

O,O,O-Triphenylmonothiophosphat

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz 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*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

Keywords

O,O,O-Triphenylmonothiophosphat;
Leber; hepatozelluläre Hypertrophie; Schilddrüse; folliculäre Hypertrophie; Schilddrüsenkolloid; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Spitzenbegrenzung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated O,O,O-triphenylmonothiophosphate [597-82-0] considering all toxicological end points. O,O,O-triphenylmonothiophosphate is not neurotoxic in hens and rats and not irritating to the eyes and skin of rabbits. In an oral 13-week toxicity study with rats, increased liver weights and hepatocellular hypertrophy in addition to follicle cell hypertrophy and altered colloid in the thyroid gland were observed at 200 mg/kg body weight and day. On the basis of the NOAEL of 39.5 mg/kg body weight and day, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 20 mg/m³ has been established. As its critical effect is systemic, O,O,O-triphenylmonothiophosphate has been assigned to Peak Limitation Category II. The default excursion factor of 2 has been set because its half-life is not known. O,O,O-triphenylmonothiophosphate was not found to be mutagenic in two tests with Salmonella and a mixture of triphenylthiophosphate and its butylated derivatives was not found to be clastogenic or mutagenic in vitro. In vivo genotoxicity tests and carcinogenicity studies have not been performed with O,O,O-triphenylmonothiophosphate. A screening study carried out according to OECD Test Guideline 421 to investigate the reproductive toxicity and toxicity of O,O,O-triphenylmonothiophosphate did not report any effects on perinatal reproduction; studies specifically investigating developmental toxicity are not available. The substance has therefore been assigned to Pregnancy Risk Group D. There are no studies which demonstrate that O,O,O-triphenylmonothiophosphate is sensitizing to the skin or airways. The substance does not penetrate the skin in toxicologically relevant amounts.

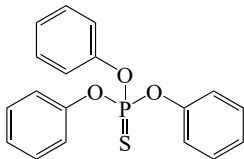
Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission.
O,O,O-Triphenylmonothiophosphat. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Sep;6(3):Doc053.
DOI: https://doi.org/10.34865/mb59782d6_3or

Manuskript abgeschlossen:
16 Apr 2020

Publikationsdatum:
30 Sep 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



MAK-Wert (2020)	20 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2020)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2020)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Phosphorthiosäure, O,O,O-triphenylester O,O,O-Triphenylthiophosphat Triphenylphosphorthioat
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	Triphenoxy(sulfanyliden)-λ ⁵ -phosphan
CAS-Nr.	597-82-0
Formel	
	C ₁₈ H ₁₅ O ₃ PS
Molmasse	342,349 g/mol
Schmelzpunkt	53 °C (ECHA 2020)
Siedepunkt	> 255 °C, Zersetzung vor dem Sieden (ECHA 2020)
Dampfdruck bei 25 °C	3,01 × 10 ⁻⁷ hPa (ECHA 2020)
log K_{OW}	5,0 bei 23 °C und pH-Wert 6,4 (ECHA 2020)
Löslichkeit	0,02 oder 0,038 mg/l Wasser bei 20 °C und pH-Wert 7 (ECHA 2020)
Stabilität	stabil bei Raumtemperatur, nicht leicht entflammbar (ECHA 2020)
Herstellung	k. A.
Reinheit	90 bis 99 % (Molbase 2020)
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	in Schmier- und Gleitmitteln in offenen Systemen oder Maschinen (ECHA 2020)

Bei einzelnen Endpunkten werden Daten des Gemisches von O,O,O-Triphenylthiophosphat und dessen tert-Butylphenylderivaten (CAS-Nr. 192268-65-8) hinzugezogen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

O,O,O-Triphenylmonothiophosphat zeigt keine neurotoxische Wirkung und führt in einer 90-Tage-Schlundsondenstudie an Wistar-Ratten ab 200 mg/kg KG und Tag zu erhöhtem Lebergewicht und zentrilobulärer hepatozellulärer Hypertrophie, sowie zu Hypertrophie von Follikelzellen und verändertem Kolloid in der Schilddrüse.

