier der 1000 mg/kg-Gruppe mußte am 12. Tag der Gestation in moribundem Zustand getötet werden. Bei den überlebenden Ratten dieser Gruppe wurden Speichelfluß, Hypoaktivität, gekrümmte Haltung und Piloarrektion beobachtet. Der Körpergewichtszuwachs in der 1000 mg/kg-Gruppe war in der ersten Hälfte des Versuches verzögert, die Futteraufnahme marginal vermindert und die Wasseraufnahme bis Versuchsende erhöht. Die Ratten der mittleren und unteren Dosisgruppen waren klinisch unauffällig und unterschieden sich hinsichtlich der Körpergewichtsentwicklung nicht von den Kontrollen. Die Sektion am 20. Versuchstag ergab keine behandlungsbedingten Befunde. Embryo- bzw. fetotoxische Effekte wurden nicht beobachtet. Eine leicht erhöhte Inzidenz an Kavernenbildung in den Nieren und Hydroureter bei den Feten in der 1000 mg/kg-Gruppe war nach den Autoren möglicherweise behandlungsbedingt. Dieser Befund zeigte sich in der Hauptstudie einschließlich der höchsten geprüften Dosis von 900 mg/kg Körpergewicht nicht (Pharmaco::LSR, 1995 b).

Aufgrund der Ergebnisse des Vorversuches erhielten je 22 weibliche CD-Ratten (Anfangsgewicht 212 bis 266 g) vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit 0 (Kontrollen), 100, 300 bzw. 900 mg technisches Diphenylkresylphosphat (Gesamt-Diphenylkresylphosphat 44,4 %)/kg Körpergewicht als Lösung in Maiskeimöl mittels Schlundsonde. Die Untersuchungen erfolgten gemäß der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 414. Zur Untersuchung von hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern am 16. Tag wurden je 5 weibliche Ratten als Satellitengruppe mitgeführt. Am 20. Tag erfolgte die Schnittentbindung. Die Ratten der 300 und 900 mg/kg-Gruppen zeigten dosisabhängig Speichelfluß nach der Applikation, die der 900 mg/kg-Gruppe darüber hinaus Haarverlust, Piloarrektion und ungepflegtes sowie braun verfärbtes Fell. Vom 7. bis 10. Gestationstag wurde weiterhin eine verminderte Körpergewichtsentwicklung und während der ersten Tage der Behandlung

eine reduzierte Futteraufnahme in der 900 mg/kg-Gruppe sowie während der gesamten Behandlungszeit eine erhöhte Wasseraufnahme ab 300 mg/kg Körpergewicht beobachtet. Die Sektion der Muttertiere war ohne substanzbedingte Befunde. Die hämatologische Untersuchung der Muttertiere ergab in allen Dosisgruppen Anzeichen von Anämie, die jedoch in der 100 mg/kg-Gruppe nur marginal waren. Leukozytose fand sich bei den Tieren der 300 und 900 mg/kg-Gruppe, in der 900 mg/kg-Gruppe auch Polychromasie und/oder Hypochromasie. Klinisch-chemisch fanden sich in der mittleren und hohen Dosisgruppe erniedrigte Albumin-Konzentrationen sowie leicht erhöhte α -Globulin- und hohe β -Globulin-Konzentrationen. 900 mg/kg Körpergewicht bewirkten außerdem erhöhte Alanin- und Aspartataminotransferase-Aktivitäten sowie marginal erniedrigte Glukose-Konzentrationen im Plasma. In keiner der Dosisgruppen waren bei den Feten Überlebensraten, Wachstum und Entwicklung in utero sowie andere reproduktionstoxikologische Parameter beeinträchtigt. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet. Der no observed adverse effect level für die Muttertiere wurde mit 100 mg/kg Körpergewicht und der no effect level für die Feten mit 900 mg/kg Körpergewicht angegeben (Huntingdon Life Sciences, 1996).

