

Triphenylphosphin

MAK-Begründung, Nachtrag

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

Triphenylphosphin;
Neurotoxizität; Hautresorption;
Sensibilisierung; Toxizität;
Entwicklungstoxizität;
Entwicklungsneurotoxizität;
Genotoxizität

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), the pregnancy risk group, sensitization, absorption through the skin and germ cell mutagenicity of triphenylphosphine [603-35-0]. The critical effect is neurotoxicity which was observed in a four-week study in dogs at a respirable aerosol concentration of 30 mg triphenylphosphine in xylene/m³ with a NOAEC of 10 mg/m³. Based on this and taking into account the increased respiratory volume at the workplace, the MAK value is set at 2 mg/m³ as the inhalable fraction (I). Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. The default excursion factor of 2 has been confirmed because the half-life is still not known. There is an adequate margin between the NOAEL for developmental toxicity and the MAK value. However, triphenylphosphine is a neurotoxin and data on developmental neurotoxicity are lacking. Therefore, triphenylphosphine is assigned to Pregnancy Risk Group D. Triphenylphosphine is not mutagenic in bacteria and neither clastogenic in vitro nor in vivo. Skin contact is expected to lead to a relatively minor contribution to systemic toxicity. Triphenylphosphine can cause sensitization of the skin in animals and is therefore designated with “Sh”.

Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission.
Triphenylphosphin. MAK-
Begründung, Nachtrag. MAK
Collect Occup Health Saf. 2022
Sep;7(3):Doc047.
[https://doi.org/10.34865/
mb60335d7_3ad](https://doi.org/10.34865/mb60335d7_3ad)

Manuskript abgeschlossen:
01 Apr 2022

Publikationsdatum:
30 Sep 2022

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



MAK-Wert (2021)	2 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2007)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2007)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2021)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
CAS-Nr.	603-35-0
Dampfdruck bei 20 °C	1,2 × 10 ⁻⁶ hPa (ber.; ECHA 2019)
log K _{ow}	5,69 (OECD 2006)
Löslichkeit bei 25 °C	0,09 mg/l Wasser (OECD 2006)

Zu Triphenylphosphin liegt eine Begründung aus dem Jahr 2008 (Greim 2008) vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt nur für Gase und Dämpfe mit einem Blut:Luft-Verteilungskoeffizient > 5 sowie für Aerosole (siehe DFG 2021, Abschnitt Ib und Ic). Triphenylphosphin ist ein Feststoff und liegt als Aerosol vor, daher ist das erhöhte Atemvolumen zu berücksichtigen. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von Triphenylphosphin geändert werden müssen.

Studien bzw. Publikationen, die seit der Publikation der Begründung von 2008 (Greim 2008) zu anderen Endpunkten durchgeführt bzw. veröffentlicht worden sind, werden ebenfalls aufgeführt.

Wirkungsmechanismus

Kritischer Effekt nach inhalativer und oraler Exposition von Triphenylphosphin ist die neurotoxische Wirkung, wobei der Wirkungsmechanismus weiterhin nicht geklärt ist. Eine Organophosphat-analoge Wirkung, insbesondere eine Inhibition der neurotoxischen Esterase im Gehirn, wurde in Untersuchungen am Frettchen nach subkutaner Injektion von 250 oder 500 mg Triphenylphosphin/kg KG (in Erdnussöl/Ethylether) und Untersuchung nach 24 Stunden ausgeschlossen. Auch die Aktivität der Acetylcholinesterase blieb unverändert (Greim 2008).

Bei Beagle-Hunden konnte nach vierwöchiger oraler oder inhalativer Exposition als neuropathologisches Korrelat für die ab 5 mg/kg KG und Tag bzw. 30 mg/m³ aufgetretene Ataxie eine Degeneration von Axonen im Rückenmark festgestellt werden. Beim Europäischen Frettchen führte die einmalige subkutane Gabe von ≥ 250 mg/kg KG ebenfalls zu Ataxien und nach sechs Tagen zu Lähmungen der Vorder- und Hinterextremitäten. Hirnstamm, Klein-, Mittel- und Vorderhirn der Tiere wiesen großflächige Degenerationen der Axone auf (Greim 2008; OECD 2006).

