



Izopropylowany fosforan(V) trifenyly – frakcja wdychalna

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Isopropyl triphenyl phosphate(V) – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

KATARZYNA KONIECZKO

<https://orcid.org/0000-0001-7878-5248>

e-mail: katarzyna.konieczko@imp.lodz.pl

ANNA BRODA

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

NDS	1,25 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 18-20.10.2023 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 25.06.2024 r.

Streszczenie

Izopropylowany fosforan(V) trifenyly (IPTPP) jest bezbarwną, bezwoną, lepłą cieczą, nierozpuszczalną w wodzie, o bardzo małej prężności par. Jest to substancja o zmiennym składzie, składa się z kongenerów i izomerów fosforanu(V) trifenyly zawierających od 0 do 3 grup izopropylowych w każdym z 3 pierścieni fenylowych, w tym także zawiera niepodstawiony fosforan(V) trifenyly (TPP). IPTPP należy do grupy substancji opóźniających zapłon o strukturze estrów fosforoorganicznych (Organic Phosphorous Flame Retardants, OPFRs), jest również stosowany jako plastyfikator oraz środek smarujący. Izopropylowany fosforan(V) trifenyly jest produkowany w Polsce, ale nie miał dotychczas ustalonej wartości NDS. IPTPP należy do grupy fosforanów organicznych, zmniejsza aktywność acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy, w zależności od składu może powodować opóźnioną neuropatię, jednak opisano jedynie nieliczne przypadki takiego działania. Z badań na zwierzętach wynika, że skutkiem krytycznym działania IPTPP są zmiany w nadnerczach, jajnikach i wątrobie. Zmiany w nadnerczach (powiększenie nadnerczy, złogi tłuszczowe w korze nadnerczy) i w jajnikach (przerost komórek śródmiąższowych) obserwowano u samic szczurów w 90-dniowym eksperymencie inhalacyjnym już przy najmniejszym zastosowanym stężeniu, które przyjęto za wartość LOAEC (10 mg/m³). Zaproponowano przyjęcie wartości NDS dla frakcji wdychalnej na poziomie 1,25 mg/m³. Ze względu na brak działania drażniącego IPTPP nie ustalono wartości NDSCh. Dostępne dane są niewystarczające do ustalenia wartości DSB.

Słowa kluczowe: izopropylowany fosforan(V) trifenyly, narażenie zawodowe, NDS, opóźniacz zapłonu.

¹ Wartość NDS izopropylowanego fosforanu(V) trifenyly została w dniu 25.06.2024 r. przyjęta na 108. 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 124) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Opracowano i wydano na podstawie wyników VI etapu programu wieloletniego pn. „Rządowy Program Poprawy Bezpieczeństwa i Warunków Pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr IL.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.

Abstract

Isopropyl triphenyl phosphate(V) (IPTPP) is a colorless, odorless, viscous liquid, insoluble in water, with a very low vapor pressure. It is a substance of variable composition, consisting of congeners and their isomers of triphenyl phosphate(V) containing from 0 to 3 isopropyl groups in each of the 3 phenyl rings, including also unsubstituted triphenyl phosphate(V) (TPP). IPTPP belongs to the group of flame retardants with the structure of organophosphorous esters (organic phosphorous flame retardants, OPFRs), it is also used as a plasticizer and lubricant. Isopropylated triphenyl phosphate(V) is produced in Poland, but there is no OEL value established in our country yet. IPTPP is one of organic phosphates, reduces the activity of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase, and depending on the composition, may cause delayed neuropathy, but only a few cases of such action are described in the literature. Animal studies show that the critical effect of IPTPP are changes in the adrenal glands, ovaries and liver. Changes in the adrenal glands (enlargement of the adrenal glands, fatty deposits in the adrenal cortex) and in the ovaries (hypertrophy of interstitial cells) were observed in female rats in a 90-day inhalation experiment at the lowest concentration used, which was assumed as the LOAEC value (10 mg/m³). It was proposed to adopt the OEL value for the inhalable fraction at the level of 1.25 mg/m³. Because IPTPP is not irritating substance, the short-term value was not established. The available data are insufficient to establish the BLV value.

Keywords: isopropylated triphenyl phosphate, occupational exposure, MAC, OEL, flame retardant.

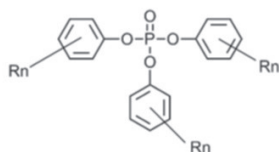
Adres do korespondencji/Contact details: Katarzyna Konieczko, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, 91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, e-mail: katarzyna.konieczko@imp.lodz.pl

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka izopropylowanego fosforanu(V) trifenylnu (IPTPP), (ECHA 2023a; Hartwig, MAK Commission 2016):

- nazwa chemiczna izopropylowany fosforan(V) trifenylnu ($n = 0, 1, 2$ lub 3 iPr)
- wzór sumaryczny od C₁₈H₁₅O₄P do C₄₅H₆₉O₄P (przy 3 grupach iPr w cząsteczce: C₂₇H₃₃O₄P)
- wzór strukturalny



R = isopropyl; n = 0, 1, 2 or 3

- numer CAS 68937-41-7
- numer EC 273-066-3
- masa cząsteczkowa 326 g/mol ÷ 704 g/mol (w zależności od n) przy 3 grupach iPr w cząsteczce: 452,52 g/mol

- synonimy: izopropylowany fosforan trifenylnu (3: 1), IPTPP, IpTPP, IPP, TIPP, fosforan(V) tris(izopropylofenylnu)
- nazwy handlowe: Durad 100, MP280(sup R), Duran MP280(sup R), Durad 300, Lubad, Phosflex, Roflex, Reofos 35, 50, 65, 95, 120, Kronitex 50, 100, 200, 300, Syn-o-ad 9578, Proprietary G.