In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an Ratten werden nach täglicher Schlundsondengabe von 1000 mg O,O,O-Triphenylmonothiophosphat/kg KG am 13. Postnaltag bei den männlichen Nachkommen eine erhöhte Anzahl mit Brustwarzen und eine erhöhte mittlere Zahl an Brustwarzen und Brustwarzenhöfen beobachtet.

Die Substanz wirkt beim Kaninchen weder haut- noch augenreizend und es liegen keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat vor. O,O,O-Triphenylmonothiophosphat ist in vitro nicht mutagen an *Salmonella typhimurium* TA98 und TA100. Untersuchungen zur Genotoxizität in vivo oder Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

In einem In-vitro-Test trat bei Konzentrationen von 39 bis 5000 µg O,O,O-Triphenylmonothiophosphat/ml keine Hemmung der Aktivität der Acetylcholinesterase auf. Ab 2500 µg/ml präzipitierte die Substanz im Medium. Die Positivkontrolle führte zu dem erwarteten Ergebnis (RCC Cytotest Cell Research GmbH 2002).

Triphenylphosphat, vermutlich der Hauptmetabolit von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat, hat bei Katzen und Hühnern keine neurotoxische Wirkung (Hartwig und MAK Commission 2021).

In einer 90-Tage-Schlundsondenstudie mit Ratten treten Leberhypertrophie und Hypertrophie/Hyperplasie der Follikelzellen der Schilddrüse auf (BASF SE 2019). Die Befunde an der Schilddrüse werden als sekundäre Effekte der Leberhypertrophie, einer Induktion der UDP-Glucuronosyltransferase und einem dadurch bedingten erhöhten Abbau von T3/T4 (Thyroxin/Tetraiodthyronin) und Gegenregulation durch TSH (Thyreoid-stimulierendes Hormon) gesehen. Dies wurde durch entsprechende Messungen bestätigt (BASF SE 2018).

O,O,O-Triphenylmonothiophosphat zeigte im Hefe-Antiandrogen-Screening-Test bei Konzentrationen von 10^{-10} bis 10^{-4} M weder androgene noch antiandrogene Aktivitäten an den mit dem humanen Androgen-Rezeptor und β -Galaktosidase-Reportergen modifizierten Hefezellen. Die Positivkontrollen Dihydrotestosteron und Dihydrotestosteron mit Hydroxyflutamid führten zum erwarteten Ergebnis (BASF SE 2012 a).

An mit dem humanen Estrogen-Rezeptor (k. w. A.) und β -Galaktosidase-Reportergen modifizierten Hefezellen zeigte O,O,O-Triphenylmonothiophosphat im Hefe-Estrogen-Screening-Test bei Konzentrationen von 10^{-10} bis 10^{-4} M weder estrogene noch antiestrogene Aktivität. Die Positivkontrollen 17β -Estradiol und Hydroxytamoxifen führten zum erwarteten Ergebnis (BASF SE 2012 b).

O,O,O-Triphenylmonothiophosphat führte bei Konzentrationen ab $1\mu\text{M}$ zur signifikanten direkten Hemmung der Antigen-Präsentation bei humanen Monozyten aus Blutspenden (Esa et al. 1988).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Es liegen keine spezifischen Untersuchungen zur Toxikokinetik von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat vor. Die Substanz ist wenig löslich in Wasser und kann bei geringer Konzentration in Wasser vermutlich hydrolytisch gespalten werden, wobei Phenol entsteht (ECHA 2020). Dies ist jedoch nicht experimentell belegt.

Die aufgetretene Toxizität bei wiederholter oraler Gabe an Ratten lässt auf eine orale Resorption schließen.

Studien zur dermalen Resorption liegen nicht vor. Mit dem IHSkinPerm-Modell (Tibaldi et al. 2014) lässt sich für eine einstündige Exposition von 2000 cm^2 Hautfläche gegen eine gesättigte Lösung von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat

ein Flux von $2 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde sowie eine Gesamtaufnahme von etwa $4 \mu\text{g}$ berechnen. Eine Abschätzung nach Fiserova-Bergerova et al. (1990) ergibt einen Flux von $0,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde und eine Gesamtaufnahme von $0,3 \text{ mg}$.

Die Metabolisierung erfolgt wahrscheinlich zu Triphenylphosphat, das epoxidiert, hydrolysiert und mit Glutathion konjugiert vor allem mit dem Urin ausgeschieden wird. Auch Diphenylphosphat wurde als Metabolit nachgewiesen (Hartwig und MAK Commission 2021).