Toxikokinetik und Metabolismus

Es liegen weiterhin keine gezielten Untersuchungen zur Toxikokinetik und zum Metabolismus vor. Systemische Wirkungen nach inhalativer oder oraler Exposition belegen eine zumindest partielle Resorption von Triphenylphosphin, die jedoch stark abhängig vom Lösungsmittel und dem Applikationsmodus ist. Die Resorption nach oraler Applikation wird durch lipophile Zubereitungsmedien deutlich verbessert. Die Resorption und systemische Verfügbarkeit nach Inhalation sind ebenfalls von der Verwendung eines Lösungsmittels abhängig, das als Träger fungieren kann. Die Partikelgröße dürfte dann ebenfalls für das Ausmaß der Resorption von Bedeutung sein (Greim 2008).

Die Angaben zu einem als Staub hergestellten Handelsprodukt zeigen, dass dieses die Thorakalebene aufgrund des großen aerodynamischen Durchmessers (90 % < 1541 µm; 50 % < 854 µm; 10 % < 111 µm; 0,02 % < 10 µm) (ECHA 2019) nicht erreicht. Ob die Substanz auch in lungengängigen Durchmessern hergestellt wird oder werden kann, ist unklar.

Frühere Modellrechnungen nach Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) ergaben sehr niedrige Fluxe von $1,4 \times 10^{-5}$ bzw. $8,3 \times 10^{-5}$ mg/cm² und Stunde, die bei einer einstündigen Exposition von beiden Händen und Unterarmen (Fläche ca. 2000 cm²) zu einer Gesamtaufnahme von 28 bzw. 166 µg führen würden (siehe Greim 2008). Auch die Berechnung mit dem IH SkinPerm-Modell (Tibaldi et al. 2014) ergibt für dieses Szenario nur eine Aufnahme von 35,2 µg Triphenylphosphin, während aus den Berechnungen mit dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) eine Aufnahme von 2,9 mg resultiert.

Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Bei Ratten betrug die LC₅₀ nach vierstündiger inhalativer Ganzkörper-Exposition 12 500 mg/m³. Als klinische Symptome wurden Atemwegsreizungen beobachtet. Der kritische Effekt nach akuter oraler Gabe von Triphenylphosphin bei Nagern, Hühnern und Hunden ist die Neurotoxizität. Die orale LD₅₀ reichte bei Ratten, abhängig von dem verwendeten Lösungsmittel, von 700 mg/kg KG (in Olivenöl) bis über 6400 mg/kg KG (als wässrige Suspension). Bei Mäusen wurde als orale LD₅₀ ein Wert von 1000 mg/kg KG (in Olivenöl) erhalten. Die dermale LD₅₀ liegt bei Ratten über 2500 mg/kg KG und bei Kaninchen über 4000 mg/kg KG. Die Tiere erhielten eine 50%ige alkoholische Suspension von Triphenylphosphin und zeigten weder Anzeichen systemischer Toxizität noch wurden lokale Reizwirkungen an der Haut beobachtet (Greim 2008).

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Neue Daten aus tierexperimentellen Studien nach wiederholter Verabreichung liegen nicht vor. Im Folgenden werden die Studien, die ausschlaggebend für die Ableitung des MAK-Wertes sind, dargestellt. Die Beschreibung weiterer Studien findet sich in der Begründung von 2008 (Greim 2008).

Inhalative Aufnahme

Je sechs männliche CD-Ratten wurden zwölf Tage lang, jeweils fünf Tage pro Woche, vier Stunden pro Tag gegen eine gemessene Konzentration von 0 oder 2400 mg Triphenylphosphin/m³ ganzkörperexponiert. Für die Exposition wurde erhitztes flüssiges Triphenylphosphin unter trockenem Stickstoff „vernebelt“ und mit Sauerstoff angereichert. Zur Bestimmung der analytischen Konzentrationen wurden Proben der Expositionsatmosphäre in einem evakuierten Gefäß gesammelt, mit Ethanol aufgenommen und nach Verdünnung photometrisch bestimmt. Jeweils drei Tiere der

Kontroll- und Behandlungsgruppe wurden direkt im Anschluss an die letzte Exposition und die verbliebenen Tiere 14 Tage nach Ende der Exposition getötet und untersucht. Die behandelten Tiere zeigten während der Exposition Speichel- und Tränenfluss, erschwerte Atmung und gerötete Ohren als Hinweis auf eine Reizwirkung. Während der zweiten Expositionswoche trat eine bräunliche Verfärbung des Fells auf, die unmittelbar nach der letzten Exposition wieder verschwand. Autopsie und Histopathologie auch des Gehirns waren ohne substanzbedingten Befund. Lunge und Luftröhre waren unauffällig (Waritz und Brown 1975). Angaben über die Partikelgröße wurden nicht gemacht. Der Kehlkopf, an dem sich Aerosole häufig absetzen, ist histopathologisch nicht untersucht worden. Klinische neurotoxische Effekte wie in der folgenden Studie an Hunden wurden nicht berichtet.

