



# Fosforan trifenylu

## Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

### Triphenyl phosphate

### Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

MATEUSZ SZPARAGA

<https://orcid.org/0000-0002-0018-8571>

e-mail: [mateusz.szparaga@imp.lodz.pl](mailto:mateusz.szparaga@imp.lodz.pl)

SŁAWOMIR CZERCZAK

<https://orcid.org/0000-0002-5934-6861>

MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA

<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

|              |                      |
|--------------|----------------------|
| <b>NDS</b>   | 10 mg/m <sup>3</sup> |
| <b>NDSCh</b> | nie ustalono         |
| <b>NDSP</b>  | nie ustalono         |
| <b>DSB</b>   | nie ustalono         |

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 19-21.10.2021 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2022 r.

#### Streszczenie

Fosforan trifenylu (TPP) jest bezbarwnym ciałem stałym o zapachu przypominającym fenol. Znajduje zastosowanie jako plastyfikator do produkcji: żywic, wosków, klejów, opravek okularów i kosmetyków. Fosforan trifenylu charakteryzuje się małą toksycznością ostrą po narażeniu drogą: pokarmową, inhalacyjną, skórą. Wchłanianie z przewodu pokarmowego i z miejsca wstrzyknięcia jest powolne. W badaniach na zwierzętach fosforan trifenylu nie wykazywał działania drażniącego na skórę, ale powodował podrażnienie oczu u królików. Nie wykazywał działania mutagennego oraz nie wywoływał nowotworów u zwierząt (u ludzi brak danych). Fosforan trifenylu działa ogólnoustrojowo. W 13-tygodniowym badaniu toksyczności na szczurach Wistar przerost komórek wątrobowych i zmiany morfologiczne w tarczycy obserwowano przy dawce fosforanu trifenylu 105 mg/kg mc./dzień. Za wartość NOEL dla działania ogólnonarządowego i neurotoksycznego przyjęto dawkę 20 mg/kg mc./dzień. W badaniu NTP (2018) wyznaczono dolną granicę przedziału ufności dawki refe-

<sup>1</sup> Wartość NDS fosforanu trifenylu została w dniu 1.07.2022 r. przyjęta na 102. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 118) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

rencyjnej BMDL na poziomie 39 mg/kg mc. dla skutków ogólnoustrojowych, manifestujących się zmniejszeniem poziomu wolnej tyroksyny i cholesterolu HDL. We wszystkich badanych dawkach związku, tj. >55 mg/kg mc., stwierdzono zmniejszenie aktywności cholinesterazy w surowicy o 35 ÷ 70% – nie obliczono dawki referencyjnej BMD dla tego skutku. Po dawce 200 mg/kg mc./dzień u królików wystąpił zwiększony odsetek płodów bez dodatkowych płatów płuc. Za wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej przyjęto dawkę 80 mg/kg mc./dzień. Przyjmując wartość NOEL, obliczono wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla fosforanu trifenylu na poziomie 10 mg/m<sup>3</sup>. Brak podstaw do ustalenia wartości chwilowej (NDSCh) oraz dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB). Substancja nie spełnia kryteriów klasyfikacji pod kątem wchłaniania przez skórę. Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagadnienia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

**Słowa kluczowe:** fosforan trifenylu, TPP, toksyczność, NDS, środek przeciwpalny, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

## Abstract

Triphenyl phosphate (TPP) is a colorless solid with a phenol-like odor. It is used as a plasticizer in the production of resins, waxes, adhesives, spectacle frames, cosmetics. Triphenyl phosphate is characterized by low acute toxicity after oral, inhalation and dermal exposure. Absorption from the gastrointestinal tract and the injection site is slow. In animal studies, it was not irritating to the skin, caused eye irritation in rabbits. Did not show mutagenic and carcinogenic effects in animals (no data in humans). Triphenyl phosphate has a systemic effect. In a 13-week toxicity study in Wistar rats, hepatic cell hyperplasia and thyroid morphological changes were observed at a dose of 105 mg/kg bw/day. The dose of 20 mg/kg bw/day was assumed as the NOEL value (the highest level of no effect) for the organ and neurotoxic effects. In the NTP study (2018), the lower confidence limit of the BMDL reference dose was set at 39 mg/kg bw. for systemic effects, as manifested by a reduction in the level of free thyroxine and HDL cholesterol. At higher doses of the compound (>55 mg/kg), serum cholinesterase activity was inhibited by 35–70% (the BMD reference dose for this effect was not calculated). At 200 mg/kg bw/day, rabbits had an increased percentage of fetuses without additional lung lobes. The dose of 80 mg/kg bw/day was assumed as the NOAEL for developmental toxicity. Assuming the NOEL value, the value of the highest allowable concentration (NDSCh) for TPP was calculated at the level of 10 mg/m<sup>3</sup>. There are no grounds to establish the instantaneous value (NDSCh) and the limit value for biological material (DSB). The substance does not meet the criteria for classification for skin absorption. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

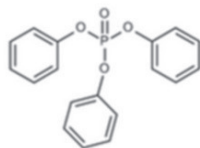
**Key words:** triphenyl phosphate, TPP, toxicity, TLV, flame retardant, health sciences, environmental engineering.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka fosforanu trifenylu (TPP), (ACGIH 2001; ECHA 2021; MAK 1991):

- wzór sumaryczny C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>PO<sub>4</sub>
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna fosforan trifenylu
- numer CAS 115-86-6
- numer EC 204-112-2
- numer RTECS TC8400000
- synonimy: ester trifenylowy kwasu fosforowego(V), disflamoll TP,

celluflex TPP, TPP, phosflex TPP, lelluflex TPP, reomol TPP, kronitex TPP, dymel, reofos TPP, altal.

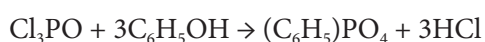
Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 ze zm. (Rozporządzenie... 2009) fosforan trifenylu nie ma obowiązującej prawnie zharmonizowanej klasyfikacji w Unii Europejskiej.

## Właściwości fizykochemiczne

Dane dotyczące właściwości fizykochemicznych fosforanu trifenylu (TPP) zamieszczono w tabeli 1 (ACGIH 2001; ECHA 2021; IPCS 1991; MAK 1991).

## Otrzymywanie, zastosowanie, produkty rozkładu i produkcja roczna

Fosforan trifenylu (TPP) otrzymuje się w wyniku podstawienia nukleofilowego typu SN2 trichloroku fosforu (tlenochloroku fosforu) fenolem w wysokiej temperaturze według schematu (MAK 1991; Sutton i in. 1960):



Fosforan trifenylu stosuje się jako plastyfikator w tapicerstwie, składnik płynów hydraulicznych i środków smarnych. Od niedawna jest zamiennikiem bisfenolu A (BPA) w opakowaniach z tworzyw sztucznych jako składnik przezroczystego, biokompatybilnego kopolimeru PCT-G „tritanu” (modyfikowanego glikolem poli-cykloheksyleno-dimetylenotereftalanu). Firmy produkujące opakowania do żywności zastąpiły bisfenol A tą substancją. O jej bezpieczeństwie wiadomo niewiele,

stąd niezbędne jest oszacowanie ryzyka dla zdrowia pracownika wynikające ze stosowania fosforanu trifenylu.

Fosforan trifenylu jest używany jako: niepalny zamiennik kamfory w celulozidzie, rozpuszczalnik, składnik kosmetyków, impregnator pokryć dachowych. Fosforan trifenylu wykorzystuje się również do produkcji: syntetycznych gum oraz żywic, wosków i pokryć podłoży, klejów, pianek oraz tekstyliów (ATSDR 2012; EPA 2015). Fosforan trifenylu jest również stosowany jako organiczny związek fosforowy zmniejszający palność (antypiren, *flame retardants* – FRs), obok innych związków fosforowych (np. trietylowych lub trioktylowych fosforanów, fosforanu 2-etyloheksylo-difenyłu) oraz halogenowych (np. fosforanu tris(2-chloro-1-metyloetylu) – TCPP i fosforanu tris(2,3-dibromopropylu) – TDBP), (Bruchajzer i in. 2015). Lotne produkty rozkładu związków fosforowych zalicza się do najbardziej skutecznych inhibitorów spalania mieszanin gazowych.

Fosforan trifenylu w temperaturze przekraczającej 600 °C rozkłada się do: naftalenu, dibenzofuranu, bifenyłu i kwasów *o*-, *m*-, *p*-polifosforowych (Lhomme i in. 1984). W wyniku hydrolizy w zaskadowym wodnym roztworze rozkłada się do fosforanu difenyłu i fenolu (Deo, Howard 1978).

**Tabela 1.** Właściwości fizykochemiczne fosforanu trifenylu (TPP)

**Table 1.** Physicochemical properties of triphenyl phosphate (TPP)

| Właściwości fizykochemiczne                                 | Fosforan trifenylu  |                  |  |
|---|---|------------------|--|
|   | ciało stałe, pelet, płatki, kryształy                                     | bezbarwny, biały | delikatny, łagodny, bezwonny, przypomina fenol |
| Masa cząsteczkowa   | 326,29 g/mol  |                  |  |
| Temperatura topnienia                                       | 48 ÷ 50 °C  |                  |  |
| Temperatura wrzenia   | 22 ÷ 245 °C   |                  |  |
| Temperatura zapłonu (zamknięty tygiel)                      | 220 °C  |                  |  |
| Prężność par  | <0,01 hPa (20 °C)/1,3 hPa (193 °C)/1,4 hPa (200 °C)                       |                  |  |
| Gęstość względna (woda = 1 g/cm <sup>3</sup> )              | 1,21 (50 °C)  |                  |  |
| Rozpuszczalność w wodzie                                    | 0,0019 g/dm <sup>3</sup> (25 °C)  |                  |  |
| Rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach                  | eter dietylowy/alkohol etylowy/aceton/benzen/chloroform                   |                  |  |
| Temperatura rozkładu  | +414 °C (101,325 kPa)   |                  |  |
| Współczynnik podziału n-oktanol/woda (log K <sub>ow</sub> ) | + 4,63  |                  |  |
| Lepkość   | kinematyczna 11 mm <sup>2</sup> /s (20 °C)<br>dynamiczna 11 mPa·s (50 °C) |                  |  |

Fosforan trifenylu jest produkowany i/lub importowany do Europejskiego Obszaru Gospodarczego w ilości  $\geq 1000$  t/rok. Według informacji zawartych na stronie ECHA substancję zarejestrowały w ramach rozporządzenia REACH 4 podmioty z Niemiec, Włoch i Wielkiej

Brytanii. W Stanach Zjednoczonych w 1977 r. fosforan trifenylu był produkowany w ilości 7250 t, a w 1984 r. w Japonii ilość ta wynosiła 3750 t (Boethling, Cooper 1985; ECHA 2021).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących obserwacji klinicznych u ludzi po kontakcie z fosforanem trifenylu (TPP).

### Działanie ostre i krótkoterminowe

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat toksyczności ostrej fosforanu trifenylu (TPP) u ludzi.

### Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

Nie znaleziono dowodów na występowanie niekorzystnych skutków zdrowotnych u pracowników narażonych nawet przez 10 lat na działanie par i pyłów fosforanu trifenylu (TPP) przy średnim ważonym stężeniu w powietrzu  $3,5 \text{ mg/m}^3$  (ACGIH 2001; Emmett i in. 1985; Sutton i in. 1960). Badanie dotyczyło 32 pracowników, którzy byli zatrudnieni  $2 \div 10$  lat (średnio 7,4 roku) w jednej fabryce produkującej fosforan trifenylu. Przegląd ich dokumentacji medycznej nie wskazywał na niepożądane skutki zdrowotne, które można by przypisać działaniu fosforanu trifenylu. Wielkość narażenia różniła się w zależności od stanowiska pracy (pakowanie, produkcja). Największe narażenie na pył fosforanu trifenylu wystąpiło podczas pakowania produktu końcowego, gdzie oznaczono związek o stężeniu  $14 \div 40 \text{ mg/m}^3$ . Tak duże stężenia występowały nie dłużej niż 1 h. Przyjęto, że średnie stężenie w miejscu pracy w czasie narażenia wynosiło  $3,5 \text{ mg/m}^3$ . W porównaniu z grupą kontrolną pracowników, którzy nie byli narażeni na działanie fosforanu trifenylu, u pracowników nie obserwowano takich niekorzystnych skutków klinicznych, jak: podrażnienie i zapalenie skóry, podrażnienie oczu i dróg oddechowych, niewyjaśnionych objawów chorobowych oraz żadnych objawów

neurologicznych lub neuropsychiatrycznych. U 6 pracowników istotnie statystycznie zmniejszenie aktywności cholinesterazy oznaczono w erytrocytach krwi, natomiast nie zauważono istotnej różnicy w osoczu w porównaniu do 9 osób nie-narażonych. Zmniejszona liczba monocytów była istotnie związana ze zmniejszeniem aktywności acetylocholinoesterazy w komórkach erytrocytów, ale nie obserwowano zmniejszenia stężenia pseudocholinoesterazy w osoczu lub neurotoksycznej esterazy w limfocytach. Stwierdzono, że oprócz fosforanu trifenylu w powietrzu środowiska pracy mogły występować także inne fosforany trialkilu, jak np. fosforan tri-*o*-tollilu (TOTP). Zmniejszenie aktywności cholinesterazy w osoczu mogło być skutkiem przewlekłego narażenia na mieszaninę fosforanów trialkilu.

### Działanie uczulające

Opisano kilka przypadków działania uczulającego spowodowanego zawartością fosforanu trifenylu (TPP) w mieszaninach użytkowych. Zazwyczaj osoby reagujące na fosforan tritolilu (TTP) również reagują na fosforan trifenylu ze względu na bliskie podobieństwo w budowie związków. Fosforan trifenylu spowodował zapalenie skóry u osób stosujących tę substancję w płynach hydraulicznych do samolotów. Zapalenie skóry wystąpiło również u osób stosujących oprawki okularowe z fosforanu trifenylu. Fosforan trifenylu oraz fosforan tritolilu powodowały alergię krzyżową (Carlsen i in. 1986; OECD SIDS 2002; Pegum 1966).

### Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań epidemiologicznych u ludzi.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

## Toksyčność ostra i krótkoterminowa

Wartości medialnych dawek śmiertelnych (LD<sub>50</sub>) fosforanu trifenylu (TPP) po podaniu drogą dożołądkową lub podskórną: szczurom, myszom, kawii domowej (śwince morskiej) oraz kotom przekraczały wartość 3000 mg/kg mc. (Antonyuk 1974; ChemIDplus 2022; Ciba-Geigy 1954; Sutton i in. 1960). Dawka 1320 mg/kg mc. okazała się śmiertelna u myszy po narażeniu drogą dożołądkową (Antonyuk 1974). Po naniesieniu fosforanu trifenylu na skórę królików dawkę śmiertelną określono na poziomie 7900 mg/kg mc. (Johannsen i in. 1977).

W tabeli 2 przedstawiono wyniki badań toksyczności ostrej fosforanu trifenylu (TPP) u zwierząt.

W badaniach przeprowadzonych na kotach ( $n = 6$ ) obserwowano skutki ogólnoustrojowe

podania fosforanu trifenylu oraz działanie neurotoksyczne. Po 3 dniach od zakończenia narażenia jedno zwierzę padło. U pozostałych zwierząt okres bezobjawowy wynosił 16 ÷ 18 dni, następnie pojawiły się: depresja, anoreksja i utrata masy ciała. Pojawiły się zaburzenia koordynacji i drżenie mięśni, manifestujące się między innymi ogólnym osłabieniem (głównie kończyn tylnych) i występowaniem zaburzeń nerwowo-mięśniowych. U jednego kota wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego. Nie wykazano zmian parametrów moczu, z wyjątkiem dużego ciężaru właściwego i dużej ilości amorficznego materiału w osadzie. Badanie hematologiczne i badanie EKG były prawidłowe. Ocena histopatologiczna u żadnego ze zwierząt nie wykazała zmian w narządach (Sutton i in. 1960).

**Tabela 2.** Toksyčność ostra i krótkoterminowa fosforanu trifenylu (TPP) u zwierząt

**Table 2.** Acute and short-term toxicity of triphenyl phosphite (TPP) in animals

| Gatunek, liczba, płeć zwierząt                 | Dawka/stężenie  | Protokół badania/czas trwania                                | Objawy działania toksycznego   | Piśmiennictwo            |
|--|---|--|--|--------------------------|
| Droga narażenia – dożołądkowa                  |   |  |  |                          |
| Szczur (Wistar), albinos, $n = 5$ /grupę, ♂, ♀ | 20 000 mg/kg mc. (25% roztwór wodny)  | –  | nie obserwowano padnięć zwierząt; sporadyczne krwotoki trzewne   | FMC 1975                 |
| Szczur (Sprague-Dawley)                        | maks. dawka 15 800 mg/kg mc. podawana w oleju kukurydzianym   | –  | nie podano danych dotyczących padnięć zwierząt i toksyczności ogólnoustrojowej   | Johannsen i in. 1977     |
| Szczur, $n = 5$ /grupę, ♂, ♀                   | 2500 lub 5000 mg/kg mc. (emulsja 20% z gumą arabską)  | –  | nie zaobserwowano przedwczesnych padnięć zwierząt ani objawów klinicznych  | Ciba-Geigy 1954          |
| Szczur (Wistar), 10/grupę, ♂, ♀                | dawki ♂: 0; 250; 1000 lub 4000 ppm w paszy, co odpowiada: 0; 23; 104 lub 508 mg/kg mc./dzień; dawki ♀: 0; 39; 161 lub 701 mg/kg mc./dzień | 4-tygodniowe podawanie związku z paszą zgodnie z OECD TG 407 | NOAEL: 23 mg/kg mc. (♂) i 161 mg/kg mc. (♀); NOAEL: 23 mg/kg mc. (♂) i 701 mg/kg mc. (♀) na podstawie wpływu na masę ciała; nie zaobserwowano padnięć zwierząt związanych z narażeniem; nie obserwowano klinicznych objawów toksyczności; nie obserwowano objawów neurotoksyczności; spożycie paszy było zwiększone w porównaniu do kontroli przy największej dawce; średnia aktywność aminotransferazy asparaginianowej była zmniejszona u samców przy dawce 104 lub 508 mg/kg mc.; średnie stężenie cholesterolu było podwyższone u samców przy 508 mg/kg mc.; bezwzględna i względna masa wątroby były statystycznie istotnie podwyższone u szczurów po największej dawce; wyraźne zmiany funkcjonalne wątroby obserwowano po podaniu związku w dawce 104 mg/kg mc. i większej u samców oraz przy 701 mg/kg mc. u samic; nie obserwowano toksykologicznie istotnych zmian w masie innych narządów; nie obserwowano innych zmian w badaniach histopatologicznych | Bayer HealthCare AG 2007 |



cd. tab. 2 / Table 2 cont.

| Gatunek, liczba, płeć zwierząt       | Dawka/stężenie                                      | Protokół badania/czas trwania   | Objawy działania toksycznego   | Piśmiennictwo      |
|--------------------------------------|---|---|--|--------------------|
| Szczur (Sprague Dawley), $n = 5$ , ♂ | 0; 55; 110; 220; 441; 881 mg/kg mc./ dzień          | 4 dni, badania ekspresji genów wątroby w 5. dniu                            | 19 mg/kg mc.: BMD dla grupy genów ( <i>benchmark dose</i> ); 11 mg/kg mc.: BMDL dla grupy genów (znacząco zmniejszona transkrypcja: Scd i G6pc z maksymalną redukcją 11,1 i 5,1 raza oraz istotnie zwiększona transkrypcja: Ces2c i Cyp2b1 z maksymalnym wzrostem 16,3 i 10,5 razy; znacząco zmniejszona transkrypcja: Scd i G6pc z maksymalną redukcją 11,1 i 5,1 raza); 79 mg/kg mc.: BMD dla skutków ogólnoustrojowych; 39 mg/kg mc.: BMDL dla skutków ogólnoustrojowych; zmniejszenie wolnej tyroksyny, cholesterolu HDL, inhibicja cholinesterazy w surowicy od 55 mg/kg mc. (we wszystkich dawkach: zmniejszenie cholinesterazy w surowicy 35 ÷ 70% – nie obliczono BMD) | NTP 2018           |
| Szczur                               | <6400 mg/kg mc.                                     | –   | –  | Houghton 1962      |
| Szczur                               | 500 ÷ 5000 mg/kg mc.                                | –   | przekrwienie wątroby i nerek   | Antonyuk 1974      |
| Szczur (Holtzman), $n = 11$ , ♂      | >3000 mg/kg mc.                                     | –   | 1 zgon odnotowany w ciągu miesiąca od narażenia, nie obserwowano żadnych objawów klinicznych   | Sutton i in. 1960  |
| Szczur, ♂                            | 3500 mg/kg mc.                                      | –   | drgawki, niezdolność ruchowa, biegunka, zwiększona perystaltyka jelit  | ChemIDplus 2022    |
| Mysz (CF1), $n = 10$ , ♂             | >3000 mg/kg mc. w etanolu                           | –   | nie obserwowano padnięć zwierząt ani objawów klinicznych   | Sutton i in. 1960  |
| Mysz, ♂                              | 500 ÷ 5000 mg/kg mc.                                | –   | osłabiony zmysł węchu, ospałość, zmiana funkcji motorycznych   | Antonyuk 1974      |
| Mysz, $n = 5$ /grupę, ♂, ♀           | 2500 lub 5000 mg/kg mc.; emulsja 20% z gumą arabską | –   | lekkie odrętwienie, brak padnięć zwierząt  | Ciba-Geigy 1954    |
| Myszy CF-1, $n = 10$ , ♂             | <500 mg/kg mc.                                      | –   | zmniejszenie aktywności cholinesterazy w pełnej krwi w sposób zależny od dawki; po dawkach 10 ÷ 50 mg/kg mc. 87 ÷ 88% aktywności oraz po dawce 500 mg/kg mc. <30,4%; nie zgłoszono żadnych objawów cholinergicznyc   | Sutton i in. 1960  |
| Świnka morska, $n = 5$               | 3000 mg/kg mc.                                      | –   | brak padnięć zwierząt  | Sutton i in. 1960  |
| Świnka morska (albinos), $n = 5$ , ♂ | 4000 mg/kg mc.                                      | –   | brak padnięć zwierząt  | Sutton i in. 1960  |
| Świnka morska, $n = 5$ , ♂           | 3000 lub 4000 mg/kg mc.                             | –   | nie obserwowano padnięć zwierząt ani objawów klinicznych   | Sutton i in. 1960  |
| Kot, $n = 3$ , ♂, ♀                  | 2000 mg/kg mc.                                      | –   | po 10 h: wyraźny ślinotok, biegunka, drżenie, osłabienie tylnych kończyn, pokładanie się zwierząt, padnięcie jednego zwierzęcia w dniu 5. i drugiego w dniu 6.   | Hunter, Perry 1944 |
| Kot, $n = 4$                         | 2% w gumie tragakantowej; 50 mg/kg mc./dzień        | podanie zgłębnikiem; materiał badany podawany raz dziennie przez 5 ÷ 10 dni | wszystkie zwierzęta padły w ciągu 10 dni; obserwowano: duszność, osłabienie i zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie aktywności cholinesterazy do 64 ÷ 71% wartości prawidłowych  | Bayer 1957         |