In einer modifizierten Untersuchung zur Reproduktionstoxizität erhielten Gruppen zu je 10 männlichen und 10 weiblichen SD-Ratten (Ausgangsgewicht 290 bis 316 bzw. 180 bis 225 g) 0 (Kontrollen), 12, 60 bzw. 300 mg technisches Diphenylkresylphosphat (Reinheitsgrad 41,9 %, frei von Tri-o-kresylphosphat und anderen o-Isomeren)/kg Körpergewicht/Tag in Olivenöl mittels Schlundsonde. Der Behandlungszeitraum umfaßte bei den männlichen und weiblichen Ratten 14 Tage vor der Paarung sowie die Zeit während der Paarung und dauerte bei den männlichen Tieren bis einen Tag vor der geplanten Tötung, insgesamt 45 Tage, und bei den weiblichen Tieren die gesamte Trächtigkeit bis zum dritten Laktationstag, insgesamt 41 bis 45 Tage. Die Dosierungen wurden aufgrund der Ergebnisse eines 2wöchigen Vorversuches gewählt, in dem sich Dosen von 500 und 1000 mg/kg Körpergewicht als toxisch erwiesen hatten (verminderte Motilität, Gangarrhythmie, Salivation, verlangsamte Atmung, Todesfälle, erhöhte Leber- und Nebennierengewichte), bei den männlichen Ratten Hodenatrophie gesehen wurde und sich bei den weiblichen Tieren keine Trächtigkeit eingestellt hatte. Die Ratten der 300 mg/kg-Gruppe entwickelten während der Sondierung Speichelfluß. Die Körpergewichtsentwicklung der männlichen und

weiblichen Tiere der 300 mg/kg-Gruppe und der weiblichen Tiere der 60 mg/kg-Gruppe war leicht retardiert, die der weiblichen Ratten der 60 mg/kg-Gruppe im letzten Drittel der Trächtigkeit deutlich. Der Futterverbrauch war bei den männlichen Ratten der 300 mg/kg-Gruppe bis zum 28. Versuchstag und der 60 mg/kg-Gruppe bis zum 7. Versuchstag erhöht. Der Trinkwasserverbrauch in der 300 mg/kg-Gruppe lag bei beiden Geschlechtern über dem der Kontrolltiere. Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen wurden nur bei den männlichen Ratten durchgeführt. Dabei ergaben sich in der oberen Dosisgruppe Anzeichen von Anämie mit Leukozytose. Die Cholinesterase-Aktivitäten waren im Serum, in den Erythrozyten und im Gehirn in den Dosisgruppen 60 und 300 mg/kg Körpergewicht dosisabhängig signifikant erniedrigt. In der oberen Dosisgruppe waren die Aktivitäten der Alaninaminotransferase und der γ -Glutamyltransferase sowie der Calcium-Wert erhöht, die Aktivität der Aspartataminotransferase sowie die Werte für Triglyzeride und Albumin und das Verhältnis Albumin/Globulin erniedrigt. Erhöht war in den beiden oberen Dosisgruppen das Gesamt-Cholesterin. In der oberen Dosisgruppe kam es zu einem erhöhten Harnvolumen mit erniedrigtem spezifischen Gewicht und erniedrigtem pH-Wert. Bei Versuchsende waren bei den männlichen Ratten der 300 mg/kg-Dosisgruppe die relativen Organgewichte von Leber, Nieren und Nebennieren und bei den Tieren der 60 mg/kg-Gruppe die von Leber und Nebennieren erhöht. Die weiblichen Ratten der oberen Dosisgruppe wiesen eine Erhöhung der relativen Leber- und Nebennierengewichte auf. Makroskopisch waren in der oberen Dosisgruppe bei allen Tieren die Nebennieren und bei 5 der männlichen Ratten die Lebern vergrößert. Im Drüsenmagen fanden sich bei 7/10 männlichen Ratten Erosionen. Vergrößerte Nebennieren wurden auch bei einem männlichen und 7 weiblichen Tieren, eine vergrößerte Leber bei einem männlichen Tier der 60 mg/kg-Gruppe festgestellt. Histopathologisch wurde bei beiden Geschlechtern der oberen und mittleren Dosisgruppen Vakuolisierung der Nebennierenrinde befundet. Weiterhin wurden fettige Veränderungen des Epithels der proximalen Tubuli bei den männlichen Ratten der 300 mg/kg-Gruppe und dosisabhängig bei den weiblichen Ratten ab 60 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Bei 6 männlichen Tieren der 300 mg/kg-Gruppe wurden im Drüsenmagen Nekrosen der Schleimhaut diagnostiziert. 2 weibliche Tiere der 60 mg/kg- und 3 der 300 mg/kg-Gruppe zeigten Thymusatrophie. Die Testes von 9/10 Ratten der oberen Dosisgruppe wiesen eine Atrophie der Samenkanälchen mit verminderter Spermienzahl und Degeneration des Keimepithels auf.