In Inhalationsstudien an Beagle-Hunden wurden neurotoxische Effekte induziert, wobei Xylol zur Verbesserung der Löslichkeit als Lösungsmittel verwendet wurde. In den Untersuchungen wurde je ein männliches und ein weibliches Tier pro Behandlungsgruppe sechs Stunden täglich, fünf Tage pro Woche, vier Wochen lang gegen ein Aerosol einer xylolischen Triphenylphosphin-Lösung in den Konzentrationen 0,5; 3,2; 9,7 oder 28 mg Triphenylphosphin/m³ exponiert (nominal 0,5; 3; 10 oder 30 mg/m³, Partikelgröße ≤ 0,5 µm; Ganzkörperexposition; Xylolkonzentration ≤ 150 ml/m³). Jeweils ein männlicher und ein weiblicher Hund pro Gruppe wurden gegen 0,3; 3,6 oder 24 mg/m³, sechs Stunden pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen exponiert mit histopathologischer Untersuchung vier Wochen nach Expositionsende. Histopathologisch untersucht wurden nur Gehirn, der rechte und linke Ischiasnerv sowie lumbales und zervikales Rückenmark. Die männlichen Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe (je ein Tier nach zweitägiger bzw. vierwöchiger Exposition) wiesen klinische Anzeichen von Neurotoxizität (z. B. Koordinationsstörungen und Schwäche der Hinterbeine) auf. Histologisch fanden sich in der hohen Konzentrationsgruppe nach vierwöchiger, nicht aber nach zweitägiger Exposition vakuoläre Degenerationen der Axone im Hals- und Lumbalmark, jedoch nicht im Ischiasnerv. In den unteren Konzentrationsgruppen wurden vereinzelt schwache neurologische Wirkungen beobachtet, hier jedoch ohne klaren histologischen Befund und ohne Konzentrationsabhängigkeit, so dass diese Effekte vermutlich nicht expositionsbedingt waren. Basierend auf den klinischen Symptomen einer Ataxie und degenerativen Läsionen im Rückenmark beträgt die NOAEC dieser Studie nach vier Wochen 10 mg/m³. Die Kontrolltiere, die nur gegen ZNS-depressiv wirkendes Xylol exponiert wurden, zeigten weder klinische Zeichen von Neurotoxizität noch histopathologisch auffällige Befunde (M & T Chemicals Inc 1982 a, 1983). Die Tötung und histopathologische Untersuchung der Tiere, die nur zwei Tage exponiert worden waren, erfolgte vier Wochen später. Da die Effekte möglicherweise bereits reversibel waren, ist das negative Ergebnis dieser Untersuchung nicht aussagekräftig. Die Tiere wiesen aber klinische Zeichen von Neurotoxizität auf.

Fazit: Eine Voraussetzung der neurotoxischen Wirkung nach Inhalation scheint nach den vorliegenden Daten die Lösung in einem lipophilen Medium und dessen Aufnahme in Tröpfchenform zu sein. In Staubform wird offenbar keine ausreichende Bioverfügbarkeit erzielt (Greim 2008).

Die niedrigste NOAEC stammt aus einer vierwöchigen Inhalationsstudie an Beagle-Hunden und beträgt 10 mg/m³.