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

| Gatunek, liczba, płeć zwierząt | Dawka/stężenie  | Protokół badania/czas trwania | Objawy działania toksycznego  | Piśmiennictwo                |
|--------------------------------|---|-------------------------------|---|------------------------------|
| Kot                            | 2000 mg/kg mc.  | –                             | osłabienie mięśni, drgawki, zmiana czasu spania   | ChemIDplus 2022              |
| Kura                           | 10 000 ÷ 15 800 mg/kg mc.   | –                             | –   | <i>Johannsen i in. 1977</i>  |
| Kura                           | 12 000 mg/kg mc.  | –                             | nie obserwowano skutków związanych z narażeniem   | Ciba-Geigy 1981              |
| Kura                           | 30 g/kg mc. w oliwie z oliwek w kapsułkach żelatynowych   | –                             | brak objawów neurotoksyczności  | <i>Henschler, Bayer 1958</i> |
| Kura                           | dawki: 2; 3; 5; 8; 12,5 g w oleju arachidowym   | –                             | NOEL: 12 500 mg/kg mc.  | Ciba-Geigy, 1980             |
| Kura                           | 1000 mg/kg mc.  | –                             | brak objawów neurotoksyczności  | <i>Hine i in. 1956</i>       |
| Kura                           | >500 mg/kg mc. w oleju arachidowym  | –                             | brak objawów neurotoksyczności  | <i>Aldridge, Barnes 1961</i> |
| Droga narażenia – dootrzewnowa |   |                               |   |                              |
| Mysz, ♂                        | 1273 mg/kg mc.  | –                             | –   | ChemIDplus 2022              |
| Kot, n = 6, ♂                  | 100 ÷ 400 mg/kg mc.   | –                             | brak objawów narażenia u 3 zwierząt (dawki: 100; 200; 300 mg/kg mc.); paraliż wystąpił u 2 zwierząt – po podaniu dawki 200 mg/kg mc. w 18. dniu i po podaniu związku w dawce 400 mg/kg mc. w 16. dniu; po narażeniu na 300 mg/kg mc. (duży wrzód żołądka) 1 zwierzę padło | ChemIDplus 2022              |
| Droga narażenia – inhalacyjna  |   |                               |   |                              |
| Szczur (Wistar), n = 10, ♂, ♀  | 200 mg/l przez 1 h  | –                             | brak przypadków padnięć zwierząt  | FMC 1975                     |
| Mysz (CF1), n = 12, ♂          | 363 mg/m <sup>3</sup> /6 h (n = 5); 757 mg/m <sup>3</sup> /2 h lub 4 h (n = 7); narażenie na parę | –                             | nie obserwowano żadnych objawów cholinergiczných; średnia aktywność cholinesterazy w narażonych grupach była mniejsza niż w grupie kontrolnej; istotne zmniejszenie cholinesterazy o stężeniu 757 mg/m <sup>3</sup> przez 2 h   | <i>Sutton i in. 1960</i>     |
| Ssak (gatunek nieokreślony)    | 4200 mg/m <sup>3</sup>  | –                             | ospałość, zaburzenia funkcji motorycznych   | ChemIDplus 2022              |
| Droga narażenia – podskórna    |   |                               |   |                              |
| Mysz (CF1), n = 5, ♂           | 3000 mg/kg mc.  | –                             | brak przypadków padnięć zwierząt  | <i>Sutton i in. 1960</i>     |
| Szczur (Holtzman), n = 10, ♂   | >3000 mg/kg mc.   | –                             | zmiany w owłosieniu oraz układzie pokarmowym  | <i>Sutton i in. 1960</i>     |
| Kawia domowa (albinos), n = 10 | 3000 mg/kg mc.  | –                             | brak przypadków padnięć zwierząt  | <i>Sutton i in. 1960</i>     |

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

| Gatunek, liczba, płeć zwierząt          | Dawka/stężenie  | Protokół badania/czas trwania  | Objawy działania toksycznego  | Piśmiennictwo               |
|---|---|--|---|-----------------------------|
| Królik                                  | 1000 mg/kg mc.  | –  | LD <sub>100</sub>   | Lehmann, Flury 1943         |
| Małpa                                   | 1000 mg/kg mc.  | –  | LD <sub>100</sub>   | Lillie, Smith 1932          |
| Małpa                                   | 500 mg/kg mc.   | –  | –   | ACGIH 2001; ChemIDplus 2022 |
| Kot                                     | >2000 mg/kg mc.   | –  | osłabienie mięśni, drgawki, paraliż   | ChemIDplus 2022             |
| Kot                                     | 400; 700 i 1000 mg/kg mc.                               | –  | dawka 700 mg/kg mc.: utrata masy ciała, wyczerpanie, biegunka;<br>dawka: 1000 mg/kg mc.: utrata masy ciała, prostracja;<br>histopatologia (po dawce 700 mg/kg mc.): uszkodzenie naczyń, obrzęk okołonaczyniowy, utrata nabłonka okrężnicy, stłuszczenie wątroby;<br>histopatologia tkanki nerwowej: brak degeneracji lub demielinizacji aksonów lub jakichkolwiek innych zmian patologicznych przy dowolnym poziomie dawki  | Wills i in. 1979            |
| Droga narażenia – na skórę              |   |  |   |                             |
| Królik, n = 5                           | 10 000 mg/kg mc.  | –  | nie obserwowano przedwczesnych padnięć zwierząt ani skutków narażenia   | FMC 1976                    |
| Królik (New Zealand)                    | 7900 mg/kg mc.  | –  | –   | Johannsen i in. 1977        |
| Królik (New Zealand) n = 10/grupę, ♂, ♀ | 50% (m/obj.) w etanolu; 0; 100 lub 1000 mg/kg mc./dzień | badanie zgodnie z EPA OPPTS 870.3200; połowa zwierząt otrzymała 0,2 ml badanego materiału na skaryfikowaną skórę, a połowa na skórę skaryfikowaną przez 6 h/dzień, 5 razy/tydz./ 3 tyg.; bez okluzji | nie obserwowano znaczących różnic w padnięciach, objawach klinicznych, masie ciała, badaniach hematologicznych, chemii klinicznej, masie narządów lub histopatologii tkanek, w tym narządów rozrodczych, w porównaniu z grupą kontrolną; zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy w osoczu, erytrocytach i mózgu królików narażonych nie miało korelacji klinicznych lub histologicznych i nie zostało uznane za istotne toksykologicznie<br>NOAEL = 1000 mg/kg mc./dzień | Monsanto 1979a              |

U myszy CF-1 obserwowano hamowanie aktywności cholinoesterazy w pełnej krwi w sposób zależny od dawki: po dawce TPP 10 ÷ 50 mg/kg mc. 87 ÷ 88% aktywności w grupie kontrolnej oraz po dawce 500 mg/kg mc. <30,4%. U zwierząt nie stwierdzono objawów cholinergicznyc (Sutton i in. 1960). U myszy CF-1 narażanych inhalacyjnie na pary fosforanu trifenyli o stężeniach 363 mg/m<sup>3</sup>/6 h lub 757 mg/m<sup>3</sup> również nie obserwowano objawów cholinergicznyc. Średnia aktywność cholinoesterazy w narażonych grupach była mniejsza niż w grupie kontrolnej. Istotne zmniejszenie aktywności cholinoesterazy stwierdzono po narażeniu na stężenie 757 mg/m<sup>3</sup> przez 2 h (Sutton i in. 1960).

W przypadku badania 4-tygodniowego u szczurów, które otrzymywały fosforan trifenyli drogą dożołądkową wartość NOAEL wynosiła 23 mg/kg mc./dzień (Bayer 2007).

W badaniu NTP (2018), w którym szczurom podawano fosforan trifenyli drogą dożołądkową przez 4 dni, wyznaczono dolną granicę przedziału ufności granicznej dawki wyznaczającej BMDL – 39 mg/kg mc. dla skutków ogólnoustrojowych, manifestujących się zmniejszeniem poziomu wolnej tyroksyny i cholesterolu HDL. Po wszystkich badanych dawkach (tj. 55 ÷ 881 mg/kg mc.) stwierdzono inhibicję cholinesterazy w surowicy o 35 ÷ 70%. Nie obliczono dawki wyznaczającej BMD dla tego skutku.



U kotów narażanych na fosforan trifenylu drogą dożołądkową przez 5 ÷ 10 dni w dawkach do 50 mg/kg mc./dzień obserwowano: duszność, osłabienie i zmniejszenie masy ciała oraz padnięcia. Aktywność cholinesterazy wynosiła 64 ÷ 71% wartości prawidłowych (Bayer 1957).

Poziom, przy którym nie obserwowano szkodliwych skutków działania trifenylfosforanu o stężeniu 50% (w/v), podawanego przez 6 h/dzień, 5 razy/tydzień przez 3 tygodnie, bez okluzji na skórę królika (wartość NOAEL) wynosił 1000 mg/kg mc./dzień (maksymalna badana dawka), (Monsanto 1979a).

Wyniki badań dotyczące podrażnienia skóry i oczu u zwierząt zamieszczono w tabeli 3. Fosforan

trifenylu nie działał drażniąco na skórę u królików lub myszy. Nie obserwowano alergii skórnej na fosforan trifenylu w testach na kawiach domowych o stężeniach do 75%. Jednakże istotne i zależne od dawki reakcje alergiczne obserwowano w niezwalidowanym teście obrzęku ucha myszy (Bayer 1990; Ciba-Geigy 1983a; Cosmetic Integrated Review 2018; Sutton i in. 1960). Minimalne działanie drażniące na oczy obserwowano u królików z użyciem czystego fosforanu trifenylu.