Bei 6 nicht trächtigen Weibchen bzw. Weibchen ohne Partus der oberen Dosisgruppe zeigten sich in den Eierstöcken Hypertrophie und Hyperplasie der interstitiellen Zellen. Die reproduktionstoxikologischen Parameter ergaben in der 300 mg/kg-Gruppe eine herabgesetzte Fertilitätsrate und Nidationsrate sowie eine tendenziell verringerte Geburtenrate, was auf die Hemmung der Spermiogenese bei den männlichen Elterntieren zurückgeführt wurde. Kopulationsrate, Graviditätsdauer, Anzahl der Corpora lutea, Wurf-Index und Laktationsverhalten waren durch die Behandlung nicht beeinträchtigt. Auch war bei den Feten bezüglich Anzahl der lebend geborenen, Geschlechtsverhältnis, Allgemeinzustand, Körpergewicht und äußerem Erscheinungsbild kein Einfluß durch die Behandlung erkennbar. Skelettale oder Weichteilmißbildungen traten nicht auf. Der no effect level wurde für den subakuten Versuch für männliche und weibliche Ratten mit 12 mg/kg Körpergewicht, bezüglich der Reproduktionstoxizität für die männlichen Elterntiere mit 60 mg/kg Körpergewicht, für die weiblichen Elterntiere mit 300 mg/kg Körpergewicht und für die Jungtiere mit 300 mg/kg Körpergewicht angegeben (Matsuura et al., 1995; JETOC, 1997).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Technisches Diphenylkresylphosphat bewirkt beim Tier eine verzögert einsetzende Polyneuropathie. Neurotoxisch sind offenbar nur das o-Kresyl-Isomer des Diphenylkresylphosphats bzw. technische Diphenylkresylphosphat-Gemische, die das o-Kresyl-Isomer enthalten. Nur das o-Kresyl-Isomer kann Phenylsaligeninphosphat bilden, ein Metabolit, der für die Neurotoxizität verantwortlich gemacht wurde (Johnson, 1969, 1975).

Zur Bildung eines Phenylsaligeninphosphats ist eine o-Alkylsubstitution am Phenylring notwendig, außerdem muß der α -Kohlenstoff der o-Alkyl-Gruppe mindestens ein Wasserstoffatom besitzen (Johnson, 1975; Johannsen et al., 1977). Im ersten Schritt wird das NTE-Enzym („neuropathy target esterase“, früher „neurotoxic esterase“) durch Phenylsaligeninphosphat phosphoryliert. In einem zweiten Schritt wird durch Hydrolyse der Ester-

gruppe der Enzym-Substrat-Komplex ionisiert. Dieses führt zu einer Inaktivierung („aging“) des Enzyms (Johnson, 1975).

Versuche mit (wahrscheinlich) o-Kresyl-haltigem Diphenylkresylphosphat

Die einmalige bzw. mehrmalige orale bzw. subkutane Verabreichung von technischem Diphenylkresylphosphat (Santicizer 140) bzw. Diphenyl-o-kresylphosphat bewirkte bei Hühnern 2 bis 3 Wochen nach der Gabe neurotoxische Symptome (Hinken, Ataxie, Lähmung der Extremitäten). Histopathologisch ließ sich eine fokale axonale Degeneration bzw. Demyelinisierung im Cerebrum, im cerebellaren Folium, im Rückenmark sowie im Sehnerv erkennen (Hine et al., 1956; Henschler, 1959; Aldridge und Barnes, 1966 a; IBT, 1972 a, b, 1975; Lotti und Johnson, 1980; Lotti et al., 1988). Das von Hine et al. (1956) verwendete Produkt hatte einen Reinheitsgrad von $\geq 98\%$, das von Henschler (1959) verwendete einen Anteil von 40,3 Gewichtsprozent o-Kresol im aromatischen Anteil. Weitere Angaben zur Zusammensetzung der Testsubstanzen lagen nicht vor.

100 mg Diphenylkresylphosphat/kg Körpergewicht mit ca. 2,2 % o-Isomeren-Anteil, 2mal täglich an den Versuchstagen 1 bis 3 und 21 bis 33 oral verabreicht, hatten bei 3 von 10 Hennen zu neurotoxischen Symptomen und nach 42 Tagen zu histopathologischen Nervenveränderungen geführt. Die graphisch ermittelte kumulative ED₅₀ wurde mit 1230 mg/kg Körpergewicht angegeben (Johannsen et al., 1977).