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD_{50} bei je fünf männlichen und weiblichen Tif RAIf-Ratten lag für O,O,O-Triphenylmonothiophosphat in Polyethylenglykol gelöst oberhalb von $10\,000 \text{ mg}/\text{kg KG}$. Innerhalb von zwei Stunden nach der Applikation waren die Tiere sediert, hatten Atemnot, hervortretende Augen, gekrümmte Haltung und struppiges Fell, wovon sich alle Tiere innerhalb von acht Tagen erholt hatten. Nach 14 Tagen starb ein weibliches Tier der mittleren Dosisgruppe (Ciba-Geigy Limited 1976 a).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten mit O,O,O-Triphenylmonothiophosphat vor.

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 402 durchgeführten Untersuchung mit dem Gemisch von **O,O,O-Triphenylthiophosphat und dessen tert-Butylphenylderivaten** führte die unverdünnte Auftragung von $2000 \text{ mg}/\text{kg KG}$ bei HanIbm:Wistar-Ratten nicht zu Mortalität. Es zeigten sich keine Anzeichen von systemischer oder klinischer Toxizität und keine makroskopischen Befunde. Die LD_{50} lag damit oberhalb von $2000 \text{ mg}/\text{kg KG}$ (RCC Cytotest Cell Research GmbH 1997 a).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

O,O,O-Triphenylmonothiophosphat wurde in einer Studie gemäß OECD-Prüfrichtlinie 421 täglich in den Dosierungen $0, 100, 300$ oder $1000 \text{ mg}/\text{kg KG}$ und Tag als wässrige Lösung mit der Schlundsonde an je zehn männliche und zehn weibliche Wistar-Ratten verabreicht (siehe [Tabelle 1](#) und [Abschnitt 5.5.2](#)). Ab $300 \text{ mg}/\text{kg KG}$ und Tag traten bei den weiblichen Tieren zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie in der Leber und erhöhtes relatives Ovariengewicht auf. Bei der höchsten Dosis wurden auch erhöhte absolute und relative Lebergewichte und bei den weiblichen Tieren

zusätzlich erhöhte absolute und relative Ovarien- und Schilddrüsengewichte beobachtet. Die männlichen Elterntiere hatten bei dieser Dosis erhöhte TSH- und erniedrigte T4-Werte, in den Follikelzellen der Schilddrüse trat bei acht von zehn Tieren minimale bis leichte Hypertrophie/Hyperplasie und bei fünf von zehn Tieren verändertes Kolloid auf. Das Schilddrüsengewicht der männlichen Tiere war jedoch nicht erhöht. Die Autoren geben für männliche Tiere einen NOAEL von 300 mg/kg KG und Tag und für weibliche Tiere einen NOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag an, da die Leberbefunde nicht als advers angesehen werden (BASF SE 2018). Die Kommission sieht den NOAEL für die weiblichen Tiere bei 100 mg/kg KG und Tag, da ab 300 mg/kg KG und Tag das relative Gewicht der Ovarien zunimmt und eine leichte Hypertrophie in der Leber beginnt. Dies zeigt somit den Beginn einer Dosis-Wirkungs-Beziehung an.

In einer 90-Tage-Schlundsondenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 an Wistar-Ratten mit täglicher Gabe treten ab 200 mg/kg KG und Tag erhöhtes relatives Lebergewicht, zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie und minimale Hypertrophie/Hyperplasie der Follikelzellen der Schilddrüse mit sehr leichter Veränderung des Kolloids auf (Tabelle 1). Die Anzahl betroffener Tiere und die Stärke der Befunde sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei der höchsten Konzentration von 1000 mg/kg KG und Tag verstärken sich die Befunde. Die Hypertrophie/Hyperplasie der Follikelzellen der Schilddrüse werden als sekundärer Effekt der Leberhypertrophie (Hinweis auf Enzyminduktion) gewertet. Schilddrüsenhormone wurden nicht gemessen. Der NOAEL liegt bei 39,5 mg/kg KG und Tag (BASF SE 2019).