Działanie uczulające fosforanu trifenylu w badaniach na zwierzętach doświadczalnych przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 3.** Działanie drażniące fosforanu trifenylu (TPP) u zwierząt  
**Table 3.** Irritation of triphenyl phosphate (TPP) in animals

| Gatunek, liczba, płeć zwierząt         | Stężenie/dawka/nośnik   | Metoda (czas narażenia)  | Skutek   | Piśmiennictwo     |
|--|---|--|--|-------------------|
| Skóra                                  |   |  |  |                   |
| Myszy CF-1, n = 25, ♂                  | 70-procentowy roztwór w alkoholu  | badanie działania drażniącego na skórę; półprzymknięty opatrunek na 24 ÷ 72 h; brak dalszych szczegółów  | brak działania drażniącego   | Sutton i in. 1960 |
| Króliki New Zealand, n = 3             | 99,7% czystości; 500 mg; w wodzie   | badanie podrażnienia/ działania żrącego na skórę zgodnie z OECD TG 404; materiał testowy nakładany na ogoloną skórę królika na 4 h pod opatrunek częściowo zamknięty; powierzchnia testowa = 6 cm <sup>2</sup> | brak działania drażniącego   | Bayer 1990        |
| Króliki albinotyczne, n = 6            | 500 mg; nie podano stężenia i nośnika   | badanie podrażnienia/działania żrącego na skórę zgodnie z OECD TG 404; materiał badany nakładany na ogoloną, nieuszkodzoną i otartą skórę na 24 h pod opatrunek półzamknięty                                   | brak działania drażniącego   | FMC 1975          |
| Króliki New Zealand, n = 6, n = 3/płeć | 50 mg/ml zawiesina w 1,0 ml/tate; 50-procentowy wodny roztwór glikolu polietylenowego | badanie działania drażniącego/żrącego na skórę zgodnie z OECD TG 404; materiał badany nakładany na ogoloną, nieuszkodzoną i otartą skórę na 24 h pod opatrunek zamknięty                                       | brak działania drażniącego   | Ciba-Geigy 1983a  |
| Oczy                                   |   |  |  |                   |
| Króliki albinotyczne, n = 9            | 100 mg/oko; czysty  | badanie po upływie: 24, 28, 72 h i 7 dni od zakropienia  | minimalnie drażniący oczy królika; łagodne działanie na spojówki (lekkie zaczerwienienie 6/6, lekka wydzielina 4/6) po 24 h w nieumytych oczach, które ustąpiło po 72 h; brak działania w umytych oczach | Ciba-Geigy 1983b  |
| Króliki New Zealand, n = 3             | czystość 99,7%; 70 mg;  | badanie podrażnienia oczu zgodnie z OECD TG 405; obserwacja po 24 h i po 7 dniach  | niedrażniący; łagodne reakcje błon śluzowych i rogówki, obserwowane bezpośrednio po narażeniu uznano za skutki wywołane mechanicznie   | Bayer 1990        |

**Tabela 4.** Działanie uczulające fosforanu trifenylu (TPP) w badaniach na zwierzętach  
**Table 4.** Sensitization of triphenyl phosphate (TPP) in animal studies

| Gatunek, liczba, płeć zwierząt         | Stężenie/dawka/nośnik  | Metoda   | Skutek   | Piśmiennictwo |
|--|--|--|--|---------------|
| Myszy B6C3F1, ♀                        | roztwór 3- lub 10-procentowy po uprzednim podaniu kompletnego adiuwantu Freund'a   | badanie obrzęku ucha myszy (metoda niewalidowana)  | znaczna i zależna od dawki alergiczna nadwrażliwość kontaktowa | ECHA 2021     |
| Kawia domowa, $n = 10$                 | 5% – indukcja śródskórna; 75% – indukcja skórna; 75% – prowokacja skórna; podawane w oleju arachidowym   | test maksymalizacji; opatrunek zamknięty   | brak działania uczulającego                                    | Sanders 2001  |
| Kawia domowa, Dunkin-Hartley, $n = 10$ | 5% – w oleju arachidowym lub z kompletnym adiuwantem Freund'a do indukcji śródskórnej; 75% – w oleju arachidowym do indukcji skórnej; 50 i 75% – w oleju arachidowym do prowokacji skórnej | test maksymalizacji zgodnie z OECD TG 406; miejscem testowym był wycinek skóry w okolicy łopatki | brak działania uczulającego                                    | Sanders 2001  |

Objaśnienia:

BMD – dawka wyznaczająca.

BMDL – dolna granica przedziału ufnosci dla dawki wyznaczającej.

♂ – samce.

♀ – samice.

$n$  – liczba zwierząt.

### Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Spośród objawów szkodliwego działania związków fosforowych o podobnej strukturze chemicznej do fosforanu trifenylu (TPP) na szczególną uwagę zasługuje ich wpływ na układ nerwowy. Wiele opisanych fosforanów organicznych w badaniach na zwierzętach wykazywało działanie neurotoksyczne (fosforan(V) tris(2-butoksyetylu) – TBEP, fosforan tris(2-chloroetylu) – TCEP). Najczęściej obserwowano osłabienie napięcia mięśniowego i niedowłady kończyn, czasami ataksję. Nie zawsze skutki neurotoksyczności opóźnionej występowały u gatunku najbardziej wrażliwego (czyli u kur). Tak było w przypadku narażenia na TBEP i TCEP. Związki te powodowały objawy neurotoksyczne również u innych gatunków zwierząt laboratoryjnych (szczury, myszy), (Bruchajzer i in. 2015).

W badaniu 90-dniowym, w którym szczurom Wistar podawano fosforan trifenylu w paszy w dawkach: 0 (grupa kontrolna); 20; 105 lub 583 mg/kg mc./dzień dla samców i 0; 22; 117 lub 632 mg/kg mc./dzień dla samic, wartość NOEL wynosiła 20 mg/kg mc./dzień (WIL Research Europe 2015a). Nie stwierdzono przypadków padnięcia zwierząt związanych z narażeniem, istotnych toksykologicznie objawów klinicznych oraz neurotoksyczności w badaniach

funkcjonalno-obszaryjnych (ang. *functional observational battery*, FOB), polegających na badaniu reakcji na bodziec akustyczny, odruchu postawy, siły chwytu kończyn przednich i tylnych, teście aktywności lokomocyjnej. W badaniu histopatologicznym nie obserwowano niekorzystnych zmian w wątrobie. U samców zanotowano nieznacznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną. Po dawkach 105/117 mg/kg mc. (♂, ♀) i w większych obserwowano zmiany morfologiczne w wątrobie, tarczycy (♂), nadnerczach, żołądka (♀); powiększoną i czerwono-brązową wątrobę z przerostem komórek wątroby (♂), przerost pęcherzyków tarczycy (zależny od dawki, ♂), cholesterolemię.

Wpływ narażenia fosforanu trifenylu (podawany z paszą) na czynność neuromotoryczną badano w 4-miesięcznym teście behawioralnym na szczurach. Obejmowały one pomiary aktywności lokomocyjnej, aktywności badawczej, równowagi i ogólnej koordynacji ruchowej oraz siły mięśniowej. Badania przeprowadzano co miesiąc. Nie stwierdzono zaburzeń behawioralnych nawet po największej z podawanych dawek (Chen i in. 2015).

W tabeli 5 przedstawiono wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej fosforanu trifenylu u zwierząt.

**Tabela 5.** Toksyczność podprzewlekła i przewlekła fosforanu tryfenylu (TPP) u zwierząt**Table 5.** Subchronic and chronic toxicity of triphenyl phosphate (TPP) in animals

| Gatunek, liczba, płeć zwierząt              | Dawka/ stężenie   | Protokół badania/ czas trwania   | Wynik badania  | Piśmiennictwo             |
|---|---|--|--|---------------------------|
| Droga narażenia dożołądkowa                 |   |  |  |                           |
| Szczur Holtzman, $n = 5$ /grupę, ♂          | dawki: 0; 0,5 lub 5,0% (350 ÷ 3500 mg/kg mc./dzień) w paszy; dawkę zmniejszono do 0,1% (70 mg. kg mc./dzień) po 3 dniach                              | 35-dniowe podawanie związku z paszą; obserwacje kliniczne: masa ciała (3 razy/tydz.), zużycie paszy i hematologia; wszystkie zwierzęta poddano badaniu histopatologicznemu   | obserwowano niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała i zwiększenie masy wątroby po dawce 0,5% w paszy (350 mg/kg mc./dzień); nie obserwowano objawów klinicznych narażenia ani działań niepożądanych w zakresie zawartości hemoglobiny, objętości komórek, liczby retikulocytów, leukocytów ani w badaniu histopatologicznym.<br>NOEL = 0,1% (-70 mg/kg mc./dzień)   | Sutton i in. 1960         |
| Szczur Wistar, 10/grupę, ♂, ♀               | dawki: 0; 300; 1500 lub 7500 ppm w paszy, co odpowiada dawkom: 0; 20; 105 lub 583 mg/kg mc./dzień dla ♂ oraz 0; 22; 117 lub 632 mg/kg mc./dzień dla ♀ | 90-dniowe podawanie związku z paszą zgodnie z OECD TG 408; zbadano także narządy rozrodcze   | 105/117 mg/kg mc. i powyżej: zmiany morfologiczne w wątrobie, tarczycy (♂), nadnerczach, żołądka (♀); powiększona i czerwono-brązowa wątroba z przerostem komórek wątroby (♂), nasilenie przerostu pęcherzyków tarczycy (♂), ↑ stężenia cholesterolu (♂); nie obserwowano padnięć zwierząt związanych z narażeniem; nie obserwowano istotnych toksykologicznie objawów klinicznych; 583/632 mg/kg mc.: ↑ aktywności ruchowej (♂), ↑ spożycia paszy (u ♂ o 16 %, u ♀ o 12 %), ↓ przyrostu masy ciała (u ♂ o 21 %, u ♀ o 12 %), ↑ absolutnej i względnej masy wątroby (u ♂ absolutna o 30%, u ♀ absolutna o 21 %), wątroba powiększona (1/10 ♂) i odbarwiona (17/20); wątroba z przerostem komórek wątrobowo-zrazikowych (♀), tarczycza powiększona, ↑ bezwzględnej i względnej masy tarczycy (u ♂ bezwzględna o 28%); biochemia kliniczna: wzrost poziomu cholesterolu, białka całkowitego (♂), wapnia (♂), zmniejszenie czasu protrombinowego, hemoglobiny oraz MCV i MCH (♀) o około 30 i 21%.<br>NOEL 20 mg/kg mc. dla działania neurotoksycznego w badaniach funkcjonalno-obszaryjnych (ang. <i>functional observational battery</i> , FOB), (reakcja na bodziec akustyczny, odruch postawy, siła chwytu kończyn przednich i tylnych, test aktywności lokomocyjnej) | WIL Research Europe 2015a |
| Szczur Sprague-Dawley, $n = 10$ , ♂ / grupę | dawki: 0; 0,25; 0,50; 0,75 lub 1,0% w paszy <i>ad libitum</i> , odpowiadające dawkom: 0; 161; 345; 517 i 711 mg/kg mc./dzień                          | badania czynności neuromotorycznej; 4 miesiące<br><br>testy behawioralne obejmujące pomiary aktywności lokomocyjnej, aktywności badawczej, równowagi i ogólnej koordynacji ruchowej oraz siły mięśniowej były przeprowadzane co miesiąc. Masy ciała i spożycie paszy mierzono co tydzień | przyrosty masy ciała były znacząco zmniejszone po podaniu TPP w dawkach 345 lub 711 mg/kg mc./dzień. Istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała obserwowano tylko w pierwszych 2 miesiącach badania po podaniu związku w dawce 517 mg/kg mc./dzień. Nie obserwowano znaczącego wpływu na przyrost masy ciała w najmniejszej dawce podanego związku. Zmniejszeniu przyrostu masy ciała nie towarzyszyły istotne zmiany w spożyciu paszy. Nie stwierdzono zaburzeń behawioralnych zwierząt badanych w comiesięcznych sesjach po żadnej z zastosowanych dawek  | Chen i in. 2015           |

cd. tab. 5 / Table 5 cont.

| Gatunek, liczba, płeć zwierząt | Dawka/ stężenie               | Protokół badania/ czas trwania                 | Wynik badania  | Piśmiennictwo |
|--------------------------------|-------------------------------|--|--|---------------|
| Kot, $n = 2$                   | $10 \div 25$ mg/kg mc./ dzień | podanie zgłębnikiem; raz dziennie przez 30 dni | brak klinicznych objawów narażenia po podaniu związku w dawce 10 mg/kg mc./ dzień; osłabienie, pokładanie się, utrudnione oddychanie i zmniejszenie masy ciała po narażeniu na związek w dawce 25 mg/kg mc./dzień; 1 zgon wystąpił w grupie otrzymującej dużą dawkę w 27. dniu; aktywność esterazy cholinowej wynosiła $77 \div 87\%$ wartości prawidłowej | Bayer 1957    |

Objaśnienia:

♂ – samce.