Izopropylowany fosforan(V) trifenylnu zalicza się do substancji o zmiennym składzie, należy do grupy substancji UVCB obejmującej substancje o nieznanym (*Unknown*) lub zmiennym składzie (*Variable composition*), złożone produkty reakcji (*Complex reaction products*) i substancje pochodzenia biologicznego (*Biological origin*). Składnikami są kongenery i ich izomery zawierające od 0 do 3 grup izopropylowych w każdym z 3 pierścieni fenylnych, czyli także niepodstawiony fosforan(V) trifenylnu (TPP). Łącznie wymienianych jest ponad 50 kongenerów i ich izomerów różniących się liczbą i położeniem tych grup (ECHA 2023a; Hartwig, MAK Commission 2016). Zawartość TPP

w produktach komercyjnych wynosi $5 \div 50\%$. Podany numer CAS (68937-41-7) jest stosowany także dla konkretnego izomeru – fosforanu(V) tris(4-izopropylfenyłu), czyli izomeru, w którym 3 grupy izopropylowe znajdują się w pierścieniach fenyłowych w pozycji *para*-. Izomer *orto*- – fosforan(V) tris(2-izopropylfenyłu) – ma numer CAS: 26967-76-0, a izomer *meta*- – fosforan(V) tris(3-izopropylfenyłu) – ma numer CAS: 72668-27-0, choć w praktyce izomery te zawsze występują w mieszaninie (ECHA 2023a; Sjögren i in. 2010).

Substancja nie ma uzgodnionej klasyfikacji zharmonizowanej w Unii Europejskiej (rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006). Zgodnie z dokumentacją rejestracyjną IPTPP jest zaklasyfikowany jako (ECHA 2023a; 2023b):

- substancja działająca szkodliwie na rozrodczość, kategoria 2 (Repr. 2), z przypisanym zwrotem wskazującym rodzaj zagrożenia „H361: Podejrzewa się, że działa szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki”;
- substancja działająca toksycznie na narządy docelowe – narażenie powtarzane, kategoria 2 (STOT RE 2), z przypisanym zwrotem „H373: Może powodować uszkodzenie narządów (nadnercza) poprzez długotrwałe lub narażenie powtarzane (drogą pokarmową)”;
- substancja stwarzająca zagrożenie dla środowiska wodnego, przy czym dalsze zróżnicowanie w tej klasie zagrożenia zależy od zawartości fosforanu(V) trifenyłu; przy zawartości $>5\%$ wskazano kategorię przewlekłą 1, z przypisanym zwrotem „H410: Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki”, a w przypadku zawartości $<5\%$ kategorię przewlekłą 4, z przypisanym zwrotem „H413: Może powodować długotrwałe szkodliwe skutki dla organizmów wodnych”.

Dodatkowo część dostawców klasyfikuje IPTPP jako substancję działającą uczulająco na skórę kategorii 1 lub 1B (Skin Sens. 1 lub 1B), z przypisanym zwrotem „H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry” (ECHA 2023b; Orlen Oil 2017).

W dokumentacji rejestracyjnej zamieszczonej na stronie internetowej Europejskiej Agencji Chemikaliów podano następujące wartości DNEL dla narażenia zawodowego (ECHA 2023a):

- DNEL (pracownicy, narażenie długoterminowe, droga inhalacyjna, działanie ogólnoustrojowe) – $0,0824 \text{ mg/m}^3$,
- DNEL (pracownicy, narażenie długoterminowe, droga dermalna, działanie ogólnoustrojowe) – $0,25 \text{ mg/kg mc./dzień}$.

Właściwości fizykochemiczne

IPTPP jest bezbarwną, bezwoną, lepłą cieczą, nierozpuszczalną w wodzie. Na podstawie budowy cząsteczki oceniono, że nie ma właściwości utleniających ani wybuchowych.

Właściwości fizykochemiczne IPTPP (ECHA 2023a; GESTIS Substance Database 2023; Sjögren i in. 2010):

- temp. topnienia -20°C ($-26 \div -12^\circ\text{C}$)
- temp. wrzenia: $>400^\circ\text{C}$ (przy ciśnieniu 98 kPa), $220 \div 270^\circ\text{C}$ (przy ciśnieniu $5,3 \text{ hPa}$)
- gęstość $1,17 \text{ g/cm}^3$ ($1,10 \div 1,20 \text{ g/cm}^3$)
- prężność par $1,3 \cdot 10^{-5} \div 1,9 \cdot 10^{-8} \text{ Pa}$ (QSAR)
- rozpuszczalność w wodzie $0,33 \div 0,367 \text{ mg/dm}^3$ (w temp. 20°C)
- temp. zapłonu (zamknięty tygiel) $>200^\circ\text{C}$
- temp. samozapłonu nie wyznaczono
- lepkość dynamiczna: $96,3 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (w temp. 20°C), $37,8 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (w temp. 35°C)
- współczynnik podziału oktanol-woda (log Pow) $4,9 \div 5,2$ (w temp. 25°C).