Der no effect level für eine neurotoxische Wirkung (Hinken sowie Lähmung der Extremitäten) dürfte für Diphenyl-o-kresylphosphat bei einmaliger oraler Gabe für die Henne bei 30 mg/kg Körpergewicht liegen (Lotti und Johnson, 1980).

Bezüglich der Hemmung der NTE-Aktivität im Gehirn, Rückenmark sowie in den peripheren Nerven lag der effect level für die Henne bei einmaliger oraler Verabreichung bei 10 mg Diphenyl-o-kresylphosphat/kg Körpergewicht. Die Hemmung trat innerhalb von 24 Stunden ein (Aldridge und Barnes, 1966 b; Johnson, 1969; Lotti und Johnson, 1980; Caroldi und Lotti, 1982).

Auch in einer späteren Untersuchung konnte gezeigt werden, daß Diphenyl-o-kresylphosphat (Reinheitsgrad > 99 %) bereits nach einmaliger oraler Gabe von 10 mg/kg Körpergewicht bei Hennen nach 23 Stunden im Gehirn zu einer Senkung der NTE-Aktivität um 86 % führte, während 1000 mg der m- und p-Isomeren/kg Körpergewicht unwirksam waren (Sprague und Castles, 1985).

Die orale Verabreichung von 2,5 mg Diphenyl-o-kresylphosphat/kg Körpergewicht/Tag über 10 Wochen führte bei den 3 eingesetzten Hennen zu einer 60prozentigen Hemmung der NTE-Aktivität im Gehirn und einer 45prozentigen Hemmung im Rückenmark. Ein Gleichgewichtsspiegel stellte sich etwa nach der 2. bis 3. Applikationswoche ein. Die NTE-„ähnliche“ Aktivität in der Milz war leicht gehemmt, während kein Einfluß auf die NTE-„ähnliche“ Aktivität im lymphatischen Gewebe beobachtet werden konnte. Klinisch ließen sich während der Verabreichungsperiode und während einer 3wöchigen Nachbeobachtungsperiode keine neurotoxischen Erscheinungen beobachten. Histopathologische Veränderungen traten ebenfalls nicht auf (Johnson und Lotti, 1980; Lotti und Johnson, 1980).

Die klinischen Symptome einer verzögert einsetzenden Polyneuropathie konnten bei Hennen durch einmalige orale Verabreichung von 50 mg Diphenyl-o-kresylphosphat/kg Körpergewicht bzw. tägliche Verabreichung von 5 mg/kg Körpergewicht vom 22. bis 35. Versuchstag im Anschluß an eine 21tägige Verabreichung von 2,5 mg Diphenyl-o-kresylphosphat/kg Körpergewicht/Tag ausgelöst werden. Die Neuropathie setzte ca. 2 Wochen nach der letzten Gabe ein (Lotti und Johnson, 1980).

Eine Beeinflussung der Acetylcholinesterase- bzw. Butyrylcholinesterase-Aktivität im Gehirn und Rückenmark konnte bei einmaliger oraler Verabreichung von bis zu 70 mg Diphenyl-o-kresylphosphat/kg Körpergewicht bei der Henne nicht nachgewiesen werden. Die Plasma-Butyrylcholinesterase-Aktivität war leicht gehemmt (Lotti und Johnson, 1980).

Bei der Ratte bewirkte technisches Diphenylkresylphosphat (Zusammensetzung: 45 % Diphenylkresylphosphat, 35 % Triphenylphosphat, 18 % Di-kresylphenylphosphat, 2 % Trikresylphosphat; der o-Kresyl-Anteil betrug, bezogen auf alle Kresyl-Isomere, weniger als 0,09 %) ab einer einmalig oral applizierten Dosis von 150 mg/kg Körpergewicht eine Hemmung der Pseudocholinesterase-Aktivität im Plasma. Die Acetylcholinesterase-Aktivi-

tät im Glutealmuskel bzw. Gehirn blieb auch bei einer einmaligen oralen Verabreichung von 300 mg/kg Körpergewicht unbeeinflusst. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage (Vainiotalo et al., 1987).