Orale Aufnahme

In einer Schlundsonden-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 408 mit Neurotoxizitätsuntersuchungen an je zehn männlichen und zehn weiblichen Wistar-Ratten, die 90 Tage täglich gegen 0, 6, 60 oder 120 mg/kg KG und Tag (Triphenylphosphin als wässrige Zubereitung) exponiert waren, zeigten die Tiere ab der mittleren Dosisgruppe zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten und die weiblichen Tiere einen Anstieg der absoluten (mittlere Dosisgruppe: +16 %, hohe Dosisgruppe: +31 %) und relativen (+11 % bzw. +30 %) Lebergewichte sowie eine Abnahme der Prothrombinzeit im Plasma. In der Hochdosisgruppe waren die Lebergewichte auch bei den männlichen Tieren statistisch signifikant erhöht (absolut: +31 %, relativ: +30 %) und bei den weiblichen Tieren die Nierengewichte (absolut: +15 %, relativ: +13 %). Bei dieser Dosis wurden klinisch-chemische Veränderungen (z. B. Anstieg an Calcium, Gesamtprotein und Triglyceriden) beobachtet, die zusammen mit der Organgewichtserhöhung auf eine Enzyminduktion hinweisen. Bei der neuropathologischen Untersuchung hatten zwei von fünf untersuchten weiblichen Tieren der 120-mg/kg-Dosisgruppe axonale Degenerationen im proximalen N. ischiadicus bzw. im N. suralis. Bei funktionellen Tests (functional observational battery, FOB) und der Bewertung der motorischen Aktivität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede

zwischen den Tieren der Kontroll- und der Behandlungsgruppen beobachtet. Der NOAEL betrug 6 mg/kg KG und Tag (BASF AG 2002).

In einer vierwöchigen Studie an je einem männlichen und einem weiblichen Beagle-Hund pro Dosis wurden neurologische Beeinträchtigungen wie Ausfall des Patellarreflexes bei männlichen Tieren bereits ab einer Dosis von 5 mg Triphenylphosphin/kg KG und Tag, fünf Tage pro Woche, beobachtet. Die Dosierungen per Schlundsonde betragen 1, 5, 10 oder 20 mg/kg KG und Tag und erfolgten an fünf Tagen pro Woche. Als Lösungsmittel diente Maiskeimöl. Die histopathologische Untersuchung beschränkte sich auf das Gehirn, den rechten und linken Ischiasnerv sowie das lumbale und zervikale Rückenmark. Diese ergab bei männlichen und weiblichen Tieren eine vakuoläre Degeneration der Axone im Hals- und Lumbalmark, nicht jedoch im Ischiasnerv ab einer Dosis von 10 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL in dieser Studie war 1 mg/kg KG und Tag. Weiterhin erhielten jeweils ein männlicher und ein weiblicher Hund pro Dosisgruppe 1, 5 oder 20 mg/kg KG und Tag, nur zwei Tage lang mit einer vierwöchigen behandlungsfreien Erholungsphase. Der NOAEL dieser Studie war 20 mg/kg KG und Tag (Greim 2008; M & T Chemicals Inc 1982 b, 1983).

Fazit: Auch nach wiederholter oraler Gabe zeigen sich je nach Zubereitungsform neurologische Wirkungen. Damit es zu neurotoxischen Schädigungen kommt, muss Triphenylphosphin resorbierbar und im Nervensystem bioverfügbar sein. Bei oraler Verabreichung wird dies offenbar mit einer öligen Zubereitung besser erreicht als mit einer wässrigen, was die in diesem Abschnitt beschriebenen Studien an Ratte und Hund verdeutlichen. Allerdings ist eine unterschiedliche Speziesempfindlichkeit auch nicht auszuschließen. Der niedrigste NOAEL stammt aus einer vierwöchigen Schlundsondenstudie an Beagle-Hunden und beträgt 1 mg/kg KG und Tag mit Maiskeimöl als Lösungsmittel.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Die Reizwirkung von Triphenylphosphin an Haut und Auge ist gering (Greim 2008).

Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine neuen Daten vor. In dem bereits in der Begründung von 2008 beschriebenen Maximierungstest am Meerschweinchen zeigte Triphenylphosphin eine gering ausgeprägte kontaktsensibilisierende Wirkung (Greim 2008).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Spezifische Studien zur Wirkung von Triphenylphosphin auf die Fertilität liegen weiterhin nicht vor. Wie in der Begründung von 2008 dargestellt, kam es bei einer 90-Tage-Schlundsondenstudie an Ratten bis zur höchsten getesteten Dosis von 120 mg Triphenylphosphin in wässriger Zubereitung/kg KG und Tag weder zu Gewichtsveränderungen noch zu histopathologisch auffälligen Befunden der Reproduktionsorgane. Eine leicht verminderte Spermienzahl in der höchsten Dosisgruppe wurde im Vergleich mit historischen Kontrollen als nicht relevant bewertet (Greim 2008).