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie i zastosowanie

IPTPP jest otrzymywany w reakcji izopropylowanego fenolu z tlenochlorkiem fosforu (Hartwig, MAK Commission 2016). Należy do grupy substancji opóźniających zapłon o strukturze estrów fosforoorganicznych (*Organic Phosphorous*

Flame Retardants, OPFRs). Wzrost popularności tych substancji spowodowało znaczne ograniczenie stosowania polibromowanych difenylesterów (PBDEs) m.in. na skutek przepisów prawnych (Blum i in. 2019). IPTPP jest również wykorzystywany jako plastyfikator oraz środek smarujący. W tworzywach sztucznych (np. PVC, pianki poliuretanowe) jest stosowany jako substancja opóźniająca zapłon i jednocześnie jako plastyfikator, w tekstyliach jako środek zmniejszający palność. Jest składnikiem farb, lakierów, klejów, uszczelnaczy, rozcieńczalników, żywic epoksydowych i fenolowych. Występuje w materiałach budowlanych, w elementach pojazdów i w produktach domowego użytku, takich jak np.: meble tapicerowane, tekstylia, obudowy sprzętu elektrycznego i elektronicznego, zabawki. Stanowi dodatek do smarów, płynów hydraulicznych, olejów do cięcia i obróbki metali. Stosuje się go także w laboratoriach (ECHA 2023c; Federal Register 2021; IMAP 2018).

Narażenie

Substancja została zarejestrowana w Europejskiej Agencji Chemikaliów przez 5 producentów/importerów z UE, w tym PCC Rokita, w zakresie tonażu 10 ÷ 100 tys. ton (numer rejestracyjny 01-2119535109-41), (ECHA 2023a). W krajach nordyckich (Dania, Szwecja, Norwegia, Finlandia) roczne użycie IPTPP w latach 2002-2007 wzrosło z 96 ton do ponad 300 ton (Sjögren i in. 2010).

W USA w 2010 r. roczna produkcja IPTPP wynosiła 5,6 tys. ton, w 2015 r. zmniejszyła się do 2,7 tys. ton. W 2021 r. wprowadzono przepisy ograniczające w znacznym stopniu produkcję i stosowanie IPTPP. Substancja ta może być w dalszym ciągu stosowana jedynie w ściśle określonych przypadkach – w cieczech hydraulicznych stosowanych w lotnictwie i do zastosowań militarnych, w smarach, jako składnik części pojazdów silnikowych i samolotów, specjalistycznych filtrów powietrza w lokomotywach i statkach morskich. Od 2025 r. będzie zabronione stosowanie IPTPP w klejach i szczeliwach, z wyjątkiem stosowania jako półprodukt podczas produkcji klejów cyjanoakrylowych pod warunkiem stosowania w systemach zamkniętych (Federal Register 2021).

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji o stężeniach IPTPP w powietrzu na stanowiskach pracy. Narażenie na aerozole może występować podczas produkcji substancji oraz podczas stosowania w płynach do

obróbki metali przy czynnościach takich jak wiercenie otworów i cięcie, podczas których istnieje możliwość powstawania aerozoli (GESTIS Substance Database 2023). O narażeniu pozazawodowym nie ma danych dla IPTPP, dane dla niepodstawionego fosforanu(V) trifenylu wskazują na bardzo małe stężenia – stężenia w pomieszczeniach wynosiły ≤ 29 ng/m³, a w przestrzeniach otwartych $0,5 \div 1,4$ ng/m³ (Bruchajzer i in. 2015).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE U LUDZI

Działanie ostre i przedłużone

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie znaleziono informacji dotyczących ostrej toksyczności izopropylowanego fosforanu(V) trifenylu (IPTPP) u ludzi.

Działanie podprzewlekłe i przewlekłe

Na podstawie budowy cząsteczek składników IPTPP, szczególnie w przypadku izomerów *orto*-izopropylowanych, można spodziewać się działania neurotoksycznego, jednak w piśmiennictwie opisanych jest zaledwie kilka takich przypadków po narażeniu na IPTPP.

Opisano przypadek 48-letniego pracownika zatrudnionego przez 2 lata przy testowaniu układów hydraulicznych na statkach. Praca wymagała codziennego, bezpośredniego kontaktu z płynami hydraulicznymi zawierającymi izopropylowany fosforan(V) trifenylu; podkreślono, że pracownik często miał przemoczone nimi ubranie. Nie podano dokładnego składu płynu, a jedynie informację, że w miesiącach poprzedzających wystąpienie objawów płyn hydrauliczny zawierał 0,5% izopropylowanego fosforanu(V) trifenylu, a zawartość fosforanu(V) tri-*o*-krezylu (substancji o znanym działaniu neurotoksyycznym) była mniejsza niż 50 mg/kg (0,005%). U pracownika wystąpiły osłabienie mięśni dłoni i przedramion i parestezja rąk, a elektromiografia wykazała obniżony potencjał czynnościowy aksonów ruchowych (brak dokładniejszych informacji) – objawy wystąpiły podczas urlopu, po 2 tygodniach od jego rozpoczęcia. Po kolejnych 3 latach stan pracownika jedynie nieznacznie się poprawił (Hartwig, MAK Commission 2016; Sjögren i in. 2010).

U 27-letniego mechanika narażonego na działanie oleju hydraulicznego [zawierającego 23%

fosforanu trifenyłu, 24% fosforanu(V) 2-izopropylfenylu difenyłu, 8% fosforanu(V) bis(2-izopropylfenylu) fenylu i 1% fosforanu(V) tris(2-izopropylfenylu)] po kilku latach doszło do niedowładu obu nóg oraz obustronnego niedowładu kciuka i palca wskazującego (Hartwig, MAK Commission 2016; Sjögren i in. 2010).

U 38 mężczyzn zatrudnionych przy przetwórstwie żywic epoksydowych, narażonych na działanie mieszaniny zawierającej 30% fosforanu(V) trifenyłu, 40% fosforanu(V) monoizopropylotrifenyłu oraz 30% łącznie: fosforanu(V) diizopropylotrifenyłu, fosforanu(V) triizopropylotrifenyłu i wyższych kongenerów, aktywność cholinesterazy w erytrocytach była znacząco zmniejszona w porównaniu z grupą kontrolną 33 mężczyzn nie narażonych na IPTPP. Aktywność cholinesterazy w osoczu nie zmieniła się (Emmett 1985; Sjögren i in. 2010).

