

Ausgabe: Januar 2006**zuletzt geändert und ergänzt: März 2007**

Stand: November 2006

**Triisobutylphosphat
(CAS-Nr.: 126-71-6)****Arbeitsplatzgrenzwert gemäß TRGS900 Januar 2006: 50 mg/m³
Nachtrag November 2006 zur Spitzenbegrenzung: Kategorie II,
Überschreitungsfaktor 2**

CAS-Nr.	126-71-6
Schmelzpunkt	-50°C
Siedepunkt bei 1013 hPa	272,5°C
Dichte bei 20°C	0,96--0,965 g/cm ³
Dampfdruck bei 103°C	2 hPa

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0.09 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}$$

$$1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} = 10,87 \text{ mg/m}^3$$

Zum Arbeitsplatzgrenzwert von Triisobutylphosphat liegt eine Begründung von Januar 2006 vor (www.baua.de). In dieser Begründung wird kein Kurzzeitwert abgeleitet. Dies wird nun mit diesem Nachtrag nachgeholt.

Begründung:

Bei der Ableitung des Arbeitsplatzgrenzwertes steht die systemische Toxizität im Vordergrund, daher erfolgt die Zuordnung zu Kategorie II. Da die Datenbasis für eine Bewertung der lokalen Toxizität limitiert ist, wird der Überschreitungsfaktor auf 2 festgelegt.

Ausgabe: Januar 2006

Stand: August 2004

Triisobutylphosphat
(CAS-Nr.: 126-71-6)50 mg/m³

Molmasse	266,32
Schmelzpunkt	-50°C
Siedepunkt bei 1013 hPa	272,5°C
Dichte bei 20°C	0,96--0,965 g/cm ³
Dampfdruck bei 103°C	2 hPa

1 mg/m³ = 0.09 ml/m³ (ppm)1 ml/m³ (ppm) = 10,87 mg/m³**1 Daten aus tierexperimentellen Studien mit Relevanz für die Ableitung eines Arbeitsplatzrichtwertes (ARW)****1.1 Akute Inhalationstoxizität**

Triisobutylphosphat ist von geringer akuter Toxizität. Die Symptome bei Ratten nach akuter, 4-stündiger Inhalation von Triisobutylphosphat weisen bei 5140 mg/m³ (Aerosol) auf eine lokale Reizwirkung am Atemtrakt hin. Hierbei traten klinische Symptome wie z.B. Zittern, Dyspnoe, unkoordinierte Motorik, verminderte Spontanaktivität, gesträubtes Fell, verminderte Reflexe, blutfarbene und verkrustete Schnauzen, Niesen, verengte Lidspalten, rot gefärbter Speichel- und Nasenfluss auf. Makroskopisch ließ sich eine Verfärbung der Lunge bei der Hälfte der Tiere nachweisen. Nach 21 Tagen waren bis auf 1 Weibchen alle –Tiere frei von klinischen Symptomen (Hoechst 1989 a).

Akute Toxizität nach inhalativer Exposition von Triisobutylphosphat

Spezies	Konzentration	Expositionsdauer	Befund	Referenz
	mg/m ³	(h)		
Ratte 5M/5W	5140 (Aerosol, MMAD 1,3 µm)	4h	Prüfung gemäß OECD 403, Kopf-Nase-Exposition, analytisch bestimmt, keine Todesfälle, klinische Symptome (vgl. Text)	Hoechst 1989 a

1.2 Akute orale und dermale Toxizität

Die akute orale LD₅₀-Werte für die Ratte lag in verschiedenen Studien im Bereich >5000 mg/kg KG. In einer Studie an weißen Neuseeländer-Kaninchen lag die akute dermale LD₅₀ bei >5000 mg/kg KG (Monsanto 1989a und b).

1.3 Lokale Reizwirkung

In einer Studien zur lokalen Reizwirkung am Auge wurde bei 6 Kaninchen einmalig 0,1 ml Triisobutylphosphat in den Konjunktivalsack appliziert und die Augen nach 24 Stunden gespült. 1 Stunden nach Applikation wurden Rötung der Konjunktiven sowie teilweise Chemosis beobachtet, die nach 24 bis 72 Stunden abgeklungen waren. Effekte auf Iris oder Hornhaut traten bei keinem der Tiere auf. Somit zeigte Triisobutylphosphat eine geringe, rasch reversible Reizwirkung am Auge (Monsanto 1989d).

1.4 Toxizität bei wiederholter Exposition

Inhalative Aufnahme

In einer orientierenden Untersuchung zur Toxizität von Triisobutylphosphat mit wiederholter Inhalation (6 Stunden/Tag an 4 aufeinanderfolgenden Tagen) in einer gesättigten Atmosphäre einer Triisobutylphosphat-Konzentration, die zwischen 300 und 1000 ml/m³ schwankte, verendete 1 von 10 Mäusen, während 4 Ratten, ein Kaninchen, ein Meerschweinchen und eine Katze überlebten und keine äußerlich erkennbaren Befunde aufwiesen.(BASF 1953). Die Studie ist aufgrund der schwankenden Inhalationskonzentrationen nicht bewertbar und kann daher für die Ableitung eines ARW nicht herangezogen werden.