Entwicklungstoxizität

In der Begründung von 2008 ist eine Entwicklungstoxizitätsstudie an Wistar-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 414 beschrieben worden. Die Muttertiere erhielten vom 6. bis 19. Trächtigkeitstag per Schlundsonde 0, 10, 30 oder 90 mg Triphenylphosphin/kg KG und Tag (in wässriger Suspension mit 0,5 % Carboxymethylcellulose). In der höchsten Dosisgruppe traten bei den Feten Variationen in Form von Ossifikationsverzögerungen auf, die von der Kommission als substanzbedingt bewertet wurden. Bei dieser Dosis kam es bei den Muttertieren zur Reduktion der Futteraufnahme und der Körpergewichtszunahme vom 6. bis 8. Tag der Trächtigkeit. Deshalb wurde der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität bei 30 mg/kg KG und Tag festgelegt (Greim 2008).

Genotoxizität

In vitro

Triphenylphosphin besitzt in Bakterien kein mutagenes Potenzial (Greim 2008). Die sechsstündige Behandlung humaner gingivaler Fibroblasten mit 0,24; 0,8 oder 2,4 mM Triphenylphosphin (= 1/10, 1/3 EC₅₀ bzw. EC₅₀ im XTT-Zellviabilitätstest) führte zu vermehrten Phosphorylierungen des Histons H2AX (γ -H2AX) mit einem Maximum bei 2,4 mM ($9 \pm 0,66$ Foci/Zelle, Kontrolle: $0,65 \pm 0,04$). Bei dieser Konzentration enthielten $6,8 \pm 0,2$ (8,5 %) von 80 ausgezählten Zellen mehr als 40 Foci (multi-foci cells), $0,52 \pm 0,26$ waren apoptotisch, $1,32 \pm 0,27$ waren nekrotisch (Shehata et al. 2013). Die Phosphorylierung von H2AX geschieht im Zuge der DNA-Reparatur. Meist sind DNA-Doppelstrangbrüche der Auslöser, aber auch Einzelstrangbrüche, z. B. ausgelöst durch UV-Strahlung oder oxidativen Stress (Mishima 2017) und DNA-Schäden während der Proliferation oder der Apoptose können die Phosphorylierung von H2AX bewirken. Die erhöhte γ -H2AX-Antikörper-Bindung ist daher nicht ausschließlich ein Nachweis von induzierten Doppelstrangbrüchen, sondern generell von DNA-Schäden. Da in der Veröffentlichung von Shehata et al. (2013) Foci in Zellen gezählt wurden, wurden die Daten nicht durch die ebenfalls beobachtete Apoptose verfälscht, da Apoptose zu einer gleichmäßigen Färbung des Zellkerns führt und nicht zu Foci (Solier und Pommier 2009). Um zu beweisen, dass es sich zweifelsfrei um DNA-Doppelstrangbrüche handelt, muss die Co-Lokalisation eines zweiten Proteins (z. B. 53BP1) nachgewiesen werden (Rothkamm et al. 2015). Da dies im vorliegenden Fall nicht geschehen ist, wurde hier der Anstieg nicht weiter spezifizierter DNA-Schäden über die γ -H2AX-Quantifizierung nachgewiesen.

Im Mikronukleustest ohne Zusatz metabolischer Aktivierung zeigte sich in CHL-Zellen bis zur zytotoxischen Konzentration keine klastogene Wirkung. Ein Test unter Zusatz einer metabolischen Aktivierung wurde nicht durchgeführt und die Einzelergebnisse der verschiedenen Konzentrationstufen sind in der Original-Publikation nicht dokumentiert (siehe Greim 2008).

Ein HPRT-Genmutationstest mit CHO-Zellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 verlief negativ. Nach vierstündiger Behandlung wurden Konzentrationen zwischen 1,56 und 12,5 $\mu\text{g/ml}$ bzw. in einem zweiten Experiment zwischen 1,25 und 10 $\mu\text{g/ml}$ ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems und 2,5 bis 40 $\mu\text{g/ml}$ bzw. im zweiten Experiment 3,13 bis 50 $\mu\text{g/ml}$ in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems ausgewertet. Höhere Konzentrationen waren zytotoxisch. Die Reinheit betrug 99,71 %. Als Lösungsmittel wurde Tetrahydrofuran verwendet. Die Positivkontrollen mit 7,12-Dimethylbenzoanthracen und Ethylmethansulfonat zeigten ein funktionierendes Testsystem an (BASF SE 2014).