U pracowników narażonych na działanie płynów hydraulicznych zawierających izopropylowany fosforan(V) trifenyłu nie opisywano przypadków podrażnień skóry ani działania uczulającego. Istnieją jedynie doniesienia o pojedynczych przypadkach alergicznego kontaktowego zapalenia skóry po

ekspozycji na niepodstawiony fosforan(V) trifenyłu (TPP) znajdujący się w foliach z octanu celulozy, klejach i oprawkach okularów (Sjögren i in. 2010).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu (IPTPP), jego izomerów i postaci handlowych zestawiono w tabeli 1. Wyniki badań potwierdzają małą toksyczność substancji w warunkach narażenia ostrego. Składy postaci handlowych badanych produktów handlowych były następujące:

- Kronitex 50: 33% fosforanu(V) trifenyłu, 41% fosforanu(V) mono- i diizopropylotrifenyłu, 8% fosforanu(V) triizopropylotrifenyłu,
- Kronitex 200: 4 ÷ 6% fosforanu(V) trifenyłu, 27 ÷ 35% fosforanu(V) mono- i diizopropylotrifenyłu,
- Reofos 50: 30% fosforanu(V) trifenyłu, 70% izopropylowanych izomerów fosforanu(V) trifenyłu,
- Durad MP280 – brak danych.

Tabela 1. Wartości median dawek i stężeń śmiertelnych izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu (IPTPP), jego izomerów i postaci handlowych

Table 1. Medians of lethal dose (LD50) and concentration (LC50) values of isopropyl triphenyl phosphate(V) (IPTPP), its isomers and commercial products

Droga podania / narażenia	Badana substancja	Gatunek i płeć zwierząt	Wartość LD ₅₀ /LC ₅₀	Piśmiennictwo
Pokarmowa	fosforan(V) tri- <i>o</i> -izopropylfenylu	szczury	>15 800 mg/kg mc.	Sjögren i in. 2010
		kury, samice	>1000 mg/kg mc.	
	fosforan(V) <i>o</i> -izopropylfenylu difenyłu	szczury	10 000 mg/kg mc.	
	fosforan(V) <i>p</i> -izopropylfenylu difenyłu	kury, samice	>10 000 mg/kg mc.	
Dermalna	IPTPP (skład nieokreślony)	szczury (5 samców i 5 samic)	>5000 mg/kg mc.	ECHA 2023a
		szczury Wistar (5 samców i 5 samic)	>20 000 mg/kg mc. >2000 mg/kg mc.	
	fosforan(V) tri- <i>o</i> -izopropylfenylu	króliki, samce i samice	>7900 mg/kg mc.	
fosforan(V) <i>o</i> -izopropylfenylu difenyłu	króliki	>5000 mg/kg mc.		
Inhalacyjna (narażenie na aerozol)	Durad MP280	szczury Sprague-Dawley (5 samców i 5 samic)	>6190 ÷ 6350 mg/dm ³ /4 h	US Air Force 1982
	Kronitex 50	szczury Wistar (5 samców i 5 samic)	>200 mg/dm ³ /1 h	ECHA 2023a; Hartwig, MAK Commission 2016
	Kronitex 200	szczury Wistar (5 samców i 5 samic)	>2000 mg/dm ³ /1 h	Hartwig, MAK Commission 2016
	Reofos 50	kury (10 samców i samic)	>2400 mg/dm ³ /8 h	

Dostępne są wyniki badań toksyczności ostrej i krótkoterminowej po podaniu drogą pokarmową (szczury, kury), inhalacyjną (szczury, chomiki, króliki) oraz dermalną (szczury), (tab. 2). W najnowszym badaniu substancji na szczurach po podaniu *per os* przez 4 dni przy dawce 77 mg/kg mc./dzień obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie aktywności cholinesterazy we krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i HDL we krwi – dawkę tę autorzy uznali za LOEL (NIEHS 2022). W 28-dniowym badaniu neurotoksyczności na kurach wartość NOAEL wynosiła 49 mg/kg mc./dzień (FMC Corporation 1984a; 1986). W 21-dniowym badaniu inhalacyjnym stężenie 25 mg/m³ autorzy uznali za wartość NOAEC u szczurów i chomików (US Air Force 1983). W jednym z dwóch 28-dniowych badań dermalnych na szczurach (podawano preparat Reolube HYD 46) odnotowano niewielkie zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy już przy dawce 40 mg/kg mc./dzień, w drugim badaniu (podawano Kronotex 50) analogiczne zmiany obserwowano u samców dopiero przy dawce 500 mg/kg mc./dzień, a dawkę 100 mg/kg mc./dzień uznano za NOAEL (ECHA 2023a) – różnice wyników badań mogły wynikać ze znacznych różnic w składzie badanych produktów handlowych.

W opisanym powyżej eksperymencie NIEHS (2022) przeprowadzono badania w celu określenia siły IPTPP w wywoływaniu zmian w ekspresji genów w wątrobie. W przypadku 10 najbardziej wrażliwych zestawów genów szacowane wartości mediany dawki wyznaczającej BMD wynosiły mniej niż 25,7 mg/kg mc. Te wrażliwe zestawy genów obejmowały proces biosyntezy glikogenu (GO:0005978), proces biosyntezy glukanu (GO:0009250), szlak sygnałowy, w którym pośredniczy hormon steroidowy (GO:0043401), różnicowanie komórek mięśnia sercowego (GO:0055007), regulację rozwoju tkanki mięśni szkieletowych (GO:0048641), różnicowanie komórek mięśni poprzecznie prążkowanych (GO:0051146), regulację procesu katabolicznego węglowodanów (GO:0043470), pozytywną regulację procesu metabolizmu glukozy (GO:0010907), odpowiedź na kortykosteron (GO:0051412) i starzenie się komórkowe (GO:0090398).