♀ – samice.

NOEL (*no observed effect level*) – najwyższy poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków. $n$  – liczba zwierząt.

↑ – zwiększenie.

Test immunotoksyczności na szczurach nie wykazał działania toksycznego fosforanu trifenylu. U zwierząt obserwowano zmniejszony przyrost masy ciała, który nie był istotny jako wynik badania. Grupie 10 samców i 10 samic szczurów Sprague-Dawley podawano codziennie fosforan trifenylu o stężeniach wagowych: 0; 0,25; 0,5; 0,75 lub 1% w paszy, przez 120 dni, w celu oceny działania immunotoksycznego. Stwierdzono zależne od dawki zmniejszenie tempa wzrostu samców szczurów w ciągu pierwszych dwóch miesięcy, szczególnie w grupie największych dawek (1% TPP). Wolniejszy przyrost masy ciała samców szczurów w grupie mniejszej dawki (0,25%) był związany przyczynowo ze zmniejszonym spożyciem pokarmu. W połowie i na końcu badania nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w masie śledziony u poddanych autopsji samców i samic szczurów. Nie stwierdzono również różnic w masie grasicy. Badanie histologiczne narządów limfatycznych nie wykazało zmian patologicznych w tkankach. Badanie układu zależnego od limfocytów

T i rozmieszczenia limfocytów B nie ujawniło ani istotnych różnic w rozmieszczeniu limfocytów T i B, ani proliferacji w śledzionie. Gruczoł grasicy również pozostał niezmienny w rdzeniu i korze. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie zmian w białku surowicy i frakcjach białkowych, ani w połowie badania, ani pod koniec, chociaż istniała tendencja do zwiększania się całkowitego białka surowicy wraz ze wzrostem stężenia fosforanu trifenylu. W przeciwieństwie do tego, stężenie  $\alpha$ -globulin u narażonych samic szczurów i  $\beta$ -globulin u narażonych samców było znacząco zwiększone w stosunku do kontroli. Test hemolizynowy na względną ilość przeciwciał nie wykazał istotnych różnic. Opóźnienie wzrostu szczurów przy dużych dawkach oraz wzrost stężenia  $\alpha$ -globulin i  $\beta$ -globulin sugerują istnienie potencjału immunotoksycznego fosforanu trifenylu u szczurów, który powinien być wyjaśniony w badaniu z udziałem zwierząt niebędących gryzoniami (Hinton i in. 1987; OECD SIDS 2002).

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

Przedstawione wyniki badań wskazują, że fosforan trifenylu (TPP) nie wykazywał działania mutagennego (Cosmetic Integrated Review 2018; MAK 1991).

Fosforan trifenylu o stężeniach do 10 000  $\mu\text{g}$ /płytkę z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji

metabolicznej nie wykazał działania mutagennego na szczepach *Salmonella* Typhimurium TA98, TA100, TA1535 i TA1537.

Wyniki badań działania genotoksycznego fosforanu trifenylu przeprowadzonych w warunkach in vitro przedstawiono w tabeli 6.

**Tabela 6.** Działanie genotoksyczne fosforanu trifenylu (TPP) w badaniach przeprowadzonych w warunkach in vitro**Table 6.** Genotoxic effect of triphenyl phosphate (TPP) in in vitro studies

| Typ badania  | Gatunek/szczep/komórka  | Stężenie/dawka  | Skutek  | Piśmiennictwo     |
|--|---|---|---|-------------------|
| Test Ames z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej zgodnie z OECD TG 471                     | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535, TA100, TA1537, TA98 i TA102                           | do 5000 µg/płytkę w DMSO  | ujemny  | ECHA 2021         |
|  | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 i <i>S. cerevisiae</i> D4 | do 1000 µg/płytkę   | ujemny  | Monsanto 1979b    |
| Test Ames z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej   | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538                           | 34% w mieszaninie; 0,1 ml/płytkę o stężeniach: 0,01; 0,1; 1; 1 i 100%   | ujemny  | FMC 1978a         |
|  | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538                           | 19% w mieszaninie; 0,1 ml/płytkę o stężeniach: 0,001; 0,01; 0,1; 1 i 10%  | ujemny  | FMC 1978b         |
|  | <i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537                                   | >98% czystości; do 10 mg/płytkę w 95-procentowym etanolu  | ujemny  | Zeiger i in. 1987 |
|  | <i>S. cerevisiae</i> D4   | szczegółów nie podano   | ujemny  | Monsanto 1979b    |
| Badanie aberracji chromosomowej zgodnie z OECD TG 473  | komórki płuc chomika chińskiego V79   | 99,6% czystości; do 21 µg/ml bez aktywacji metabolicznej i do 60 µg/ml z aktywacją metaboliczną, po 18 lub 30 h poddania działaniu substancji | ujemny  | ECHA 2021         |
| W komórkach chłoniaka mysiego z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej zgodnie z OECD TG 476 | komórki chłoniaka mysiego L5178Y  | 3,13 do 75 µg/ml rozpuszczone w DMSO  | ujemny, cytotoksyczność występowała w największych badanych stężeniach w hodowlach z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej | Monsanto 1979b    |

## Działanie cytotoksyczne

W badaniach opisanych w dostępnym piśmiennictwie fosforan trifenylu (TPP) w warunkach in vitro nie był toksyczny zarówno dla mysich fibroblastów (komórki L-929), jak i dla 10-dniowych komórek z zarodków kurzych (komórki CE). W badaniach w warunkach in vitro uzyskano wynik dodatni cytotoksyczności fosforanu trifenylu w metabolicznym teście hamowania (MIT-24) po 24 h inkubacji, o stężeniu 6 mg TPP/ml (Guess, Habreman 1968).

W innych badaniach w warunkach in vitro na hodowlach komórek: człowieka (KB i HEL-R 66), małpy (Vero) i psa (MDCK) również uzyskano wynik dodatni po 72 h inkubacji w temperaturze 37 °C. Cytotoksyczność fosforanu trifenylu była

zależna od dawki, chociaż okazał się mniej toksyczny niż fosforan trikrezylu (Carlsen i in. 1986).

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze u ludzi

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących działania kancerogennego fosforanu trifenylu (TPP) u ludzi.

### Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Fosforan trifenylu (TPP) podawany w dawkach: 20 (18 dawek, 3 razy w tygodniu); 40 (3 dawki w ciągu 1 tygodnia) lub 80 mg/kg mc. (pojedyncza dawka) nie wywołał nowotworów po wstrzyknięciu dootrzewnowym w trikaprylinie



u samców myszy A/St ( $n = 20$ /grupę). Przeżyło 18 z 20 zwierząt w grupie „małej dawki”, 3 z 20 zwierząt w grupie „średniej dawki” i 12 z 20 zwierząt w grupie „dużej dawki”. Nie stwierdzono zmian w częstości występowania gruczolaków płuc u zwierząt narażanych w porównaniu z grupą kontrolną ( $n = 50$ ). Tylko w największej dawce u myszy gruczolaki płuc występowały z nieistotnie statystycznie zwiększoną częstością (Theiss i in. 1977).

### **Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

#### ***Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt***

W badaniu przeprowadzonym na młodych szczurach Sprague-Dawley (200 samcach oraz 200 samicach), którym podawano fosforan trifenyłu (TPP) w diecie w 5 różnych dawkach wynoszących: 0 (kontrola); 166; 341; 516 lub 690 mg/kg mc./dzień (0; 0,25; 0,5; 0,75 lub 1% w paszy), rozpoczynając od 4. tygodnia po odstawieniu od matki, przez 91 dni okresu godowego oraz podczas ciąży nie stwierdzono skutków działania reprotoksycznego ani toksyczności rozwojowej. Za wartość NOAEL dla toksyczności matczynej i rozwojowej przyjęto dawkę 690 mg/kg mc./dzień (ECHA 2021; Henschler 1990; Welsh i in. 1987).

We wstępnym badaniu toksyczności rozwojowej (zgodnie z wytycznymi OECD 414) białym królikom nowozelandzkim podano przez zgłębnik fosforan trifenyłu w dawkach: 0; 83; 250 lub 750 mg/kg mc./dzień. Zwierzęta w grupie „dużej dawki” i 2 zwierząt w grupie „średniej dawki” padły. Pozostałe króliki z grupy „średniej dawki” i wszystkie z grupy „małej dawki” przeżyły badanie wstępne bez żadnych oznak toksyczności. Do badania głównego wybrano dawki: 0 (kontrola); 32; 80 lub 200 mg TPP/kg mc./dzień. Fosforan trifenyłu podawano od 6. do 28. dnia ciąży. Po dawce 200 mg/kg mc./dzień częstość występowania płodów ze specyficzną wadą rozwojową, polegającą na braku płata płuca, wzrosła; po dawkach: 0; 32; 80; 200 mg/kg mc./dzień częstość występowania wady wynosiła odpowiednio: 1/188 (1/19), 0/181 (0/19), 1/183 (1/20), 3/172 (3/20). Proporcje na miot wynosiły:  $0,5 \pm 2,09\%$ ;  $0,0 \pm 0,00\%$ ;  $0,5 \pm 2,24\%$  lub  $1,6 \pm 4,03\%$ . Częstość występowania płuca z brakiem płata była tylko nieznacznie większa niż częstość występowania w historycznej grupie kontrolnej. Autorzy uznali

tę wadę za losową, a nie istotną toksykologicznie, a za wartość NOAEL dla toksyczności matczynej i rozwojowej przyjęto dawkę 200 mg/kg mc./dzień, tj. największą ze stosowanych w doświadczeniu (WIL Research Europe 2015b). Z drugiej strony, po wyeliminowaniu w ocenie statystycznej występowanie wady u płodów urodzonych przedwcześnie ocena wykazała, że częstość występowania wady w miocie wynosi 2,4% w porównaniu z 1,7% w historycznej kontroli i jest istotna. Za wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej przyjęto wartość 80 mg/kg mc./dzień (WIL Research Europe 2015b).

#### ***Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi***

Analizowano stężenia fosforanu trifenyłu w mleku kobiet karmiących w latach 1997-2007. Mediana stężenia fosforanu trifenyłu w mleku u badanych wynosiła 8,5 ng/g (zakres notowanych pomiarów  $3,2 \div 11$  ng/g), (ECHA 2021).