In vivo

Hierzu liegen keine neuen Daten vor. Ein bezüglich der Dokumentation limitierter Mikronukleustest am Knochenmark von Mäusen verlief nach intraperitonealer Gabe negativ. Die höchste eingesetzte Dosis betrug 80 % der LD₅₀ von Triphenylphosphin in Maiskeimöl (k. w. A.) (Greim 2008).

Fazit

Die vorliegenden teilweise limitierten In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen geben, bis auf die in einem Indikatorstest in vitro beobachtete Induktion nicht näher bestimmter DNA-Schäden in Fibroblasten des Zahnfleisches, keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung von Triphenylphosphin.

Bewertung

Kritische Effekte sind die neurotoxische sowie die hautsensibilisierende Wirkung.

MAK-Wert. Seit der Begründung aus dem Jahr 2008 (Greim 2008) gibt es keine neuen Daten, die zur Ableitung eines MAK-Wertes herangezogen werden könnten. Der MAK-Wert wird weiterhin auf Basis der NOAEC von 10 mg/m^3 aus

der vierwöchigen Inhalationsstudie an Hunden abgeleitet (M & T Chemicals Inc 1982 a, 1983). Klinische Anzeichen von Neurotoxizität treten beim Hund bereits nach zweitägiger Exposition gegen 24 mg/m^3 auf und verstärken sich bei vierwöchiger Exposition gegen 28 mg/m^3 nicht. Aus diesem Grund wird eine mögliche Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition nicht angenommen. Das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung kann für die Betrachtung einer möglichen Wirkungsverstärkung nicht herangezogen werden, da die Tiere der Zwei-Tage-Studie erst vier Wochen nach Expositionsende untersucht worden sind und mögliche Effekte bereits reversibel gewesen sein könnten. Die Extrapolation von der LOAEC von 24 mg/m^3 aus der Zwei-Tage-Studie (1:3) führt zu einer NAEC von 8 mg/m^3 und entspricht in etwa der NOAEC nach vierwöchiger Exposition. Da die NOAEC der Vier-Wochen-Studie von 10 mg/m^3 aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2), beträgt der MAK-Wert unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) und des Preferred Value Approach 2 mg/m^3 für die einatembare Fraktion.

Aus der oralen 4-Wochen-Studie am Hund wurde ein NOAEL von 1 mg/kg KG und Tag (gelöst in Maiskeimöl) erhalten. Der LOAEL beträgt 5 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen dem Hund und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:1,4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine Konzentration von 5 mg/m^3 . Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2), würde sich unter Berücksichtigung des Preferred Value Approach ebenfalls ein Luftgrenzwert von 2 mg/m^3 ergeben.

In einer oralen 90-Tage-Studie an der Ratte wurde für Triphenylphosphin in einer wässrigen Lösung ein NOAEL von 6 mg/kg KG und Tag erhalten (BASF AG 2002). Ab 60 mg/kg KG und Tag kam es zu Lebergewichtserhöhung und Abnahme der Prothrombinzeit; neurotoxische Effekte wurden erst bei 120 mg/kg KG und Tag beobachtet. Die oralen Studien an Ratten lassen eine schlechtere Resorption aus wässriger Lösung im Vergleich zu dem in Maiskeimöl verabreichten Triphenylphosphin in den Studien an Hunden vermuten. Auch nach Inhalation des staubförmigen Triphenylphosphins ist die Resorption im Vergleich zu der in xylolischer Lösung verabreichten Substanz wesentlich geringer. Die einatembare Fraktion wird nach Inhalation und Deposition im Respirationstrakt nicht resorbiert, sondern vermutlich nach mukoziliärem Transport abgeschluckt und gelangt dann in den Magen-Darm-Trakt. Daher kommt die geringe orale Resorption auch bei Inhalation zum Tragen. Die orale und die inhalative Resorption können deshalb als weitgehend ähnlich angenommen werden und müssen daher in der folgenden Berechnung nicht mit einbezogen werden. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 6 mg/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), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen. Damit errechnet sich eine Konzentration von $14,7 \text{ mg/m}^3$. Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2) würde ein Luftgrenzwert unter Berücksichtigung des Preferred Value Approach 5 mg/m^3 für die einatembare Fraktion betragen. Dieser Wert liegt höher als der aus den Daten beim Hund erhaltene MAK-Wert. Die NOAEC von 10 mg/m^3 aus der Hundestudie stellt somit eine „Worst-Case“-Situation dar und dient weiterhin als Grundlage für den MAK-Wert in Höhe von 2 mg/m^3 E. Aus drei Studien an zwei Spezies mit oraler und inhalativer Exposition ergeben sich also sehr ähnliche MAK-Werte.