Auf die geschorene intakte bzw. skarifizierte Rückenhaut (ca. 10 % der Körperoberfläche) erhielten jeweils 10 Kaninchen 617,6 bzw. 1235,2 mg Diphenylkresylphosphat (Santicizer 140, keine Angaben zur Zusammensetzung)/kg Körpergewicht/Tag an 5 Tagen/Woche über 4 Wochen. Die Expositionszeit/Tag betrug 6 Stunden, anschließend wurde die Applikationsfläche abgewaschen. 10 weitere Tiere dienten als Kontrollgruppe. Die Cholinesterase-Aktivität im Plasma bzw. in den Erythrozyten wurde vor Beginn des Versuches, am 13. bzw. 29. Versuchstag sowie 7, 14, 27 bzw. 41 Tage nach Beendigung der Applikationsperiode untersucht. In der Kontrollgruppe starben 3 Tiere, in der niedrigen Dosierung 7 Tiere während der Nachbeobachtungszeit, in der hohen Dosierung 8 Tiere während der Exposition und die übrigen 2 Tiere während der Nachbeobachtungszeit. An der Applikationsstelle kam es zu leichten Erythemen bzw. Ödemen, die aber während der Nachbeobachtungszeit wieder abklangen. An Vergiftungssymptomen traten Diarrhoe und ein signifikant verringertes Körpergewicht auf. Die Cholinesterase-Aktivitäten lagen am 13. und 29. Versuchstag sowie am 7., 14. bzw. 27. Nachbeobachtungstag signifikant unter denen der Kontrolltiere, hatten sich aber am 41. Nachbeobachtungstag wieder normalisiert (IBT, 1973).

Nach einer nur als englisches Abstract vorliegenden russischen Arbeit konnten neuroparalytische Effekte auch bei Meerschweinchen nach subkutaner Injektion von Diphenylkresylphosphat ausgelöst werden (keine Angaben zur Dosis und zur Anzahl der Injektionen), die jedoch schwächer waren, als die durch Trikresylphosphat mit 37 % o-Isomeren (Dvorkin, 1973).

Bei 4 Totenkopffüchsen bewirkte die einmalige intraperitoneale Verabreichung von 1000 mg Diphenylkresylphosphat (Santicizer 140, keine Angaben zur Zusammensetzung)/kg Körpergewicht 24 Stunden nach der Applikation eine 89prozentige Hemmung der Plasmacholinesterase-Aktivität. Die Cholinesterase-Aktivität in den Erythrozyten blieb unbeeinflusst (Weeks und Pope, 1974).

Versuche mit o-Kresyl-freiem Diphenylkresylphosphat

Während sich in den oben beschriebenen Untersuchungen mit o-Kresylhaltigem Diphenylkresylphosphat eindeutige neurotoxische Veränderungen ergeben haben, haben sich in den folgend beschriebenen Studien mit o-Kresyl-freiem Diphenylkresylphosphat keine derartigen Effekte gezeigt.

Keine Neurotoxizität bewirkte die orale Verabreichung eines Gemisches aus nur Diphenyl-m-kresylphosphat und Diphenyl-p-kresylphosphat (keine Angaben zum Verhältnis; 10 g/kg Körpergewicht 2mal pro Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, Verabreichung wiederholt nach 21 Tagen) bei 8 Hennen. Die Befundung erfolgte am 42. Versuchstag. Die kumulative Gesamtdosis betrug 120 g/kg Körpergewicht (Johannsen et al., 1977).

Auch in einer anderen Untersuchung konnte nach einmaliger oraler Verabreichung von 250 bis 5000 mg technischem Diphenylkresylphosphat (Disflamoll DPK)/kg Körpergewicht, ein technisches Produkt aus synthetischem Kresol, das arm an o-Isomeren war (keine weiteren Angaben), keine Neurotoxizität bei Hühnern beobachtet werden. Nach intraperitonealer Verabreichung kam es jedoch bei 2/5 Tieren zu Hinken und Lähmung der Extremitäten, allerdings nur in der höchsten Dosisgruppe von 5000 mg/kg Körpergewicht. Bei 30tägiger oraler Verabreichung derselben Charge Diphenylkresylphosphat in Konzentrationen von 100, 300, 1000 bzw. 3000 mg/kg Futter (entsprechend 207, 607, 2118 bzw. 4602 mg/kg Körpergewicht/Tag; pro Dosisgruppe 8 Hühner) sowie während 28 Nachbeobachtungstagen konnten keine neurotoxischen Symptome beobachtet werden (Bayer, 1971).