Odnotowano korelację pomiędzy zawartością fosforanu trifenyłu w kurzu domowym i zmniejszoną liczbą plemników. Mężczyźni mieszkający w domach z większą ilością fosforanu trifenyłu w kurzu domowym mieli zmniejszoną liczbę plemników i zmienione poziomy hormonów związane z płodnością i czynnością tarczycy. Występowanie fosforanu trifenyłu w kurzu jest związane z zastosowaniem środków zmniejszających palność w meblach, elektronice, która ulegając mikrodegradacji osadza się w pomieszczeniach. Każdy wzrost stężenia fosforanu trifenyłu w zakresie międzykwartyłowym (IQR) w próbkach kurzu domowego był związany z 19-procentowym zmniejszeniem stężenia plemników i 10-procentowym zwiększeniem poziomu prolaktyny (Betts 2010; Stapleton i in. 2009). W ostatnim czasie pojawiają się informacje o możliwości zmniejszenia liczby plemników o prawie 20% (spowodowanego przez fosforan trifenyłu występujący w kurzu w ilości 7400 ng/g), (Meeker, Stapleton 2010).

### **Działanie endokryne (ED)**

Substancje endokrynnie czynne (ED/EDC) naśladują budową ludzkie hormony, głównie żeńskie (estrogeny). Po dostaniu się do organizmu powodują ich zaburzenia. Hormony mają bardzo niski próg aktywacji. Bardzo małe stężenie hormonów w organizmie u człowieka wywołuje wiele skutków w takich procesach, jak np.: sen, dojrzewanie czy

rozmnażanie. Ich długotrwałe zastąpienie substancjami endokrynnie czynnymi, a taką substancją podejrzewa się, że jest między innymi fosforan trifenylu (TPP), może powodować wiele nieprawidłowości w funkcjonowaniu człowieka, przyczyniając się do wzrostu ilości występowania: nowotworów, wad rozwojowych w czasie ciąży oraz zaburzeń w okresie karmienia. Związki ED występują między innymi w: kurzu, tapicerkach samochodowych, mikroplastiku. Rosnący wzrost popularności plastiku przyczynia się do zmniejszenia płodności u mężczyzn. Związane jest to m.in. z jakością nasienia i ilością plemników.

Fosforan trifenylu znajduje się na liście potencjalnych EDC UNEP, a zarówno francuska Agencja ds. Żywności, Środowiska i Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (ANSES), jak i Europejska Agencja Chemikaliów (ECHA) odnotowały w swoich ostatnich raportach potencjalne zagrożenie dla układu hormonalnego ze strony fosforanu trifenylu i potrzebę dodatkowych badań (ANSES 2018; Bajard i in. 2021; ECHA 2021).

W badaniach w warunkach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach ssaków (myszy i człowieka) stwierdzono, że fosforan trifenylu jest aktywatorem receptorów CAR (*constitutive androstane receptor* – konstytutywny receptor androstanu) i PXR (*pregnane X receptor* – receptor pregnanowy X). Fosforan trifenylu wykazywał interakcje z receptorem estrogenowym (*estrogen receptor*, ER). Jego ksenoestrogenne działanie stwierdzono w badaniach w warunkach *in vitro* na komórkach jajnika chomika chińskiego (*Chinese hamster ovary*, CHO) i ludzkich komórkach raka gruczołu sutkowego (Bruchajzer i in. 2015; Honkakoski i in. 2004; Welsh i in. 1987; Zhang i in. 2014).

Ze względu na coraz powszechniejsze zastępowanie bisfenolu A (BPA) fosforanem trifenylu związek ten powinien być uznany za czynnik endokrynni na podstawie jego potencjalnego działania na układ hormonalny.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie i rozmieszczenie

Możliwość wchłaniania fosforanu trifenylu (TPP) badano u kosmetologów (2 grupy,  $n = 26$ /grupę), wykonujących zabiegi pielęgnacyjne na dłonie oraz stopy. Badani dostarczyli próbki moczu przed nakładaniem konsumentom lakieru do paznokci zawierającego 0,97% wagowych fosforanu trifenylu i po tej czynności. W próbkach moczu zmierzono stężenie fosforanu difenylu – metabolitu TPP. Stwierdzono, że stężenie fosforanu difenylu wzrosło prawie 7-krotnie w ciągu około 10 ÷ 14 h po wykonaniu czynności malowania paznokci ( $p < 0,001$ ). Aby określić względny udział narażenia poprzez wdychanie i kontakt ze skórą, 10 kosmetologów (ochotników) pomalowało również własne paznokcie lub paznokcie syntetyczne przyklejone do rękawiczek. Stężenie fosforanu difenylu w moczu zmierzone po 24 h było znacznie mniejsze, gdy osoby wykonujące czynność malowania paznokci nosiły rękawiczki, co sugeruje, że fosforan trifenylu może wchłaniać się przez skórę (Mendelsohn i in. 2016).

### Metabolizm i wydalanie

Fosforan trifenylu (TPP) jest rozkładany w wyniku hydrolizy do głównego metabolitu – fosforanu difenylu, co potwierdzono w badaniu homogenatu wątroby szczura, narażanego na fosforan trifenylu. W celu wyjaśnienia szlaków metabolicznych prowadzących do tworzenia koniugatów przeprowadzono test w warunkach *in vitro*. Fosforan trifenylu inkubowano z mikrosomami wątroby szczura bez NADPH (fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, forma zredukowana) i frakcji rozpuszczalnych. Przy zastosowaniu chromatografii gazowej stwierdzono, że fosforan trifenylu rozkładał się do fosforanu difenylu jako głównego metabolitu, przy udziale aryloesterazy. Siedem koniugatów GSH utworzonych w wyniku inkubacji mikrosomalnej zidentyfikowano jako koniugaty S na podstawie widm MS/MS i potwierdzono w kolejnych testach inkubacji. Reakcje metaboliczne były hamowane przez proadifen SKF-525A, nieselektywny inhibitor enzymów cytochromu

P450 przy braku NADPH, podczas gdy KCN,  $\text{NaN}_3$ , dipirydył i EDTA wykazywały niewielki wpływ na metabolizm. Oksydaza mikrosomalna odgrywała główną rolę w metabolizmie fosforanu trifenylu. Wyniki badań wykazały, że faza I epoksydacji pierścienia fenylowego fosforanu difenylu prowadzi do mono- i dihydroksyloowanych metabolitów fosforanu difenylu, które mogą dalej łączyć się z GSH.

W zależności od tworzenia hydroksylowanego fosforanu difenylu produkt pośredni *o*-hydrochinon powstał w warunkach *in vitro* w metabolizmie fazy I, a forma *o*-benzochinonu przereagowała z GSH, tworząc również koniugaty GSH. Wcześniej opisane badanie wykazało, że poprzez tworzenie hydroksylowanego fosforanu trifenylu w fazie I koniugaty GSH są ważnymi metabolitami fazy II dla metabolizmu TPHP w warunkach *in vitro* (Chu, Letcher 2019; Sasaki i in. 1984).

### Mechanizm działania toksycznego

Izopropylowany trifenylofosforan zawiera w różnym stopniu pozycyjne izomery izopropylowanych fosforanów fenylu. Analogicznie do innych alkilowanych fosforanów aryłu, tylko izomery z podstawnikiem na drugim atomie węgla są najwyraźniej neurotoksyczne, jeśli mają atom wodoru na atomie węgla alfa. Tylko te izomery

mogą tworzyć fosforan fenylsaligeniny, metabolit uważany za odpowiedzialny za neurotoksyczność. Z drugiej strony, rozgałęzienie rodnika alkilowego zmniejsza neurotoksyczność. Występuje hydroksylacja węgla w pozycji alfa łańcucha bocznego. Jeśli podstawnik znajduje się w pozycji orto, wówczas jeden pierścień aryłowy jest usuwany i powstaje cykliczny ester fosforanowy oparty na strukturze saligeniny. Może on być neurotoksyczny w bardzo małych dawkach, a fosforan fenylsaligeniny jest silnym bezpośrednim inhibitorem esterazy neurotoksycznej. Cyklizacja nie może wystąpić po hydroksylacji grup meta- lub para-podstawionych. Neurotoksyczność zachodzi poprzez inhibicję enzymu NTE (neuropatyczna esteraza docelowa, wcześniej znanej również jako esteraza neurotoksyczna). W pierwszym etapie enzym NTE jest fosforylowany przez fosforan fenylsaligeniny. W drugim etapie kompleks enzym-substrat jest jonizowany przez hydrolizę grupy estrowej.

Degenerację i demielinizację poprzedza obrzęk aksonu, w wyniku którego następuje kompresja i elipsoidalna deformacja mieliny, a następnie fragmentacja i liza, aż do całkowitego zaniku mieliny. Te same zmiany obserwowano również w przypadku fosforanu tri-*o*-krezylu, lecz były one bardziej wyraźne.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących działania łącznego fosforanu trifenyłu (TPP).

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W tabelach 2 i 3 przedstawiono zależność skutku toksycznego od wielkości narażenia zwierząt na fosforan trifenylu (TPP).

W dokumentacji rejestracyjnej dostępnej na stronie internetowej Europejskiej Agencji Chemikaliów (ECHA 2021) podano wartości DNEL

(pochodny poziom niepowodujący zmian) lub DMEL (pochodny poziom powodujący minimalne zmiany) oszacowane przez producentów/importerów na etapie rejestracji. Wartości te zamieszczono w tabeli 7.

**Tabela 7.** Wartości DNEL fosforanu trifenylu (TPP) ustalone dla pracowników i konsumentów (ECHA 2021)**Table 7.** Triphenyl phosphate (TPP) DNELs established for workers and consumers (ECHA 2021)

| Badana populacja | Narażenie                   | Wartość DNEL/DMEL      |
|------------------|-----------------------------|------------------------|
| Pracownicy       | inhalacyjne, długoterminowe | 3,7 mg/m <sup>3</sup>  |
| Pracownicy       | dermalne, długoterminowe    | 1,05 mg/kg mc./dzień   |
| Konsumenci       | inhalacyjne, długoterminowe | 0,91 mg/m <sup>3</sup> |
| Konsumenci       | dożołądkowe, długoterminowe | 0,525 mg/kg mc./dzień  |
| Konsumenci       | dermalne, długoterminowe    | 0,525 mg/kg mc./dzień  |

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

### Istniejąca wartość NDS i ich podstawy

Zestawienie wartości obowiązujących normatywów higienicznych fosforanu trifenylu (TPP) w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 8.

Według amerykańskich higienistów (ACGIH) fosforan trifenylu wykazuje małą toksyczność u zwierząt po narażeniu drogą: pokarmową, skórą lub podskórną. Neuropatię u kotów obserwowano po podaniu podskórnym związku w dawce 0,2 g TPP/kg mc., jednakże kolejne badania z czystym związkiem nie wywoływały skutków w układzie nerwowym. Substancja ta jest inhibitorem cholinesterazy. Nie ma dowodów na powodowanie skutków neurologicznych bądź innych nieprawidłowości u pracowników

zatrudnionych przy produkcji fosforanu trifenylu przez średnio 7,4 roku przy średnim stężeniu 3,5 mg/m<sup>3</sup>. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono neurotoksyczności. Nie obserwowano działania rakotwórczego fosforanu trifenylu u zwierząt po podaniu dootrzewnowym. Na tej podstawie ACGIH zaklasyfikowało związek do kategorii rakotwórczości A4 (nieklasyfikowane jako czynnik rakotwórczy dla ludzi). Wartość TLV 3 mg/m<sup>3</sup> zaproponowano na podstawie obserwacji u ludzi zawodowo narażonych na fosforan trifenylu. Podkreślono, że konieczne są dalsze badania, zwłaszcza neurotoksyczności w warunkach in vivo (ACGIH 2001).