Tab. 1 Wirkung von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat nach wiederholter oraler Gabe

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 10 ♂, ♀	ca. 65 Tage ♀, ca. 25 Tage ♂, 0, 100, 300, 1000 mg/kg KG u. Tag, 7 d/w, Schlundsonde, 99,9% Reinheit, OECD-Prüfrichtlinie 421	100 mg/kg KG: NOAEL ♀; 300 mg/kg KG: NOAEL ♂; ab 300 mg/kg KG: zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie ♀; rel. Ovariengew. 17% ↑; 1000 mg/kg KG: abs. Lebergew. ↑, rel. Lebergew. ♀ 19% ↑ u. ♂ 21% ↑, abs. u. rel. Ovariengew. ↑ (rel. 20%), abs. u. rel. Schilddrüsengew. ↑ (rel. 23%), TSH-Wert ♂ ↑, T4-Wert ♂ ↓, Hypertrophie/Hyperplasie Follikelzellen Schilddrüse, verändertes Kolloid in Schilddrüse	BASF SE 2018
Ratte, Wistar, 10 ♂, ♀	90 Tage, 0; 39,5; 200; 1000 mg/kg KG u. Tag, 7 d/w, Schlundsonde, 99,9% Reinheit, OECD-Prüfrichtlinie 408	39,5 mg/kg KG: NOAEL; 200 mg/kg KG: rel. Lebergew. ↑ (♂, ♀), zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie (5/10 ♀, minimal), minimale bis leichte folliculäre Hypertrophie/Hyperplasie der Schilddrüse bei (6/10 ♂) mit minimaler bis leichter Veränderung des Kolloids, siehe Tabelle 2; 1000 mg/kg KG: rel. u. abs. Lebergew. ↑ (♂, ♀), zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie (4/10 ♂ minimal bis leicht, alle ♀ minimal bis mäßig), minimale bis leichte folliculäre Hypertrophie/Hyperplasie der Schilddrüse bei (7/10 ♂) mit minimaler bis leichter Veränderung des Kolloids; FOB am Studienende ohne substanzbedingte Befunde	BASF SE 2019

abs.: absolut; FOB: funktionelle Beobachtungstests; Gew.: Gewicht; rel.: relativ; T4: Tetraiodthyronin; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Tab. 2 Befunde in der 90-Tage-Schlundsondenstudie mit täglicher Applikation von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat an Ratten (BASF SE 2019)

		Dosis [mg/kg KG und Tag]			
		0	39,5	200	1000
Leber					
Gewichtsveränderung relativ zur Kontrolle	♂		+4,17 %	+6,8 %*	+20,9%**
	♀		-3,84 %	+5,6 %*	+18,6%**
Zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie					
Grad 1	♂	0/10	0/10	0/10	2/10
	♀	0/10	0/10	5/10	5/10
Grad 2	♂	0/10	0/10	0/10	2/10
	♀	0/10	0/10	0/10	4/10
Grad 3	♂	0/10	0/10	0/10	1/10
	♀	0/10	0/10	0/10	1/10
Schilddrüse					
Hypertrophie/Hyperplasie Follikelzellen					
Grad 1	♂	2/10	1/10	5/10	6/10
	♀	0/10	1/10	0/10	2/10
Grad 2	♂	0/10	0/10	1/10	1/10
	♀	0/10	0/10	0/10	0/10
Verändertes Kolloid					
Grad 1	♂	1/10	1/10	6/10	4/10
	♀	0/10	1/10	0/10	0/10
Grad 2	♂	1/10	1/10	1/10	3/10
	♀	0/10	0/10	0/10	0/10

* p ≤ 0,05, ** p ≤ 0,01

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Das als trockene Substanz applizierte O,O,O-Triphenylmonothiophosphat wirkte an der intakten Kaninchenhaut nicht, an der skarifizierten Haut nach 24-stündiger okklusiver Gabe leicht reizend mit einem primären Reizindex von 1,2 von 8. Es wurden je drei männliche und drei weibliche Tiere behandelt. An der intakten Rückenhaut zeigte sich bei der Entfernung des Patches nach 24 Stunden bei drei Tieren ein Erythem der Stärke 1 von 4 und bei zwei Tieren der Stärke 2 von 4 und bei zwei Tieren Ödeme der Stärke 1 von 4. Nach 72 Stunden waren bei den Tieren mit der intakten Haut keine Befunde an der Applikationsstelle mehr zu erkennen, bei vier Tieren mit skarifizierter Haut traten noch Erytheme der Stärke 1 von 4 auf (Ciba-Geigy Limited 1976 c).