Nach einmaliger oraler Verabreichung von 100 mg Diphenylkresylphosphat (angeblich frei von Verunreinigungen, keine weiteren Angaben)/kg Körpergewicht an 4 Hennen konnten keine neurotoxischen Symptome und nach einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen keine histopathologischen Veränderungen im Gehirn, Rückenmark bzw. Ischiasnerv beobachtet werden. Ein weiteres Tier zeigte nach 3 Tagen einen unsteten Gang und nach einer Woche eine abnorme Zehenhaltung, die während des gesamten Beobachtungszeitraumes anhielten. Diese Beobachtung wurde vom Autor allerdings als nicht behandlungsbedingt angesehen (Hazleton, 1964).

7.11 Sonstige Wirkungen

Keine Information vorhanden.

8 Erfahrungen beim Menschen

10prozentiger Santicizer 140 (keine weiteren Angaben) bewirkte im Patch-Test bei 10 % der 15 bis 30 Probanden (keine weiteren Angaben) eine leichte Reizung der Haut. Eine Auslösebehandlung nach 14 Tagen ergab keine Hinweise auf sensibilisierende Eigenschaften (Malette und von Haam, 1952).

9 Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

Literatur

Aldridge, W.N., Barnes, J.M.

Further observations on the neurotoxicity of organophosphorus compounds
Biochem. Pharmacol., 15, 541 - 548 (1966 a)

Aldridge, W.N., Barnes, J.M.

Esterases and neurotoxicity of some organophosphorus compounds
Biochem. Pharmacol., 15, 549 - 554 (1966 b)

AMR (Affiliated Medical Research Inc., Princeton, N.J., USA)

Acute oral toxicity in rats using ICD 12057

Final Report, Contract No. 120-2445-104 (1974)

im Auftrag der FMC Corporation

NTIS/OTS 0512720

Bayer AG, Toxikologisches und gewerbehygienisches Laboratorium

Toxikologische Untersuchungen mit Disflamoll DPK und DPO bei Schafen
unveröffentlichter Bericht (1964)

Bayer AG, Institut für Toxikologie

Diphenylkresylphosphat (Disflamoll DPK) - Prüfung auf neurotoxische Wirkung bei Hühnern
unveröffentlichter Bericht Nr. 2892 (1971)

Bayer AG, Institut für Toxikologie

Disflamoll DPK (Diphenylkresylphosphat) - Akute Untersuchungen bei Hühnern
unveröffentlichter Bericht (1976)

Bayer AG, Institut für Toxikologie

Bestimmung der akuten Toxizität (LD_{50}) - Disflamoll DPK (= Diphenylkresylphosphat)
unveröffentlichter Bericht (1977)

Bayer AG, Institut für Toxikologie

Disflamoll DPK - Untersuchung zur akuten oralen Toxizität an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten
unveröffentlichter Bericht (1982)

Bayer AG

Grunddatensatz für Altstoffe Diphenylkresylphosphat, im Anhang DIN-Sicherheitsdatenblatt Disflamoll DPK (1988 a)

Bayer AG, Fachbereich Toxicology

Diphenylkresylphosphate - Salmonella/microsome test to evaluate for point mutagenic effects

unveröffentlichter Bericht Nr. 16525 (1988 b)

Bayer AG, Institut für Toxikologie

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 20.09.1990

Bayer AG, Institut für Toxikologie

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 13.11.1991

Caroldi, S., Lotti, M.

Neurotoxic esterase in peripheral nerve: assay, inhibition, and rate of resynthesis
Toxicol. Appl. Pharmacol., 62, 498 - 501 (1982)

CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG, Roßdorf)

Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with diphenyl cresylphosphate
(BG-Chemie No. 195)

unveröffentlichter Bericht, CCR-Projekt 295301 (1993)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Ciba-Geigy Pharmaceutical Division

Primary dermal irritation test in California rabbits

unveröffentlichter Bericht, Study 84L015 (1984 a)

zitiert in: EC (1996)

Ciba-Geigy Pharmaceutical Division

Eye irritation test in California rabbits

unveröffentlichter Bericht, Study 84L015 (1984 b)

zitiert in: EC (1996)

Ciba-Geigy AG

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom
28.06.1990

Dvorkin, E.A.

Relation between the toxic effect of triaryl phosphates and their chemical structure

Vopr. Gig. Tr. Prof. Pathol. Toxikol. Proizvod. Ispol'z. Fosfororg. Plastif., 80 - 82 (1973)

EC (European Commission)

European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien

IUCLID-Datensatz diphenyl tolyl phosphate

CD-ROM, ed. I (1996)

Eto, M., Casida, J.E., Eto, T.

