

# Di-*n*-butylphosphat und seine technischen Gemische

## MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

- <sup>1</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland
- <sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

### Keywords

Toxizität, Gefahrstoff,  
Kanzerogenität, Harnblase,  
Reizwirkung

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the carcinogenicity classification of di-*n*-butyl phosphate [107-66-4] and its technical mixtures.

Di-*n*-butyl phosphate is irritating to the forestomach and the bladder of rats, causing epithelial hyperplasia, degeneration and ulceration of the bladder mucosa.

No carcinogenicity study has been performed with di-*n*-butyl phosphate. The bladder carcinogenicity of tri-*n*-butyl phosphate may be caused by the irritant effects of its metabolite di-*n*-butyl phosphate. Therefore, di-*n*-butyl phosphate and its technical mixtures are classified in Category 3 B for suspected carcinogens.

No inhalation study has been performed with di-*n*-butyl phosphate. The MAK value of tri-*n*-butyl phosphate cannot be applied to di-*n*-butyl phosphate because di-*n*-butyl phosphate is a stronger irritant. Therefore, no MAK value can be derived for di-*n*-butyl phosphate and its technical mixtures.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.  
Di-*n*-butylphosphat und  
seine technischen Gemische.  
MAK-Begründung, Nachtrag.  
MAK Collect Occup Health  
Saf. 2020 Mai;5(1):Doc003.  
DOI: [10.34865/mb10766kskd5\\_1](https://doi.org/10.34865/mb10766kskd5_1)

Manuskript abgeschlossen:  
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:  
11 Mai 2020

License: This article is distributed  
under the terms of the Creative  
Commons 4.0 International  
License. See license information  
at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



<b>MAK-Wert</b>	–
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (2019)</b>	<b>Kategorie 3 B</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≙ 8,722 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≙ 0,115 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

„Di-n-butylphosphat und seine technischen Gemische“ wurden im Jahr 2009 in die Kategorie 3 A für Kanzerogene eingestuft (Hartwig 2009). Mit diesem Nachtrag erfolgt eine Reevaluierung der Einstufung. Neue Daten zur Genotoxizität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

Technisches Di-n-butylphosphat wirkt beim Kaninchen reizend an der Haut und ätzend am Auge (Hartwig 2009).

Di-n-butylphosphat ist in In-vitro-Untersuchungen an Bakterien und Säugerzellen nicht genotoxisch. In-vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität oder Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor (Hartwig 2009).

Bei Applikation von Di-n-butylphosphat mit der Schlundsonde an Ratten über einen Zeitraum von ca. sechs Wochen werden ab ca. 63 mg/kg KG und Tag dosisabhängig Hyperplasien, Erosionen und Ulzerationen der Mukosa in Magen und Blase beobachtet, welche auf die Reizwirkung von Di-n-butylphosphat zurückzuführen sind. Das strukturähnliche Tri-n-butylphosphat hingegen, das zu Di-n-butylphosphat metabolisiert wird, zeigt auch nach zweijähriger oraler Gabe von bis zu 140 mg/kg KG und Tag mit dem Futter keine derartige Wirkung im Magen, es tritt jedoch eine dosisabhängige kanzerogene Wirkung in der Harnblase der Ratte auf. Beobachtet wurden Hyperplasien, Papillome und Übergangszellkarzinome (Hartwig 2009).

Di-n-butylphosphat wird nach oraler Gabe von Tri-n-butylphosphat als Hauptmetabolit zu 20 % im Urin von Ratten nachgewiesen, die Muttersubstanz nur zu 1 %. Di-n-butylphosphat wirkt deutlich stärker reizend als Tri-n-butylphosphat. Es wird daher vermutet, dass für die kanzerogenen Effekte an der Harnblase nach Tri-n-butylphosphat-Gabe die Säurewirkung des Metaboliten Di-n-butylphosphat verantwortlich ist. Es fehlen jedoch Daten, die dies belegen (Hartwig 2009).

Ratten reagieren auf Harnsteine und eine Säurewirkung an der Harnblase erheblich empfindlicher als Mäuse und Menschen. Da eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden kann, ist Tri-n-butylphosphat in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft (siehe Greim 2000). Di-n-butylphosphat wurde analog bewertet, konnte aber wegen fehlender Daten zur Ableitung eines MAK-Wertes nur der Kategorie 3 A zugeordnet werden (Hartwig 2009).

Neue Daten zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung von Di-n-butylphosphat oder zur Ableitung eines MAK-Wertes liegen nicht vor.

## Bewertung

Kritischer Effekt ist die starke Reizwirkung von Di-n-butylphosphat, die im Verdacht steht, für eine kanzerogene Wirkung an der Harnblase verantwortlich zu sein. Hierfür gibt es weder beim Tier noch beim Menschen Nachweise.

**MAK-Wert.** Es liegen keine Inhalationsstudien mit Di-n-butylphosphat vor. Da die Reizwirkung von Di-n-butylphosphat deutlich stärker ist als die von Tri-n-butylphosphat, kann der MAK-Wert von Tri-n-butylphosphat nicht übernommen werden, so dass nach wie vor kein MAK-Wert für Di-n-butylphosphat und seine technischen Gemische abgeleitet werden kann.

**Krebserzeugende Wirkung.** Bei der Bewertung von Tri-n-butylphosphat (siehe Greim 2000) wird vermutet, dass für dessen Harnblasen-Kanzerogenität nach oraler Gabe die Säurewirkung seines Hauptmetaboliten Di-n-butylphosphat verantwortlich ist. Für Di-n-butylphosphat fehlen Langzeitstudien zur kanzerogenen Wirkung. Da es aber nach sechswöchiger Gabe zu Hyperplasien und Degenerationen des Epithels der Blasenmukosa kommt und der Stoff im Verdacht steht, die Ursache der Blasenkarzinome bei Tri-n-butylphosphat zu sein, werden Di-n-butylphosphat und seine technischen Gemische der Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B zugeordnet.

## Literatur

Greim H (Hrsg) (2000) Tri-n-butylphosphat. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 31. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb12673d0031](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12673d0031)

Hartwig A (Hrsg) (2009) Di-n-butylphosphat und seine technischen Gemische. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 47. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10766kskd0047](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10766kskd0047)