5.3.2 Auge

An je einem Auge von sechs Kaninchen erwies sich 0,1g O,O,O-Triphenylmonothiophosphat als nicht reizend, wobei bei drei Tieren eine Minute nach Applikation der Substanz das exponierte Auge gespült wurde. Bei keinem der Tiere wurde ein Befund an Cornea, Iris oder Bindehaut beobachtet (Ciba-Geigy Limited 1976 b).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten mit der Reinsubstanz vor.

Es wurde jedoch ein Maximierungstest an Meerschweinchen mit einem Gemisch von **O,O,O-Triphenylthiophosphat und dessen tert-Butylphenylderivaten** durchgeführt (k. A. zur genauen Konzentration). Die intradermale Induktion

erfolgte mit einer 1%igen Zubereitung des Gemisches in Alembicol D (Kokosnussöl-Produkt), die topische Induktion mit 0,4 ml des unverdünnten Gemisches erfolgte 48 Stunden lang okklusiv durch Fixierung eines getränkten Tuches. Die Auslösebehandlung wurde okklusiv 24 Stunden lang mit einer 50%igen Zubereitung in Alembicol D sowie mit 0,2 ml des unverdünnten Gemisches durchgeführt. Bei keinem der fünf mit Freund'schem kompletten Adjuvans vorbehandelten Kontrolltiere oder der zehn männlichen Meerschweinchen der Behandlungsgruppe zeigte sich 24 und 48 Stunden nach der Auslösung eine Reaktion oder systemische Wirkung. Hexylzimaldehyd als Positivkontrolle brachte das erwartete Ergebnis (ECHA 2020; Huntingdon Life Sciences Ltd 1995 b).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Aufgrund einer 14-tägigen Vorstudie mit täglicher Schlundsondengabe von 0, 50, 100, 250, 500 oder 750 mg O,O,O-Triphenylmonothiophosphat/kg KG und Tag an je drei männliche und drei weibliche Ratten wurden für die Hauptstudie mit je zehn männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 422 die Dosierungen 0, 25, 125 und 500 mg/kg KG und Tag festgelegt. Männliche Tiere waren 35 Tage lang, weibliche bis zum vierten Laktationstag exponiert. Ab 25 mg/kg KG und Tag traten in Nebennieren (Hypertrophie Nebennieren-Cortex) und Schilddrüse (Hypertrophie Follikel-Epithelzellen) der weiblichen Elterntiere, ab 125 mg/kg KG und Tag im Brustgewebe (Hypertrophie Brustdrüse) der männlichen Tiere und der Leber (zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie) der männlichen und weiblichen Elterntiere histopathologische Veränderungen auf. Bei 500 mg/kg KG und Tag war die Körpergewichtszunahme der weiblichen Elterntiere reduziert. Verringerte Implantations- und Überlebensraten der Feten wurden ab 125 mg/kg KG und Tag berichtet. Der Fertilitätsindex betrug 100 %, 100 %, 88,9 % bzw. 80 % bei 0, 25, 125 und 500 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL lag damit bei 25 mg/kg KG und Tag für Muttertiere und Fertilität (Charles River Laboratories 2011; ECHA 2020). Die Befunde bei den Nachkommen dieser Studie erschienen nicht plausibel, weswegen eine weitere Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 421 (siehe [Abschnitt 5.5.2](#)) durchgeführt wurde. Diese hat keinen Einfluss von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat auf die Nachkommen gezeigt (BASF SE 2018). Daher werden die Befunde der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 nicht für die Bewertung von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat herangezogen.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