Der MAK-Wert für Triphenylphosphin wird auf 2 mg/m^3 E abgesenkt.

Auf die Ableitung eines A-Wertes für Triphenylphosphin wird verzichtet, da bei einem handelsüblichen Produkt weniger als 0,02 % einen aerodynamischen Durchmesser unter $10 \mu\text{m}$ aufweisen (ECHA 2019). Ob die Substanz auch in lungengängigen Durchmessern hergestellt wird oder werden kann, ist unklar.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert für Triphenylphosphin auf Basis der systemischen Wirkung abgeleitet wird, bleibt die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungs-Kategorie II. Da weiterhin keine Angaben zur Halbwertszeit vorliegen, wird der Basis-Überschreitungsfaktor von 2 für Stoffe mit systemischer Wirkung beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. Neue Daten zur entwicklungstoxischen Wirkung von Triphenylphosphin liegen nicht vor. Die Daten zur Entwicklungstoxizität an Wistar-Ratten lassen Ossifikationsverzögerungen nur bei der maternaltoxischen Dosis von 90 mg/kg KG und Tag erkennen. Der NOAEL für entwicklungstoxische und maternaltoxische Effekte liegt bei 30 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL werden die Parameter wie im [Abschnitt „MAK-Wert“](#) beschrieben ohne die Umrechnung auf fünftägige Exposition pro Woche angewendet. Damit errechnet sich eine Luftkonzentration von 52,5 mg/m³, was einem 26-fachen Abstand zum MAK-Wert von 2 mg/m³ entspricht. Der Abstand zum MAK-Wert ist daher ausreichend groß, so dass auf Basis der entwicklungstoxischen Wirkungen Triphenylphosphin weiterhin der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet bleiben könnte. Allerdings ist der MAK-Wert für Triphenylphosphin auf Basis neurotoxischer Effekte abgeleitet worden, sodass die Entwicklungsneurotoxizität zu betrachten ist.

Seit 2016 hält die Kommission bei Substanzen, deren MAK-Wert von einem neurotoxischen Effekt abgeleitet wurde, eine Aussage über entwicklungsneurotoxische Effekte beim Fetus für notwendig. Zu Triphenylphosphin liegen keine Untersuchungen zu den Endpunkten Neurotoxizität oder Verhaltenstoxizität bei in utero exponierten Nachkommen vor. Daten zur Toxikokinetik, zum Metabolismus oder Wirkungsmechanismus, die eine Aussage darüber ermöglichen würden, ob Feten weniger empfindlich als erwachsene Tiere gegenüber Triphenylphosphin reagieren, gibt es nicht. Damit ist keine Aussage über entwicklungsneurotoxische Effekte von Triphenylphosphin beim Fetus möglich.