Działanie drażniące na skórę i oczy

W testach Draize'a nie obserwowano działania drażniącego IPTPP (badano produkty handlowe: Reofos 50, Kronitex 50, Kronitex 200, Durad MP280) na skórę szczurów Sprague-Dawley

i królików nowozelandzkich (ECHA 2023a; Environment Agency UK 2009; Sjögren i in. 2010; US Air Force 1982; US EPA 2010).

Działanie drażniące na oczy różnych produktów handlowych IPTPP (Durad MP280, Durad 300, Reolube HYD 46, Kronitex 50, Reofos 50, Reofos 65, Reofos 95 lub Durad 300) badano na królikach, którym podawano 0,1 ml substancji do worka spojówkowego. W badaniach nie obserwowano działania drażniącego lub odnotowano jedynie niewielkie podrażnienie, które ustępowało po 24 h od podania (ECHA 2023a; Environment Agency UK 2009; Great Lakes Chemical Corporation 2001; Sjögren i in. 2010; US Air Force 1983; US EPA 2010).

Działanie uczulające

Wyniki testu LLNA (*Local Lymph Node Assay* – badanie lokalnych węzłów chłonnych) na myszach CBA/J Rj były niejednoznaczne. W warunkach badania uzyskano wskaźniki stymulacji (SI) wynoszące: 7,4; 12,9 i 10,4 odpowiednio dla zastosowanych stężeń: 25%, 50% i 100% IPTPP (Reofos 65), ale jednocześnie nie zaobserwowano zależności dawka–odpowiedź. W związku z tym nie zaklasyfikowano substancji jako uczulającej (ECHA 2023a).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej IPTPP na zwierzętach doświadczalnych zestawiono w tabeli 3.

Szczury F344, chomiki syryjskie złociste oraz króliki narażano na aerozol IPTPP o stężeniach: 0 mg/m³ (kontrola), 10 mg/m³ i 100 mg/m³ przez 90 dni (US Air Force 1983; 1990). U samców szczurów już przy najmniejszym stężeniu odnotowano zmiany w nadnerczach, a u samic w jajnikach – stężenie 10 mg/m³ uznano za wartość LOAEC. W grupie narażanej na IPTPP o stężeniu 100 mg/m³ obserwowano nasilenie zmian w nadnerczach i jajnikach – powiększenie nadnerczy odnotowano u 8/15 samic i 6/20 samców w tej grupie, podczas gdy przy mniejszym stężeniu IPTPP tylko u 5/20 samic; u samic przerost komórek śródmiąższowych w jajnikach odnotowano u prawie wszystkich zwierząt z grupy narażanej na większe stężenie, podczas gdy w grupie narażanej na 10 mg IPTPP/m³ u 6/20. Przy wyższym stężeniu IPTPP odnotowano także przypadki zaniku jąder i umiarkowane do ciężkiego zwyrodnienie nasieniowodów u samców. Pozostałe zmiany opisano szczegółowo w tabeli 3.

Tabela 2. Wyniki badań toksyczności ostrej i krótkoterminowej izopropylowanego fosforanu(V) trifenylu (IPTPP) na zwierzętach doświadczalnych**Table 2.** Acute and subacute toxicity of isopropyl triphenyl phosphate(V) (IPTPP) in experimental animals

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie <i>per os</i>			
<p>Szczury hsd:Sprague-Dawley SD, samce: 5 w grupie (7 w grupie z największą dawką)</p> <p>kontrola: samce: 5 w grupie</p>	<p>podanie zgłębnikiem IPTPP w oleju kukurydzianym w dawkach: 0 (kontrola), 77, 153, 306, 611 lub 1222 mg/kg mc./dzień</p> <p>czas narażenia: 4 dni</p>	<p>77 mg/kg mc./dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i HDL we krwi ($p \leq 0,05$); - zmniejszenie aktywności cholinoesterazy we krwi ($p \leq 0,01$); - zmniejszenie aktywności dehydrogenazy sorbitolowej ($p \leq 0,05$); - autorzy uznali dawkę za LOEL (dawka wyznaczająca $BMD_{50\%}$ wynosi $< 25,7$ mg/kg mc., nie ustalono dolnej granicy przedziału ufności dawki wyznaczającej $BMD_{50\%}$, ponieważ jest poniżej dolnej granicy ekstrapolacji) 	NIEHS 2022
	<p>substancja testowa zawierała 26% fosforanu(V) trifenylu oraz 73% 20 izomerów izopropylowanych</p>	<p>153 mg/kg mc./dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie względnej masy wątroby ($p \leq 0,05$); - zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i HDL we krwi ($p \leq 0,05$); - zwiększenie współczynnika albuminowo-globulinowego (A/G) w surowicy ($p \leq 0,05$); - zmniejszenie aktywności cholinoesterazy w surowicy ($p \leq 0,01$) 	
		<p>306 mg/kg mc./dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ($p \leq 0,01$); - zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego ($p \leq 0,05$) i HDL ($p \leq 0,01$) we krwi; - zwiększenie współczynnika albuminowo-globulinowego (A/G) w surowicy ($p \leq 0,01$); - zwiększenie stężenia kreatyniny ($p \leq 0,05$); - zmniejszenie aktywności cholinoesterazy w surowicy ($p \leq 0,01$) 	
		<p>611 mg/kg mc./dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt ($p \leq 0,05$); - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby ($p \leq 0,01$); - zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i HDL we krwi ($p \leq 0,01$); - zwiększenie stężenia albuminy w surowicy ($p \leq 0,01$); - zwiększenie współczynnika albuminowo-globulinowego (A/G) w surowicy ($p \leq 0,01$); - zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ($p \leq 0,05$); - zmniejszenie aktywności cholinoesterazy w surowicy ($p \leq 0,01$); - zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi ($p \leq 0,05$) 	
		<p>1222 mg/kg mc./dzień</p> <p>- 1 ÷ 2 dni po narażeniu u zwierząt obserwowano objawy zmniejszenia aktywności cholinoesterazy, czerwoną wydzielinę z oczu i nosa, letarg i biegunkę, zmniejszenie masy ciała o 13 ÷ 25%, jedno zwierzę w tej grupie dawki padło 2 dni po ekspozycji, a pozostałe sześć było w ciężkim stanie i zostało uśpionych</p> <p>W przypadku wszystkich opisanych powyżej skutków (z wyjątkiem zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi) zaobserwowano istotny statystycznie trend ($p \leq 0,01$) w zależności od dawki. Ponadto istotny statystycznie trend wystąpił w przypadku zwiększenia stężenia globuliny oraz zmniejszenia stężenia soli i kwasów żółciowych ($p \leq 0,01$), ale w żadnej z grup narażanych wyniki nie były istotnie różne od kontroli. Nie obserwowano żadnych istotnych zmian w przypadku stężeń we krwi białka całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL, aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej.</p>	