O,O,O-Triphenylmonothiophosphat wurde in einer Studie gemäß OECD-Prüfrichtlinie 421 täglich in den Dosierungen 0, 100, 300 oder 1000 mg/kg KG und Tag als wässrige Lösung mit der Schlundsonde an je zehn männliche und weibliche Wistar-Ratten verabreicht. Die Befunde sind im [Abschnitt 5.2.2](#) und der [Tabelle 1](#) dargestellt. Ab 300 mg/kg KG und Tag wurden bei weiblichen Tieren zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophien in der Leber, erhöhtes relatives Ovariengewicht sowie bei 1000 mg/kg KG und Tag erhöhtes absolutes und relatives Lebergewicht und absolutes und relatives Ovarien- und Schilddrüsengewicht beobachtet. Bei den männlichen Nachkommen traten am 13. Lebenstag im Vergleich zur Kontrolle dosisabhängig mehr Tiere (90 %; 44,7 % in Kontrollgruppe) mit Brustwarze (im Mittel 2,5; in Kontrolle 1,2) und Brustwarzenhof auf. Dieser Befund war nur bei 1000 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant und lag außerhalb des Schwankungsbereiches der historischen Kontrolldaten. Die Autoren geben für männliche Nachkommen einen NOAEL von 300 mg O,O,O-Triphenylmonothiophosphat/kg KG und Tag und für weibliche Elterntiere und weibliche Nachkommen einen NOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag an (siehe [Tabelle 1](#)), da die Leberbefunde nicht als advers angesehen werden (BASF SE 2018). Da bei den weiblichen Tieren das relative Gewicht von Leber, Ovarien und Schilddrüse dosisabhängig zunimmt und bei der mittleren Dosis das relative Ovariengewicht im Vergleich zur Kontrolle um 17 % erhöht ist, wird der NOAEL für die Muttertiere bei 100 mg O,O,O-Triphenylmonothiophosphat/kg KG und Tag gesehen. Der NOAEL für perinatale Toxizität liegt bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag, da hierfür nur Befunde bis zum 4. Postnataltag einbezogen werden. Der NOAEL für postnatale Toxizität liegt für die weiblichen Nachkommen ebenfalls bei 1000 mg/kg KG und Tag und für die männlichen Nachkommen bei 300 mg/kg KG und Tag, wobei die entwicklungstoxische Wirkung in Studien nach OECD-Prüfrichtlinie 421 nicht vollständig untersucht wird.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

O,O,O-Triphenylmonothiophosphat war in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems in *Salmonella typhimurium* TA98 und TA100 nicht mutagen. Für diese Substanz werden keine konkreten Testkonzentrationen genannt, andere in dieser Publikation untersuchte Substanzen wurden bis 500 bzw. 5000 µg/Platte getestet (Breau et al. 1985).

Das Gemisch von **O,O,O-Triphenylthiophosphat und dessen tert-Butylphenylderivaten** war in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Aroclor-1254-aktivierten Rattenleber bis zur Konzentration von 5000 µg/Platte nicht mutagen in *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie in *Escherichia coli* WP2 *uvrA*. Die Positivkontrolle zeigte das erwartete Ergebnis, Zytotoxizität trat nicht auf (Huntingdon Life Sciences Ltd 1995 a).

Das Gemisch von **O,O,O-Triphenylthiophosphat und dessen tert-Butylphenylderivaten** führte in DMSO gelöst in V79-Zellen des Chinesischen Hamsters bis zur Konzentration von 1000 µg/ml nicht zu Chromosomenaberrationen. Die Behandlungsintervalle waren vier Stunden in Anwesenheit, sowie 18 oder 28 Stunden in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems. Die Präparation der Zellen erfolgte 18 oder 28 Stunden nach Zugabe der Substanz. Zytotoxizität in Form von maximal 50 % überlebenden Zellen trat in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ab 100 µg/ml, in Anwesenheit ab 1000 µg/ml auf. Ab 300 µg/ml präzipitierte die Substanz. In der Reaktionslösung wurde keine Verschiebung der Osmolalität oder des pH-Wertes beobachtet. Der Mitoseindex und die Zellzahl waren in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ab 300 µg/ml vermindert (RCC Cytotest Cell Research GmbH 1997 b).