Triphenylphosphin wird daher von Schwangerschaftsgruppe C nach D umgestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Triphenylphosphin wirkt in Bakterien und Säugerzellen in vitro nicht mutagen. In einem Indikatorrest in vitro werden nicht näher bestimmte DNA-Schäden in Fibroblasten des Zahnfleisches induziert. Triphenylphosphin besitzt in Säugerzellen keine klastogene Wirkung. Ein nicht vollständig dokumentierter Mikronukleustest am Knochenmark der Maus mit intraperitonealer Gabe verlief negativ. Tests an Keimzellen liegen nicht vor. Aufgrund der Datenlage erfolgt weiterhin keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Weiterhin liegen keine Studien zur dermalen Resorbierbarkeit von Triphenylphosphin vor. Aus Modellrechnungen wurde eine maximale Aufnahme von 2,9 mg über 2000 cm² Haut bei einer Expositionsdauer von einer Stunde berechnet. Aus einer achtstündigen Exposition in Höhe des MAK-Wertes würde unter Annahme eines Gesamtatemvolumens von 10 m³ und einer quantitativen Resorption eine inhalative Aufnahme von 20 mg Triphenylphosphin resultieren. Im Vergleich dazu ist die dermale Aufnahme gering. Daher wird Triphenylphosphin weiterhin nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des Triphenylphosphins liegen weiterhin keine Befunde beim Menschen und keine neuen tierexperimentellen Studien vor. Aufgrund des positiven Ergebnisses des bereits in der Begründung von 2008 (Greim 2008) bewerteten Maximierungstests am Meerschweinchen wird Triphenylphosphin weiterhin mit „Sh“ markiert. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Befunde vor, so dass auch weiterhin keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- BASF AG (2002) Triphenylphosphin – Neurotoxicity study with extended examinations for systemic toxicity and fertility in Wistar rats – administration by gavage for 3 months. Project No 51C0208/99109, 08 Jan 2002, Ludwigshafen: BASF AG, unveröffentlicht
- BASF SE (2014) Triphenyl phosphine – In vitro gene mutation test in CHO cells (HPRT locus assay). Project No 50M0358/13M136, 14 Jul 2014, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2021) MAK- und BAT-Werte-Liste 2021. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 57. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2021_deu
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) Triphenylphosphine (CAS Number 603-35-0). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 15 Feb 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13659>, abgerufen am 30 Aug 2019
- 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. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Greim H, Hrsg (2008) Triphenylphosphin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 45. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb60335d0045>
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23(5): 711–719. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700230505>
- M & T Chemicals Inc (1982 a) Letter from M and T Chemicals to US EPA regarding 8(e) submission for triphenylphosphine (sanitized). A 4 week inhalation toxicity study in the dog. NTIS/OTS0200247. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0200247.xhtml>, abgerufen am 28 Okt 2005
- M & T Chemicals Inc (1982 b) Letter from M and T Chemicals to US EPA regarding 8(e) submission for triphenylphosphine (sanitized). A 4 week oral toxicity study in the dog. NTIS/OTS0200247. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0200247.xhtml>, abgerufen am 28 Okt 2005
- M & T Chemicals Inc (1983) Letter from M and T Chemicals to US EPA regarding 8(e) submission for triphenylphosphine (sanitized). A 4 week oral and a 4 week inhalation toxicity study in the dog. A supplement to pathology reports. NTIS/OTS0200247. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0200247.xhtml>, abgerufen am 28 Okt 2005
- Mishima M (2017) Chromosomal aberrations, clastogens vs aneugens. *Front Biosci (Schol Ed)* 9(1): 1–16. <https://doi.org/10.2741/s468>
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2006) Triphenylphosphine (CAS No 603-35-0). OECD SIDS Initial Assessment Report. Geneva: OECD. <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=5a26674c-b4f9-4cc2-a3ad-ffa1f92ee894>, abgerufen am 30 Sep 2019
- Rothkamm K, Barnard S, Moquet J, Ellender M, Rana Z, Burdak-Rothkamm S (2015) DNA damage foci: Meaning and significance. *Environ Mol Mutagen* 56(6): 491–504. <https://doi.org/10.1002/em.21944>
- Shehata M, Durner J, Eldenez A, Van Landuyt K, Styllou P, Rothmund L, Hickel R, Scherthan H, Geurtsen W, Kaina B, Carell T, Reichl FX (2013) Cytotoxicity and induction of DNA double-strand breaks by components leached from dental composites in primary human gingival fibroblasts. *Dent Mater* 29(9): 971–979. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.07.007>
- Solier S, Pommier Y (2009) The apoptotic ring: A novel entity with phosphorylated histones H2AX and H2B and activated DNA damage response kinases. *Cell Cycle* 8(12): 1853–1859. <https://doi.org/10.4161/cc.8.12.8865>
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- Waritz RS, Brown RM (1975) Acute and subacute inhalation toxicities of phosphine, phenylphosphine and triphenylphosphine. *Am Ind Hyg Assoc J* 36(6): 452–458. <https://doi.org/10.1080/0002889758507270>
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30(7): 1275–1296. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(95\)00023-2](https://doi.org/10.1016/0045-6535(95)00023-2)