**Tabela 8.** Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń fosforanu trifenylu (TPP) w środowisku pracy w poszczególnych państwach (ACGIH 2020; DFG 2020; GESTIS 2021)**Table 8.** Values of the highest permissible concentrations of triphenyl phosphate (TPP) in the work environment in individual countries (ACGIH 2020; DFG 2020; GESTIS 2021)

| Państwo         | Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup> | Wartość NDSCh, mg/m <sup>3</sup> |
|-----------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Australia       | 3                              |                                  |
| Austria         | 3 frakcja wdychalna            | 6 frakcja wdychalna              |
| Belgia          | 3                              |                                  |
| Dania           | 3                              | 6                                |
| Finlandia       | 3                              | 6                                |
| Francja         | 3                              |                                  |
| Hiszpania       | 3                              |                                  |
| Holandia        | 3                              |                                  |
| Irlandia        | 3                              |                                  |
| Niemcy (MAK)    | 10                             | 20                               |
| Rumunia         | 2                              | 4                                |
| Szwajcaria      | 3 frakcja wdychalna            |                                  |
| USA – NIOSH     | 3                              |                                  |
| USA – OSHA      | 3                              |                                  |
| USA – ACGIH     | 3                              |                                  |
| Wielka Brytania | 3                              | 6                                |



W 2021 r. Niemiecka Komisja Badania Zagrożeń Zdrowia Związków Chemicznych w Obszarze Pracy (The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area) przyjęła wartość MAK na poziomie  $10 \text{ mg/m}^3$ . Dokonała ponownej oceny toksyczności fosforanu trifenylu, biorąc pod uwagę wszystkie dane toksykologiczne. Komisja oceniła, że fosforan trifenylu nie był neurotoksyczny dla kur i szczurów oraz nie podrażniał oczu i skóry królików. W 13-tygodniowym badaniu toksyczności na szczurach przerost komórek wątrobowych i zmiany morfologiczne w tarczycy obserwowano po dawce fosforanu trifenylu  $105 \text{ mg/kg mc./dzień}$ . Za wartość NOEL przyjęto  $20 \text{ mg/kg mc./dzień}$  i ustalono maksymalne stężenie w miejscu pracy (wartość MAK) –  $10 \text{ mg/m}^3$  dla frakcji wdychanej. Za skutek krytyczny działania fosforanu trifenylu przyjęto działanie ogólnoustrojowe. Fosforan trifenylu nie był genotoksyczny w badaniach w warunkach *in vitro*. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności w warunkach *in vivo* ani badań rakotwórczości. W jednopokoleniowym badaniu na szczurach fosforan trifenylu nie wpływał na potomstwo do dawki  $690 \text{ mg/kg mc./dzień}$ . W badaniu toksyczności rozwojowej na królikach, przy dawce  $200 \text{ mg/kg mc./dzień}$  wystąpił zwiększony odsetek płodów w miocie bez dodatkowych płatów płuc. Za wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej przyjęto dawkę  $80 \text{ mg/kg mc./dzień}$ . Ponieważ istnieje wystarczająco duży margines między tym NOAEL a wartością MAK, fosforan trifenylu został zaliczony do grupy ryzyka ciąży C. Nie ma informacji wskazujących, że fosforan trifenylu działa uczulająco na skórę lub drogi oddechowe lub że w sposób istotny przenika przez skórę (Hartwig, MAK Commission 2021).

Obliczenie wzorcowe dla punktu końcowego przerostu zrazików centralnych komórek wątrobowych (stopień ciężkości 1 i 2) w badaniu podprzewlekłym u szczurów daje BMDL10 wynoszące  $21 \text{ mg/kg mc./dzień}$  (uśrednienie modelowe) i BMDL05 –  $10 \text{ mg/kg mc./dzień}$ . Skutkuje to podobnym stężeniem początkowym do obliczenia wartości MAK. W przypadku toksykokinetycznego przeniesienia NOEL  $20 \text{ mg TPP/kg mc.}$  na stężenie w powietrzu w miejscu pracy bierze się pod uwagę: dzienne narażenie zwierząt w porównaniu z pięciodniowym narażeniem na tydzień w miejscu pracy (7:5), różnicę toksykokinetyczną między

szczurem a człowiekiem odpowiadającą gatunkowej wartości korekcyjnej (1:4), zakładaną absorpcję doustną (100%), masę ciała człowieka (70 kg) i objętość oddechową ( $10 \text{ m}^3$ ) oraz zakłada się 100-procentową absorpcję inhalacyjną. Ze względu na możliwy wzrost skutku w czasie (1:2) oraz ponieważ wartość ta pochodzi z wartości NOEL ustalonej z wyników badań na zwierzętach (1:2), stężenie ekstrapolowane dla miejsca pracy wynosi  $12,5 \text{ mg/m}^3$ . Stosując podejście preferowanych wartości, można na tej podstawie wyprowadzić wartość MAK  $10 \text{ mg/m}^3$  dla frakcji wdychanej. Ponieważ substancja nie działa drażniąco na skórę i oczy królików, nie przewiduje się, aby narażenie na wartość MAK powodowało podrażnienie dróg oddechowych.

### Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie zebranych informacji można stwierdzić, że fosforan trifenylu (TPP) działa ogólnoustrojowo. W 13-tygodniowym badaniu toksyczności na szczurach Wistar przerost komórek wątrobowych i zmiany morfologiczne w tarczycy obserwowano po dawce fosforanu trifenylowego  $105 \text{ mg/kg mc./dzień}$ . Za wartość NOEL dla działania ogólnonarządowego i neurotoksycznego przyjęto dawkę  $20 \text{ mg/kg mc./dzień}$  (WIL Research Europe 2015a). Po dawce  $20 \text{ mg/kg mc.}$  nie obserwowano działania neurotoksycznego fosforanu trifenylu w badaniach funkcjonalno-obszaryjnych (*functional observational battery*, FOB) polegających na badaniu reakcji na bodziec akustyczny, odruchu postawy, siły chwytu kończyn przednich i tylnych, teście aktywności lokomocyjnej; nie obserwowano niekorzystnych zmian w wątrobie w badaniu histopatologicznym. U samców zanotowano nieznacznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną.

Po przyjęciu do wyliczenia dawki NOEL  $20 \text{ mg/kg mc.}$  ustalonej w badaniach na szczurach (samcach) obliczono równoważne dla człowieka stężenie tego związku w powietrzu, na podstawie wzoru:

$$C_h = \frac{\text{NOEL} \cdot W_h}{V_h}$$

gdzie:

- $C_h$  – równoważne stężenie fosforanu trifenylu w powietrzu dla człowieka,
- NOEL – dawka podana szczurom dożołądkowo,



$W_h$  – masa ciała człowieka (70 kg),

$V_h$  – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h ( $10 \text{ m}^3$ ).

Po podstawieniu danych:

$$C_h = \frac{20 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 140 \text{ mg/m}^3$$

Wartość NDS dla fosforanu trifenyłu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{C_h}{\text{UF}} = \frac{C_h}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} =$$

$$= \frac{140 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2} = 8,75 \text{ mg/m}^3$$

Do wyznaczenia wartości NDS fosforanu trifenyłu przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

$A = 2$ , współczynnik związany z wrażliwością osobniczą człowieka,

$B = 2$ , współczynnik związany z różnicami międzygatunkowymi i drogą podania (badanie na szczurach, test paszowy, działanie układowe),

$C = 2$ , przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych (badanie 90-dniowe),

$D = 1$ , do wyliczenia wartości NDS przyjęto wartość NOEL,

$E = 2$ , współczynnik modyfikacyjny (substancja podejrzana o działanie endokrynne).

Zaproponowano wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla fosforanu trifenyłu na poziomie  $10 \text{ mg/m}^3$ . Brak podstaw do ustalenia wartości chwilowej (NDSch) oraz dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB). Substancja nie spełnia kryteriów klasyfikacji pod kątem wchłaniania przez skórę.

### Wykaz skrótów stosowanych w dokumentacji

|                  |   |                  |   |
|------------------|---|------------------|---|
| ACGIH            | Amerykańskie Stowarzyszenie Higienistów Przemysłowych (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) | LD <sub>50</sub> | dawka śmiertelna określoną drogą podania dla połowy populacji ( <i>lethal dose 50</i> )                         |
| BMD              | dawka wyznaczająca ( <i>benchmark dose method</i> )   | MAK              | maksymalne dopuszczalne stężenie w miejscu pracy (niem. <i>Maximale Arbeitsplatz Konzentration</i> )            |
| BMDL             | dolna granica przedziału ufności dla dawki wyznaczającej  | NADPH            | dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy  |
| BPA              | bisfenol A  | NaN <sub>3</sub> | azydek sodu   |
| DSB              | dopuszczalne stężenie w materiale biologicznym  | NDS              | najwyższe dopuszczalne stężenie w miejscu pracy   |
| ECHA             | Europejska Agencja ds. Chemikaliów (European Chemicals Agency)  | NDSch            | najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe  |
| ED/EDC           | związki endokrynnie czynne (Endocrine Disruptor Chemicals)  | NDSP             | najwyższe dopuszczalne stężenie pułapowe  |
| EDTA             | kwasy etylenodiaminotetraoctowy   | NOAEL            | najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się skutków szkodliwych ( <i>no observed adverse effect level</i> ) |
| GSH              | glutation   | NOEL             | najwyższy poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków ( <i>no observed effect level</i> )            |
| IPCS             | Międzynarodowy Program Bezpieczeństwa Chemicznego (International Programme on Chemical Safety)                    | OUN              | ośrodkowy układ nerwowy   |
| KCN              | cyjanek potasu  | PVC              | polichlorek winylu  |
| LC <sub>50</sub> | stężenie śmiertelne w powietrzu dla połowy populacji ( <i>lethal concentration 50</i> )                           | SKF-525A         | proadifen (inhibitor cytochromu P450)   |
|                  |   | TOTP             | tri( <i>o</i> -tolilo)fosfina   |
|                  |   | TPP/TPhP         | fosforan trifenyłu  |