In einem HPRT-Genmutationstest mit CHO-Zellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 war das Gemisch von **O,O,O-Triphenylthiophosphat und dessen tert-Butylphenylderivaten** in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der Phenobarbital-aktivierten Rattenleber nicht mutagen. Die Exposition erfolgte vier oder 24 Stunden lang gegen bis zu 5000 µg/ml in Abwesenheit, bzw. vier Stunden lang gegen 800 oder 1250 µg/ml in Anwesenheit des Aktivierungssystems. Zytotoxizität trat nur in Anwesenheit des metabolischen Aktivierungssystems auf (35 % Überlebensrate ab 312 µg/ml im Vergleich zur Kontrolle). Positiv- und Negativkontrollen zeigten das erwartete Ergebnis (BASF SE 2011).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Es liegen keine Angaben zur Wirkung von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat beim Menschen vor. Der kritische Effekt in Schlundsondenstudien an Ratten ist eine zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie und in der Schilddrüse eine Hypertrophie von Follikelzellen und leicht verändertes Kolloid.

MAK-Wert. Aus einer 90-Tage-Schlundsondenstudie kann für die Ratte ein NOAEL von 39,5 mg/kg KG und Tag abgeleitet werden. Ab 200 mg/kg KG und Tag traten leicht erhöhte Lebergewichte, zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophien, Hypertrophien von Follikelzellen und veränderte Ablagerung von Kolloid in der Schilddrüse auf. Die Befunde an der Schilddrüse werden als sekundäre Effekte der Leberhypertrophie, einer Induktion der UDP-Glucuro-

nosyltransferase und einem dadurch bedingten erhöhten Abbau von T3/T4 und Gegenregulation durch TSH gesehen (BASF SE 2019).

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL von 39,5 mg O,O,O-Triphenylmonothiophosphat/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Aufgrund einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2) und da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2) beträgt die für den Arbeitsplatz extrapolierte Konzentration 24,2 mg/m³. Mit dem Preferred Value Approach wird ein MAK-Wert von 20 mg O,O,O-Triphenylmonothiophosphat/m³ für die einatembare Fraktion abgeleitet.

Spitzenbegrenzung. Der MAK-Wert wird von einer systemischen Wirkung abgeleitet, somit wird der Stoff in Spitzenbegrenzungs-Kategorie II eingestuft. Angaben zur Halbwertszeit fehlen, daher wird für O,O,O-Triphenylmonothiophosphat der Basis-Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Eine Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität liegt nicht vor.

Aus einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten ergibt sich ein maternaler NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag, da ab 300 mg/kg KG und Tag das relative Gewicht von Leber, Ovarien und Schilddrüse dosisabhängig zunimmt. Der NOAEL für perinatale Toxizität liegt bei 1000 mg/kg KG und Tag (BASF SE 2018). In Untersuchungen nach OECD-Prüfrichtlinie 421 erfolgt keine histopathologische Untersuchung der Nachkommen, sodass ausreichende Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität fehlen. Daher wird O,O,O-Triphenylmonothiophosphat der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Es liegen keine Studien zur kanzerogenen Wirkung von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat vor. Untersuchungen im Salmonella-Mutagenitätstest an zwei Stämmen waren negativ. Das Gemisch von **O,O,O-Triphenylthiophosphat und dessen tert-Butylphenylderivaten** führte nicht zu Chromosomenaberrationen in V79-Zellen des Chinesischen Hamsters und war im HPRT-Test in CHO-Zellen negativ. Auch zu dieser Substanz fehlen In-vivo-Studien. Aus der Struktur von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat ergibt sich kein Verdacht auf eine genotoxische oder kanzerogene Wirkung. Es erfolgt keine Einstufung von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat in eine der Kategorien für Keimzellmutagene oder Kanzerogene.