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, samce: 10 w grupie samice: 10 w grupie kontrola: samce: 10 w grupie samice: 10 w grupie	podanie z paszą w stężeniach: 0 (kontrola); 0,1; 0,5 lub 1% Kronitexu 100 [dawki odpowiednio: 0 (kontrola), ok. 100, ok. 500 lub ok. 1000 mg/kg mc./dzień] czas narażenia: 28 dni Kronitex 100 zawiera 18% fosforanu(V) trifenyli, 50% mono- i diizopropylowanych fosforanów trifenyli, 11% fosforanu(V) tris(izopropylfenyli)	0,1% (ok. 100 mg/kg mc./dzień) - padły 4/20 zwierząt vs. 1/20 w kontroli; - zwiększenie względnej masy wątroby 0,5% (ok. 500 mg/kg mc./dzień) - padły 4/20 zwierząt vs. 1/20 w kontroli; - zwiększenie względnej masy wątroby; - zmniejszenie spożycia paszy; - zmiany w badaniach chemicznych krwi (brak szczegółów) 1% (ok. 1000 mg/kg mc./dzień) - padły 3/20 zwierząt vs. 1/20 w kontroli; - zwiększenie względnej masy wątroby; - zmniejszenie spożycia paszy; - zmiany w badaniach hematologicznych i biochemicznych (brak szczegółów) Badanie hematologiczne wykonywano na koniec eksperymentu, badano: hemoglobinę, hematokryt, erytrocyty, leukocyty oraz rozmaz krwi. Badania biochemiczne obejmowały: mocznik we krwi (BUN), bilirubinę, aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), cukier, cholesterol, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), białko całkowite i albuminę.	Environment Agency UK 2009
Kury, samce: 6 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 50 w dawce 5000 mg/kg mc./dzień czas narażenia: 5 dni czas obserwacji: 21 dni Reofos 50: 30% fosforanu(V) trifenyli i 70% form izopropylowanych	- padły 2/6 zwierząt (w 14. i 16. dniu eksperymentu); - zaburzenia koordynacji ruchowej u 5/6 zwierząt; - zwyrodnienia aksonów nerwów rdzeniowych u wszystkich zwierząt	Environment Agency UK 2009
Kury, samce: 5 w grupie	podanie zgłębnikiem Kronitexu 50 w dawkach: 1,7; 5; 16; 49; 148; 444; 1333 lub 4000 mg/kg mc./dzień czas narażenia: 28 dni Kronitex 50 – zawiera 33% fosforanu(V) trifenyli, 41% mono- i diizopropylowanych fosforanów trifenyli, 8% fosforanu(V) tris(izopropylfenyli)	1,7 ÷ 49 mg/kg mc./dzień - nie obserwowano klinicznych objawów narażenia 148 mg/kg mc./dzień - zaburzenia koordynacji ruchowej u 1/5 zwierząt 444 mg/kg mc./dzień - zaburzenia koordynacji ruchowej u 1/5 zwierząt 1333 mg/kg mc./dzień - zaburzenia koordynacji ruchowej u 2/5 zwierząt 4000 mg/kg mc./dzień - padły 3/5 zwierząt; - zaburzenia koordynacji ruchowej u 2/5 zwierząt Nie wykonywano żadnych badań histopatologicznych. Dawkę 49 mg/kg mc./dzień przyjęto za NOAEL dla neurotoksyczności substancji.	FMC Corporation 1984a; 1986