## PIŚMIENNICTWO

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Triphenyl phosphate. Documentation of TLV on CD 2018.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2020). Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices.
- Aldridge W.N., Barnes J.M. (1961). Neurotoxic and biochemical properties of some triaryl phosphates. *Biochem. Pharm.* 6(3), 177–188.
- ANSES (2018). Analysis of the most appropriate risk management option (RMOA) – triphenyl phosphate (TPP).
- Antonyuk O.K. (1974). Hygienic evaluation of the plasticizer triphenyl phosphate added to polymer compositions. *Gig. Sanit.* 39, 98–99 cited in *Chem. Abstr.* 82, 26763u (1975).
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012). Toxicological profile for phosphate ester flame retardants.
- Bajard L., Negi C.K., Mustieles V. i in. (2021). Endocrine disrupting potential of replacement flame retardants – Review of current knowledge for nuclear receptors associated with reproductive outcomes. *Environ. Int.* 153, 106550.
- Bayer AG (Kimmerle), (1957). Triphenylphosphat [dane niepublikowane].
- Bayer AG (Maertins T), (1990). Disflamoll TP – Study for skin and eye irritation/corrosion in rabbits according to OECD guideline No. 404 and 405, Bayer AG data, Report No 19337, 1.08.1990.
- Bayer AG (2007). Subacute toxicity study in rats (4weeks administration via diet). Report on study T1077539, 27 Jun 2007, Bayer HealthCare AG, Wuppertal, unveröffentlicht [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2021].
- Betts K.S. (2010). Endocrine damper? Flame retardants linked to male hormone, sperm count changes. *Environ. Health Perspect.* 118(3): A 130.
- Boethling R.S., Cooper J.C. (1985). Environmental fate and effects of triaryl and trialkyl/aryl phosphate esters. *Residue Rev.* 94, 49–99.
- Bruchajzer E., Frydrych B., Szymańska J.A. (2015). Fosforowe związki organiczne zmniejszające palność – toksyczność i wpływ na zdrowie ludzi. *Med. Pr.* 66(2), 235–264.
- Carlsen L., Andersen K.E., Egsgaard H. (1986). Triphenyl phosphate allergy from spectacle frames. *Contact Dermatitis* 15, 274–277.
- ChemIDplus, National Library of Medicine (2022). Triphenyl phosphate. National Institutes of Health, Health & Human Services HHS Vulnerability Disclosure, <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/115-86-6> [dostęp: 29.04.2022].
- Chen G., Jin Y., Wu Y. i in. (2015). Exposure of male mice to two kinds of organophosphate flame retardants (OPFRs) induced oxidative stress and endocrine disruption. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 40(1), 310–318.
- Chu S., Letcher R.J. (2019). In vitro metabolic activation of triphenyl phosphate leading to the formation of glutathione conjugates by rat liver microsomes. *Chemosphere* 237, 124474.
- Ciba-Geigy (1954). Acute oral toxicity to rats and mice with cover letter dated 01/09/1987, EPAOTS0513254, Doc. I.D.86870000069, 8/31/54.
- Ciba-Geigy (1980). Triphenylphosphate – delayed neurotoxicity in domestic hens (ED50). Study 79C009, 1, Ciba-Geigy, Pharmaceuticals Division Stamford Lodge, UK, 1. EPA OTS: 0513 259 [dostęp: 7.03.2022].
- Ciba-Geigy (Swallow JJ), (1981). TPP – Dec 1980. Delayed neurotoxicity in domestic hens (ED50) Ciba-Geigy Pharmaceuticals division, Stamford Lodge, UK, 14 Apr 1981. EPA OTS: 0513 258.
- Ciba-Geigy (1983a). Triphenyl-phosphate. Primary skin irritation test in New Zealand White Rabbits. Company Data Report 43/83/SL, 7/15/83 (OTS 0513255).
- Ciba-Geigy (1983b). Triphenyl-phosphate. Eye irritation test in New Zealand White Rabbits. Data Report 42/83/SL, 7/15/83.
- Cosmetic Integrated Review (2018). Safety Assessment of Triphenyl Phosphate as Used in Cosmetics.
- Deo P.G., Howard P.H. (1978). Combined gas – liquid chromatographic mass spectrometric analysis of some commercial aryl phosphate oils. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 61, 266–271.
- DFG (2020). Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK – und BAT-Werte-Liste 2020. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 56; GMS PUBLISSO.
- ECHA, European Chemicals Agency (2021). Triphenyl phosphate. Last Updated 2021, <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/15972>.
- Emmett E.A., Lewis P.G., Tanaka F. i in. (1985). Industrial exposure to organophosphorus compounds.: studies of a group of workers with a decrease in esterase-staining monocytes. *J. Occup. Med.* 27(12), 905–14.
- EPA (2015). Flame retardants used in flexible polyurethane foam: an alternatives assessment update.
- FMC (1975). Corp Ind Chem Div (MacKellar DG and Food and Drug Research Laboratories, Inc). Data of Food and Drug Research Laboratories, Acute toxicity screening tests triphenyl-phosphate 1975 (at the request of FMC).

- FMC (1976). Corp Ind Chem Div (MacKellar DG and Food and Drug Research Laboratories, Inc). Data of Food and Drug Research Laboratories, Acute toxicity screening tests triphenyl-phosphate 1975 (at the request of FMC).
- FMC (1978a). Corp Ind Chem Div (MacKellar DG and Food and Drug Research Laboratories, Inc). Kronitex 100B – Mutagenicity screening test Salmonella microsomal assay (Ames test) FMC data Princeton New Jersey/USA; 9. Jan. 1978. EPAOTS: 0512 734.
- FMC (1978b). Corp Ind Chem Div (MacKellar DG and Food and Drug Research Laboratories, Inc). Kronitex 200 B – Mutagenicity screening Test Salmonella microsomal assay (Ames Test). FMC data New Jersey/USA; 9. Jan. 1978. EPA-OTS: 0512 735 [B].
- GESTIS (2021). Substance Database.
- Guess W.L., Haberman S. (1968). Toxicity profiles of vinyl and polyolefinic plastics and their additives. *J. Biomed. Mater. Res.* 2, 313–335.
- Hartwig A., MAK Commission, Arand, Michael (2021). Triphenylphosphat. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, 6(3).
- Henschler D., Bayer H.H. (1958). Naunyn-Schmiedeberg's arch. exp. Path. Pharmacol. 233, 512.
- Henschler D. (1990). Triphenylphosphat. in: gesundheitsschädliche arbeitsstoffe, toxikologischer arbeitsmedizinische begründung von MAK – Werten, 16. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter.
- Hine C.H., Dunlap M.K, Rice E.G. i in. (1956). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 116, 227.
- Hinton D.M., Jessop J.J., Arnold A. (1987). Evaluation of immunotoxicity in a subchronic feeding study of triphenylp. *Toxicol. Ind. Health* 3, 71–89.
- Honkakoski P., Palvimo J.J., Panttila L. i in. (2004). Effects of triaryl phosphate on mouse and human nuclear receptors. *Biochem. Pharmacol.* 67(1), 97–106.
- Houghton E.F. & Company (1962). Triaryl Phosphate Esters: Acute Toxicity Values. EPA OTS 0519194, Doc I.D. 40-0042432, <https://www.ensingerplastics.com/pl-pl>.
- Hunter D., Perry R.B. (1944). *Brit. J. Industr. Med.* 1, 227.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1991). Published under World Health Organization (WHO).
- Johannsen F.R., Wright P.L., Gordon D.E. i in. (1977). Evaluation of delayed neurotoxicity and dose-response relationships of phosphate esters in the adult hen. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41, 291–304.
- Lhomme V., Bruneau C., Soyer N. i in. (1984). Thermal behavior of some organic phosphates. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* 23, 98–102.
- Lillie R.D., Smith M. J. (1932). *Nat. Inst. Hlth Bull.* 160, 54.
- MAK Value Documentation (1991). MAK-Collection for Occupational health and safety 2012.
- Meeker J.D., Stapleton H.M. (2010). House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environ. Health Perspect.* 118(3), 318–323.
- Mendelsohn E., Hagopian A., Hoffman K. i in. (2016). Nail polish as a source of exposure to triphenyl phosphate. *Environ. Int.* 45–51.
- Monsanto (Tierney W.J.), (1979a). Three week dermal toxicity study of Santicizer-154 and triphenyl phosphate in rabbits. Bio dynamics Inc. East Millstone, 08873 NJ, USA, Report nr: 78–2171; 18 JUNE 1979, OTS 0 519 475.
- Monsanto (1979b). Summary of mutagenicity study, neurotoxicity study, teratology study, long term feeding study and 90 day inhalation study which Monsanto has on the aryl phosphate. EPA OTS 0512766, Doc. I.D. 40-7942057 12/14/79.
- NTP, National Toxicology Program (2018). NTP research report on in vivo repeat dose biological potency study of triphenyl phosphate (CAS No. 115866) in male Sprague Dawley rats (Hsd: Sprague Dawley SD) (gavage studies). NTP RR 8. NTP, Research Triangle Park, NC., [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/results/pubs/rr/reports/rr08\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/results/pubs/rr/reports/rr08_508.pdf) [dostęp: 29.08.2021].
- OECD-SIDS (2002). Organisation for Economic Co-Operation and Development Screening Information Data Sets (OECD SIDS). Triphenyl phosphate: CAS No. 1115-86-6, <http://webnet.oecd.org/HPV/UI/handler.axd?id=e23395dc-ed57-4822-b9c4-7178045c3c97>. Last Updated 2002.
- Pegum J.S. (1966). Contact dermatitis from plastics containing tri-aryl phosphates. *Br. J. Dermatol.* 78(12), 626–631.
- Sanders A. (2001). Association of phosphorus flame retardant technology, Osaka, Japan. Safepharm Laboratories, Derby, UK, SPL Project 442/068 28 Feb 2001.
- Sasaki K., Suzuki T., Takeda M. i in. (1984). Metabolism of phosphoric acid triesters by rat liver homogenate. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 33, 281–288.
- Stapleton H.M., Klosterhaus S., Eagle S. (2009). Detection of organophosphate flame retardants in furniture foam and U.S. house dust. *Environ. Sci. Technol.* 43(19), 7490–7495.
- Sutton W.L., Terhaar C.J., Miller F.A. i in. (1960). Studies on the industrial hygiene and toxicology of triphenyl phosphate. *Arch. Environ. Health* 1(1), 33–46.
- Theiss J.C., Stoner, G.D., Shimkin, M.B. i in. (1977) Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.* 37, 2717–2720.
- Toxicology and Hygiene of Industrial Solvents (1943). [Red.] K.B Lehmann., F. Flury. Baltimore, Williams & Wilkins Comp. p. 239.

Welsh J.J., Collins T.F., Whitby K.E. i in. (1987). Teratogenic potential of triphenyl phosphate in SpragueDawley (Spartan) rats. *Toxicol. Ind. Health* 3(3), 357–369.

WIL Research Europe B.V. (2015a). 90-day oral toxicity study with triphenyl phosphate by dietary administration in the rat. Project 505940, Hertogenbosch, unveröffentlicht [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2021].

WIL Research Europe B.V. (2015b). Prenatal developmental toxicity study of triphenyl phosphate in rabbits by oral gavage. Project 505944, Hertogenbosch, unveröffentlich [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2021].

Wills J.H., Barron K., Groblewski G.E. i in. (1979). Does triphenyl phosphate produce delayed neurotoxic effects? *Toxicol. Lett.* 4(1), 21–24.

Zeiger E., Anderson B., Haworth S. i in. (1987). Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mutagen.* 9(Suppl 9), 1–110.

Zhang Q., Lu M., Dong X. i in. (2014). Potential estrogenic effects of phosphorus-containing flame retardants. *Environ. Sci. Technol.* 48(12), 6995–7001.

**Adres do korespondencji/Contact details:**

MATEUSZ SZPARAGA

e-mail: mateusz.szparaga@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy

im. prof. dr. med. Jerzego Nofera

91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

POLAND

## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA FOSFORAN TRIFENYLU

dr n. med. Marcin Rybacki  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

### **Zakres badania wstępnego**

Ogólne badanie lekarskie.  
Badania pomocnicze: –

### **Zakres badania okresowego**

Ogólne badanie lekarskie  
Badania pomocnicze: –  
Częstotliwość badań okresowych: co 2 – 4 lata.

### **U w a g a**

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

### **Narządy (układy) krytyczne**

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na fosforan trifenyli.

### **Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia**

Brak przeciwwskazań lekarskich do zatrudnienia w narażeniu na fosforan trifenyli.