Hydroxylation and cyclization reactions involved in the metabolism of tri-o-cresyl phosphate

Biochem. Pharmacol., 11, 337 - 352 (1962)

FDRL (Food and Drug Research Laboratories, Inc.)

Acute toxicity screening tests Kronitex® 300; synthetic triaryl phosphate

Report No. ICD/T-76-016 (1976 a)

im Auftrag der FMC Corporation

NTIS/OTS 0512720

FDRL (Food and Drug Research Laboratories, Inc.)

Acute toxicity screening tests Kronitex® CDP: cresyl diphenyl phosphate

Report No. ICD/T-76-017 (1976 b)

im Auftrag der FMC Corporation

NTIS/OTS 0512720

FhG (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung)

Bericht über die Prüfung von Disflamoll DPK auf primäre Hautreizwirkung

unveröffentlichter Bericht (1982 a)

im Auftrag der Bayer AG

FhG (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung)
Bericht über die Prüfung von Disflamoll DPK auf Schleimhautreizwirkung
unveröffentlichter Bericht (1982 b)
im Auftrag der Bayer AG

Fiege, H.
Cresols and xlenols
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A8, p. 25 - 59
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1987)

Geffke, I., Gohlke, R., Zschunke, E.
Zur perkutanen Intoxikation mit Diphenyl-Kresyl-Phosphat beim Meerschweinchen
Z. Gesamte Hyg., 16, 167 - 170 (1970)

Henschler, D.
Beziehungen zwischen chemischer Struktur und Lähmungswirkung von Triarylphosphaten
Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 237, 459 - 472 (1959)

Hine, C.H., Dunlap, M.K., Rice, E.G., Coursey, M.M., Gross, R.M., Anderson, H.H.
The neurotoxicity and anticholinesterase properties of some substituted phenyl phosphates
J. Pharmacol. Exp. Ther., 116, 227 - 236 (1956)

Hazleton Laboratories, Inc.
Neuropathologic study - chickens
Report (1964)
im Auftrag der Esso Research and Engineering Company
NTIS/OTS O206263

Huntingdon Life Sciences Ltd., England
BG-No. 195 diphenyl cresyl phosphate (mixture of isomers) (CAS No. 26444-49-5): te-
ratology study in the rat
unveröffentlichter Bericht Nr. 95/BSC003/0807 (1996)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

IBT (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.)
Neurotoxicity study with S-140, OR-188743 #3 in chickens
Report, IBT No. J1048 (1972 a)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

IBT (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.)
Neurotoxicity study with S-140, OR-188743 #4 in chickens
Report, IBT No. J1049 (1972 b)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

IBT (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.)
Subacute blood cholinesterase activity study with S-140 in albino rabbits
Report, IBT No. 601-02564 (1973)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

IBT (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.)
Neurotoxicity study with Santicizer 140, Lot No. MIC 286909 in chickens
Report, IBT No. 651-06153 (1975)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

JETOC (Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center)
Diphenyl cresyl phosphate
Information Sheet, Special Issue No. 2, 44 - 47 (1997)

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)
siehe auch: Monsanto (1977)

Johnson, M.K.
The delayed neurotoxic effect of some organophosphorus compounds. Identification of the phosphorylation site as an esterase
Biochem. J., 114, 711 - 717 (1969)

Johnson, M.K.
Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects. Mechanism of action and structure/activity studies
Arch. Toxicol., 34, 259 - 288 (1975)

Johnson, M.K., Lotti, M.
Delayed neurotoxicity caused by chronic feeding of organophosphates requires a high-point of inhibition of neurotoxic esterase
Toxicol. Lett., 5, 99 - 102 (1980)

Klose, W., Stenzel, J., Mayer, D.
Organische Phosphor-Verbindungen und Phosphorsäureester
in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
4. Aufl., Bd. 18, S. 377 - 398
Verlag Chemie, Weinheim (1977)

Lotti, M., Johnson, M.K.
Repeated small doses of a neurotoxic organophosphate. Monitoring of neurotoxic esterase in brain and spinal cord
Arch. Toxicol., 45, 263 - 271 (1980)

Lotti, M., Caroli, S., Moretto, A.
Blood copper in organophosphate-induced delayed polyneuropathy
Toxicol. Lett., 41, 175 - 180 (1988)

Mallette, F.S., von Haam, E.
Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. II. Plasticizers
Arch. Hyg. Occup. Med., 6, 231 - 236 (1952)