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

Gatunek, szczerp, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne			
Szczury F344, samce: 10 w grupie samice: 10 w grupie kontrola: samce: 10 w grupie samice: 10 w grupie	stężenia aerozolu IPTPP (Durad MP280) w powietrzu: 0 (kontrola), 25 lub 250 mg/m ³ mediana średnicy aerodynamicznej MMAD = 2,3 µm czas narażenia: 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 21 dni	25 mg/m ³ - obserwowano zmiany parametrów hematologicznych (brak dokładniejszych informacji), ale wszystkie wartości mieściły się w takich samych granicach jak w grupie kontrolnej (NOAEC) 250 mg/m ³ - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby (u samców odpowiednio o 22% i 14%, u samic o 14% i 13%), nie wykonano badań histopatologicznych; - u samców odnotowano zwiększenie liczby czerwonych krwinek i hematokrytu (+8%) oraz hemoglobiny (+4%), u samic także obserwowano podobne zmiany, ale o mniejszym nasileniu	US Air Force 1983
Chomiki syryjskie złociste, samce: 10 w grupie samice: 10 w grupie kontrola: samce: 10 w grupie samice: 10 w grupie	stężenia aerozolu IPTPP (Durad MP280) w powietrzu: 0 (kontrola), 25 lub 250 mg/m ³ mediana średnicy aerodynamicznej MMAD = 2,3 µm czas narażenia: 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 21 dni nie podano składu Durad MP280, ale zawierał Reofos 95 i fosforan(V) triksylilu	25 mg/m ³ - nie obserwowano skutków narażenia (NOAEC) 250 mg/m ³ - po 9 dniach narażenia padł 1 chomik, brak bliższych informacji i badań histopatologicznych	US Air Force 1983
Króliki, samce: 4 w grupie samice: 4 w grupie kontrola: samce: 4 w grupie samice: 4 w grupie	stężenia aerozolu IPTPP (Durad MP280) w powietrzu: 0 (kontrola); 25 lub 250 mg/m ³ mediana średnicy aerodynamicznej MMAD = 2,3 µm czas narażenia: 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 21 dni	25 mg/m ³ - obserwowano zmiany parametrów hematologicznych (zwiększenie liczby czerwonych krwinek, hematokrytu i zawartości hemoglobiny), ale wszystkie wartości mieściły się granicach zbliżonych do wartości w grupie kontrolnej (zmiany nie były istotne statystycznie) 250 mg/m ³ - jw.	US Air Force 1983
Narażenie dermalne			
Szczury RAIF, samce: 5 w grupie samice: 5 w grupie kontrola samce: 5 w grupie samice: 5 w grupie	podanie na skórę Reolube HYD 46 w dawkach: 0 (kontrola), 10, 40, 200, 1000 mg/kg mc./dzień (badanie wg wytycznej OECD nr 410) czas narażenia: 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 28 dni Reolube HYD 46 – zawiera 7% fosforanu(V) trifenyli, 35% fosforanu(V) 2-izopropylfenyli difenyli, 25% fosforanu(V) bis(2-izopropylfenyli) fenylu i 10% fosforanu(V) tris(izopropylfenyli)	40 mg/kg mc./dzień - u wszystkich narażonych zwierząt zaobserwowano niewielkie zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy, ale nie obserwowano zmian histopatologicznych (LOAEL) 1000 mg/kg mc./dzień - samce: zmniejszenie bezwzględnej i względnej masy jąder; - samice: zmniejszenie aktywności cholinesterazy w surowicy	ECHA 2023a

cd. tab. 2 / Table 2 cont.

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury, hybryda F3 RII 1/Tif i RII 2/tif samce: 5 w grupie samice: 5 w grupie kontrola: samce: 5 w grupie samice: 5 w grupie	podanie na skórę Kronitexu 50 w dawkach: 0 (kontrola), 100, 500, lub 2000 mg/kg mc./dzień (badanie wg wytycznej OECD nr 410) czas narażenia: 6 h/dzień, 5 dni/tydz., 28 dni Kronitex 50 – zawiera 33% fosforanu(V) trifenyli, 41% mono- i diizopropylowanych fosforanów(V) trifenyli, 8% fosforanu(V) tris(isopropylfenyli)	100 mg/kg mc./dzień - nie obserwowano zmian (NOAEL) 500 mg/kg mc./dzień - samce: zwiększenie masy nadnerczy (brak innych szczegółów) i zwiększone magazynowanie tłuszczu w korze nadnerczy u 2/5 zwierząt; - samice: zmniejszenie aktywności cholinoesterazy w surowicy 2000 mg/kg mc./dzień samce: - zwiększenie masy nadnerczy (brak innych szczegółów) i zwiększone magazynowanie tłuszczu w korze nadnerczy u 3/5 zwierząt; - zmniejszenie aktywności cholinoesterazy w surowicy (nieistotne statystycznie); - zmniejszenie aktywności cholinoesterazy w erytrocytach; samice: - zmniejszenie aktywności cholinoesterazy w surowicy	ECHA 2023a

Tabela 3. Wyniki badań toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej izopropylowanego fosforanu(V) trifenyli (IPTPP) na zwierzętach doświadczalnych**Table 3.** Sub-chronic and chronic toxicity of isopropyl triphenyl phosphate(V) (IPTPP) in experimental animals

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Narażenie inhalacyjne			
Szczury F344, samce: 20 w grupie samice: 20 w grupie kontrola: samce: 20 w grupie samice: 20 w grupie	stężenia IPTPP (Durad MP280) w powietrzu: 0 (kontrola), 10 lub 100 mg/m ³ mediana średnicy aerodynamicznej MMAD = 1,9 ÷ 2,0 µm czas narażenia: narażenie ciągłe przez 90 dni	10 mg/m ³ (LOAEC) - zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt (istotne statystycznie tylko u samców); - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby (o 4% i 10%); - zmiany w nadnerczach – w badaniu makroskopowym obserwowano powiększenie nadnerczy u 5/20 samic (kontrola 0/18) i złogi tłuszczowe w korze nadnerczy (zależne od dawki); - przerost komórek śródmiąższowych w jajnikach u 6/20 samic (nie obserwowano w grupie kontrolnej); - osłabienie odruchu pierścieniowego ogona u samców (testy sensoryczno-motoryczne wykonano u 5 losowo wybranych samców) 100 mg/m ³ - istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt obu płci; - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby (o 40% i 45%); - zwiększenie względnej masy nerek, martwica brodawek nerkowych i złogi tłuszczu w komórkach kanalików nerkowych u samic; - zmiany w nadnerczach – powiększenie nadnerczy u 8/15 samic (kontrola 0/18) i u 6/20 samców (kontrola 0/20), złogi tłuszczowe w korze nadnerczy (zależne od dawki); - przerost komórek śródmiąższowych w jajnikach u 18/19 samic; - osłabienie odruchu pierścieniowego ogona u samców (testy sensoryczno-motoryczne wykonano u 5 losowo wybranych samców); - zanik jąder u 5/20 samców (kontrola 0/20); - umiarkowane do ciężkiego zwyrodnienie nasieniowodów; - łagodny rozrost komórek kubkowych w błonie śluzowej nosa Dawkę 10 mg/m ³ uznano za LOAEC (u samic zmiany w nadnerczach i jajnikach).	US Air Force 1983; 1990