Orale Aufnahme

Ein Fütterungsversuch über 13 Wochen erhielten je 10 männliche und 10 weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Gruppe Triisobutylphosphat in den Konzentrationen 0, 200, 1000, 5000 mg/kg im Futter. In Satellitengruppen wurden ergänzende Untersuchungen der Harnblase durchgeführt. Die Dosierung entsprach einer täglichen Gabe von 0; 13,9; 68,4 und 364,1 mg/kg KG bei männlichen Ratten bzw. 0; 16,8; 84,3 und 403,9 mg/kg KG bei den weiblichen Ratten. Es traten keine Todesfälle und keine substanzbedingten Symptome auf. Während der gesamten Versuchszeit

bestanden keine Unterschiede in der Körpergewichtsentwicklung. In der höchsten Dosisgruppe ergaben sich Hinweise auf geringe Effekte auf den Anteil der neutrophilen Leukozyten (ohne Effekte auf weißes Blutbild, bei den Weibchen nicht signifikant), auf MCH bei den Männchen und den Cholesteringehalt im Blut bei den Männchen ohne histopathologisches oder klinisches Korrelat (keine Angabe zu historischen Kontrolldaten, hohe Variabilität der Einzeltierdaten). Bis zur höchsten getesteten Dosis kam es nicht zu makroskopisch oder mikroskopisch erkennbaren Organveränderungen. Bei 1000 mg/kg Futter entsprechend 68,4 bzw. 84,3 mg/kg KG und Tag wurden keine behandlungsbedingten Effekte beobachtet (Tabelle 2; Monsanto 1990).

Eine frühe Studie in vergleichbaren Dosisbereich bestätigt diese Einschätzung einer geringen Toxizität bei wiederholter Verabreichung. In einer Studie an je 5 männlichen und weiblichen Ratten wurde oral eine gesättigte wässrige Lösung (Trinkwasserversuch) von Triisobutylphosphat in einer Dosis von 430 mg/kg KG und Tag bei weiblichen Tieren bzw. von 440 mg/kg KG und Tag bei männlichen Tieren über 51 Tage gegeben. Es wurden keine Veränderungen der Körpergewichtszunahme und keine makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen festgestellt. (BASF 1953).

Tabelle 2: Toxizität von Triisobutylphosphat nach subchronischer Gabe

Spezies, Stamm, Zahl/Geschlecht/ Dosis	Dauer, Dosis	Befunde	Literatur
Ratte, SD, je 10 m/w	13 Wochen, 0, 200, 1000 bzw. 5000 mg/kg Futter (ca. 0, 14, 68 oder 346 mg/kg KGW bei den Männchen und ca. 0, 17, 84 oder 404 mg/mg KGW bei den Weibchen) Satellitengruppen: Bei 0 und 5000 mg/kg Futter je 10 M/W für die histologische Untersuchung der Harnblase nach 4 bzw. 21 Wochen und weitere Tiere wurden für eine 8wöchige Nachbeobachtungszeit zusätzlich mitgeführt	Keine Effekte auf die Körpergewichtsentwicklung, ophthalmoskopische Untersuchung ohne Befund, keine makroskopischen und mikroskopischen Befunde bei ca. 40 Organen, keine behandlungsbedingten Befunde, kein Hinweis auf Neurotoxizität. Ab 1000 mg/kg Futter: Weibchen: keine Veränderungen Männchen: gering erhöhte mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (105% der Kontrolle; von den Autoren nicht als behandlungsbedingt angesehen) 5000 mg/kg Futter: Weibchen: nicht signifikante Verminderung der neutrophilen Leukozyten Männchen: Verminderung des Anteils der neutrophilen Leukozyten (62 % der Kontrolle) bei unauffälligem weißen Blutbild gering erhöhter mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt und Hämoglobinkonzentration (108 % der Kontrolle) ohne sonstige Effekte auf das rote Blutbild erhöhter Cholesteringehalt im Blut (131 % der Kontrolle)	Monsanto 1990
Ratte	51 Tage 0, 430 (W) bzw. 440 (M) mg/kg über das Trinkwasser	Kein Einfluss auf die Körpergewichtszunahme, keine makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen	BASF 1953

Ableitung eines ARW

Die Daten zur Gentoxizität und Reproduktionstoxizität von Triisobutylphosphat (DFG 2002) sprechen nicht gegen die Ableitung eines ARW. Triisobutylphosphat ist von geringer akuter Toxizität. Nach akuter Inhalation von 5140 mg/m³ deuten die klinischen Symptome auf eine lokale Reizwirkung am Atemtrakt hin. Aussagekräftige Studien mit geringerer Expositionskonzentration zur Ableitung eines NOAEL für die lokale Reizwirkung liegen nicht vor. Am Auge führt Triisobutylphosphat zu einer geringen und rasch reversiblen Reizwirkung. Aus diesen Daten ist abzuleiten, dass die lokale Reizwirkung von Triisobutylphosphat nicht im Vordergrund steht und die Ableitung eines ARW daher möglich ist.

Zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung liegen keine bewertbaren Studien mit inhalativer Exposition vor, allerdings erlaubt eine valide 13-Wochen-Fütterungsstudie die Ableitung eines ARW. Bei 13-wöchiger oraler Verabreichung traten bei der Ratte bei 1000 mg/kg Futter (68 bzw. 84 mg/kg KG und Tag), keine behandlungsbedingten

Effekte auf. Bei der höchsten getesteten Dosis von 5000 mg/kg Futter wurden Veränderungen von Cholesterin und des Anteils der neutrophilen Leukozyten ohne Veränderung des weißen Blutbildes sowie gering erhöhter mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt und Hämoglobinkonzentration ohne sonstige Effekte auf das rote Blutbild beobachtet. Die toxikologische Relevanz dieser Befunde ist auch wegen des fehlenden klinischen oder histopathologischen Korrelats unklar. Die Dosis von 5000 mg/kg Futter wird als marginaler LOEL bewertet, der wahrscheinlich nur geringfügig über dem NOAEL liegt. Für die Ableitung eines ARW wird daher angenommen, dass der NAEL bei 2500 mg/kg Futter (170 bzw. 210 mg/kg KGW) liegt.

Die Ableitung eines ARW zu Triisobutylphosphat beruht auf den Ergebnissen einer oralen 13-Wochen Studie. Aus dieser Studie wird ein NAEL bei der Ratte 2500 mg/kg Futter (170 mg/kg KG und Tag bei männlichen Tieren bzw. 210 mg/kg KG und TAG bei weiblichen Tieren) abgeleitet.

Extrapolationsschritt	Extrapolationsfaktor	
Allometriefaktor oral	Ratte – Mensch	4
Zeitextrapolation systemische Effekte	SC – C	2
Korrekturfaktor 7 Tage (Fütterungsstudie) zu 5 Tage Exposition (Arbeitsplatz)	7 Tage – 5 Tage	0,7
Intraspeziesvariabilität		5
Gesamt		28

Aus einem NAEL oral an der Ratte aus einer subchronischen Studie von 170 mg/kg KGW/Tag und einem Gesamt-Extrapolationsfaktor von 28 resultiert für die Ableitung eines ARW eine Dosis von 6 mg/kg KGW/Tag. Für den Menschen entspricht eine Dosis von 6 mg/kg KG und Tag unter der Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg und eines aufgenommenen Luftvolumens von 10 m³ in 8 Stunden einer Luftkonzentration von 42 mg/m³. Nach dem „preferred value approach“ wird daher ein ARW von 50 mg/m³ vorgeschlagen.

Ein ARW von 50 mg/m³ liegt mit einem Faktor von 100 deutlich unterhalb der Konzentration, in der bei inhalativer Exposition Reizeffekte beobachtet wurden (5140 mg/m³). Dieser Abstand wird als ausreichend angesehen.

7 Literatur

- [1] DFG (2002): Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten – Triisobutylphosphat. 35. Lieferung 2002
- [2] Hoechst AG (1989 a) Triisobutylphosphat - Prüfung der akuten Aerosolinhalationstoxizität an männlichen und weiblichen SPF-Wistar Ratten, 4-Stunden - LC50. Hoechst AG, Pharma Forschung, Toxikologie und Pathologie Bericht Nr. 89.1632 im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, unveröffentlichter Bericht

- [3] Hoechst AG (1989 b) Triisobutylphosphat – Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften an Pirbright-White Meerschweinchen im Maximierungstest. Hoechst AG, Pharma Forschung, Toxikologie und Pathologie Bericht Nr. 89.0587 im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, unveröffentlichter Bericht
- [4] Monsanto (1989 a) Acute oral toxicity in rats with triisobutylphosphate. Monsanto, Department of Medicine & Health Sciences, Nr. BD-88-400-A, NTIS/OTS 058540, unveröffentlichter Bericht
- [5] Monsanto (1989 b) Acute dermal toxicity study in rabbits with triisobutylphosphate. Monsanto, Department of Medicine & Health Sciences, Nr. BD-88-400-B, NTIS/OTS 058541, unveröffentlichter Bericht
- [6] Monsanto (1989 c) Primary dermal irritation study in rabbits (4 hour exposure/semi-occlusive covering) with triisobutylphosphate. Monsanto, Department of Medicine & Health Sciences, Nr. BD-88-400-CNTIS/OTS 058542, unveröffentlichter Bericht
- [7] Monsanto (1989 d) Eye irritation study in rabbits with triisobutylphosphate. Monsanto, Department of Medicine & Health Sciences, Nr. BD-88-400-D, NTIS/OTS 058543 unveröffentlichter Bericht
- [8] Monsanto (1990) 90-day study of triisobutyl phosphate (TIBP) administered in feed to albino rats. Monsanto, Agricultural Company, Environmental Health Laboratory, Project No. ML-89-460, NTIS/OTS 0528780