Matsuura, I., Iwai, M., Hoshino, N., Tsuchitani, M., Wako, Y., Toyota, N.
Tests zur kombinierten Untersuchung der Daueroralapplikations-Toxizität und der Fortpflanzungs-Entwicklungs-Toxizität von Diphenylkresylphosphat an Ratten (deutsche und englische Übersetzungen aus dem Japanischen)
Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals, 2, 281 - 294 (1995)

Monsanto Company

Evaluation of delayed neurotoxicity and dose-response relationships of phosphate esters in the adult hen (1977)
NTIS/OTS O205858

NTP (National Toxicology Program)
NTP Technical Bulletin, 7, 1 - 12 (1982)

Pharmaco::LSR Ltd., England

BG-No. 195 diphenyl cresyl phosphate (a mixtures of isomers) (CAS No. 26444-49-5):
four week toxicity study by oral administration to rats
unveröffentlichter Bericht Nr. 93/BSC001/1119 (1995 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Pharmaco::LSR Ltd., England

BG-No. 195 diphenyl cresyl phosphate (mixture of isomers) (CAS No. 26444-49-5): pre-
liminary teratology study in the rat
unveröffentlichter Bericht Nr. 94/BSC002/1132 (1995 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Sandmeyer, E.E., Kirwin, C.J., jr.

Esters

in: Clayton, G.D., Clayton, F. (eds.)
Patty's industrial hygiene and toxicology
vol. 2A, p. 2259 - 2412
John Wiley and Sons, New York (1981)

Sax, N.I., Lewis, R.J., sr. (eds.)

Hawley's condensed chemical dictionary
11th ed., p. 322
Van Nostrand Reinhold Company, New York (1987)

Shibuya, T., Katoh, M., Sakamoto, K., Hara, T., Ishihara, N., Kawakami, K., Matsuki, Y.,
Kitashima, M.

Rückmutationstests mit Diphenylkresylphosphat an Bakterien (deutsche Übersetzung
aus dem Japanischen)
Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals, 2, 295 - 298 (1995)

Sprague, G.L., Castles, T.R.

Estimation of the delayed neurotoxic potential and potency for a series of triaryl phosphate using an in vitro test with metabolic activation
Neurotoxicology, 6, 79 - 86 (1985)

Tanaka, N., Yamakage, K., Sasaki, K., Wakuri, S., Kusakabe, H., Hashimoto, K.

Chromosomenaberrationstests mit Diphenylkresylphosphat an gezüchteten Zellen von Chinesischen Hamstern (deutsche Übersetzung aus dem Japanischen)
Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals, 2, 299 - 302 (1995)

Vainiotalo, S., Verkkala, E., Savolainen, H., Nickels, J., Zitting, A.
Acute biological effects of commercial cresyl diphenyl phosphate in rats
Toxicology, 44, 31 - 44 (1987)

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

Weeks, M.H., Pope, C.R. (U.S. Army Environmental Hygiene Agency)
Toxicological evaluation of polyvinyl acetate (PVA) emulsion dust control material, May
1973 - March 1974 (1974)
NTIS/AD-784603

Younger Laboratories
Comparative oral toxicity of two Santicizer 140 samples prepared from different sources
of cresylic acid: Santicizer 140 (std) - (standard cresylic source), Santicizer 141 (no) -
(new cresylic source)
Bericht, Monsanto Project No. Y-58-13 (1956)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS 026227 und NTIS/OTS 206133

Younger Laboratories
Toxicological investigation of 'OS-104'
Bericht, Monsanto Project Number Y-58-43 (1958)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS 0545571

Younger Laboratories
Toxicological investigation of cresyl diphenyl phosphate, Ciba-Geigy (UK) Ltd. - Batch
17/18 - Lot: NBP 177067
Bericht, Monsanto Project Number Y-71-123 (1971)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

Younger Laboratories
Toxicological investigation of Santicizer 140 - OR.188743 # 3 (340)
Bericht, Monsanto Project Number Y-72-87 (1972 a)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

Younger Laboratories
Toxicological investigation of Santicizer 140 - Lot: 188743 # 5
Bericht, Monsanto Project Number Y-72-82 (1972 b)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

Younger Laboratories
Toxicological investigation of CP 31862-2 - Ag 143546
Bericht (1972 c)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

Younger Laboratories
Toxicological investigation of Santicizer 140 - OR 211305
Bericht, Monsanto Project Number Y-73-1 (1973)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS O206227

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W.
Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals
Environ. Mutagen., 9, Suppl. 9, 1 - 110 (1987)