Hautresorption. Untersuchungen zur Hautresorption von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat liegen nicht vor. Aus der oben abgeleiteten systemisch tolerablen Konzentration von 24,2 mg/m³ errechnet sich (10 m³ Atemvolumen pro Tag, 70 kg KG, 100 % inhalative Resorption) eine täglich tolerable Aufnahmemenge von 242 mg O,O,O-Triphenylmonothiophosphat. Aus Modellrechnungen ergeben sich demgegenüber für die dermale Aufnahme von O,O,O-Triphenylmonothiophosphat unter Standardbedingungen (gesättigte wässrige Lösung, 2000 cm² Expositionsfläche, eine Stunde Expositionsdauer) sehr geringe Stoffmengen von 0,004 mg bzw. 0,3 mg. O,O,O-Triphenylmonothiophosphat wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine Befunde beim Menschen und keine positiven Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. O,O,O-Triphenylmonothiophosphat wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- BASF SE (2011) In vitro gene mutation test in CHO cells (HPRT locus assay). Project No 50M0450/10M068, 18 Mar 2011, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2012 a) O,O,O-Triphenylphosphorothioate testing for potential androgenic and antiandrogenic activity using the YAS-Assay [AR] (Yeast androgenic screening). Project No 11V0610/11M318, 01 Oct 2012, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2012 b) O,O,O-Triphenylphosphorothioate testing for potential estrogenic and antiestrogenic activity using the YES-Assay [ERa] (Yeast estrogen screening). Project No 10V0610/11M317, 01 Oct 2012, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2018) O,O,O-Triphenylphosphorothioate reproduction/developmental toxicity study screening test in Wistar rats, oral administration (gavage). Project No 80R0610/11R264, 22 Jan 2018, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- BASF SE (2019) O,O,O-Triphenylphosphorothioate repeated-dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats administration by gavage. Project No 50C0610/11S274, 09 Jan 2019, BASF SE, Ludwigshafen, unveröffentlicht
- Breau AP, Mitchell WM, Swinson J, Field L (1985) Mutagenic and cell transformation activities of representative phosphorothioate esters in vitro. *J Toxicol Environ Health* 16(3–4): 403–413. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287398509530750>
- Charles River Laboratories (2011) A combined repeated dose toxicity study with a reproduction/developmental toxicity screening test of O,O,O-triphenylphosphorothioate administration by oral gavage in rats. LAS00033, 12 Apr 2011, Charles River Laboratories, Wickliffe, OH, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1976 a) Acute oral LD50 in the rat. Project No Siss 5111, 14 Jan 1976, Ciba-Geigy Limited, Basel, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1976 b) E.4 – Eye irritation in the rabbit. Project No Siss 5111, 07 May 1976, Ciba-Geigy Limited, Basel, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy Limited (1976 c) Skin irritation in the rabbit after single application. Project No Siss 5111, 07 May 1976, Ciba-Geigy Limited, Basel, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) O,O,O-triphenyl phosphorothioate (CAS Number 597-82-0). Registration dossier. Joint submission, first publication 25 Jun 2013, last modification 24 May 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13644>, abgerufen am 04 Jun 2020
- Esa AH, Warr GA, Newcombe DS (1988) Immunotoxicity of organophosphorus compounds. Modulation of cell-mediated immune responses by inhibition of monocyte accessory functions. *Clin Immunol Immunopathol* 49(1): 41–52. DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(88\)90093-1](https://doi.org/10.1016/0090-1229(88)90093-1)
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) Triphenylphosphat. MAK Begründung - Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf 6(3): Doc054. DOI: https://doi.org/10.34865/mb11586kskd6_3ad
- Huntingdon Life Sciences Ltd (1995 a) Bacterial mutation assay. CBG 731/952570, CG Test No 954069, 21 Dec 1995, Huntingdon Life Sciences Ltd, Cambridgeshire, unveröffentlicht
- Huntingdon Life Sciences Ltd (1995 b) Skin sensitization in the guinea-pig. CBG 739/952772/SS954072, 01 Dec 1995, Huntingdon Life Sciences Ltd, Cambridgeshire, unveröffentlicht
- Molbase (2020) Triphenyl phosphorothionate, CAS number 597-82-0. <http://www.molbase.com/cas/597-82-0.html>, abgerufen am 10 Feb 2020
- RCC Cytotest Cell Research GmbH (1997 a) Acute dermal toxicity study. RCC Project 666393, 27 Oct 1997, RCC Cytotest Cell Research GmbH, Roßdorf, unveröffentlicht
- RCC Cytotest Cell Research GmbH (1997 b) In vitro chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells. Project 593600, 01 Dec 1997, RCC Cytotest Cell Research GmbH, Roßdorf, unveröffentlicht
- RCC Cytotest Cell Research GmbH (2002) Evaluation of an inhibitory effect of IRGALUBE TPPT on acetylcholinesterase. Project 758403, 15 Nov 2002, RCC Cytotest Cell Research GmbH, Roßdorf, unveröffentlicht
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>