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Chomiki syryjskie złociste, samce: 20 w grupie kontrola: samce: 20 w grupie	stężenia IPTPP (Durad MP280) w powietrzu: 0 (kontrola), 10 lub 100 mg/m ³ mediana średnicy aerodynamicznej MMAD = 1,9 ÷ 2,0 µm czas narażenia: narażenie ciągłe przez 90 dni	10 mg/m ³ - niewielkie zmiany zapalne komórek śródmiąższowych płuc u 1 zwierzęcia (nie obserwowano w grupie kontrolnej) 100 mg/m ³ - zmiany zapalne komórek śródmiąższowych płuc u 8 zwierząt	US Air Force 1983; 1990
Króliki New Zealand, samce: 4 w grupie samice: 4 w grupie kontrola: samce: 4 w grupie samice: 4 w grupie	stężenia IPTPP (Durad MP280) w powietrzu: 0 (kontrola), 10 lub 100 mg/m ³ mediana średnicy aerodynamicznej MMAD = 1,9 ÷ 2,0 µm czas narażenia: narażenie ciągłe przez 90 dni	10 mg/m ³ - nie obserwowano skutków narażenia (NOAEC) 100 mg/m ³ - u zwierząt obserwowano anoreksję, letarg już od 3. dnia narażenia, później obserwowano wyniszczenie organizmu, wszystkie zwierzęta padły do 49. dnia eksperymentu; - u samic obserwowano złogi tłuszczowe w wątrobie Wszystkie zwierzęta były zakażone bakterią <i>Pasteurella multocida</i> .	US Air Force 1983; 1990
Narażenie <i>per os</i>			
Szczury Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie kontrola: samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 65 w dawkach: 0 (kontrola), 25, 100 lub 400 mg/kg mc. czas narażenia: 29 ÷ 54 dni Reofos 65: 20% fosforanu(V) trifenyli i 80% form izopropyloowanych	25 mg/kg mc. - zwiększenie masy nadnerczy: bezwzględnej (samce o 9,5%, samice o 39%) i względnej (samce o 13%, samice o 37%), w przypadku masy bezwzględnej różnice w porównaniu z kontrolą są statystycznie istotne; - wakuolizacja komórek kory nadnerczy; - zmiany rozrostowe i przerost komórek śródmiąższowych jajnika u 7/12 samic 100 mg/kg mc. - nadmierne ślinienie zwierząt 1 h po podaniu substancji; - zwiększenie liczby limfocytów we krwi; - statystycznie istotne zwiększenie masy nadnerczy: bezwzględnej (samce o 26%, samice o 60%) i względnej (samce o 20%, samice o 59%); - wakuolizacja komórek kory nadnerczy; - zmiany rozrostowe i przerost komórek śródmiąższowych jajnika u 12/12 samic; - u samców zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby oraz przerost komórek wątrobowych w centralnej strefie zrazików 400 mg/kg mc. - nadmierne pobudzenie zwierząt 1 h po podaniu substancji (drapanie klatki); - statystycznie istotne zwiększenie masy nadnerczy: bezwzględnej (samce o 36%, samice o 88%) i względnej (samce o 40%, samice o 92%); - wakuolizacja komórek kory nadnerczy; - zmiany rozrostowe i przerost komórek śródmiąższowych jajnika u 12/12 samic; - zmniejszenie masy jądra u samców; - zmniejszenie współczynnika albuminowo-globulinowego (A/G) w surowicy zwierząt obu płci Nasilenie zmian rozrostowych i przerostu komórek śródmiąższowych jajnika było zależne od dawki (minimalne do umiarkowanego), odnotowane zwiększenie bezwzględnej i względnej masy jajników nie było zależne od dawki. Dawkę 25 mg/kg mc. uznano za LOAEL (zmiany w nadnerczach i jajnikach).	Great Lakes Chemical Corporation 2004

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek, szczep, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie kontrola: samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 35 w dawkach: 0 (kontrola), 400 mg/kg mc. czas narażenia: 42 ÷ 54 dni Reofos 35: 35% fosforanu(V) trifenyli i 65% form izopropyloanych	- zwiększone wydzielanie śliny u zwierząt obu płci; - u zwierząt obu płci zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy (samce o 49% i 67%, samice o 74% i 68%) oraz względnej masy wątroby (samce o 32%, samice o 27%); - zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała samców; - wakuolizacja komórek i złogi tłuszczowe w nadnerczach u samców; - zwiększenie bezwzględnej masy wątroby u samic (o 30%) – u samców bezwzględna masa wątroby wzrosła o 17%, ale różnica nie była istotna statystycznie; - przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików u samic	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Szczury Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie kontrola: samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 65 w dawkach: 0 (kontrola), 400 mg/kg mc. czas narażenia: 42 ÷ 54 dni Reofos 65: 20% fosforanu(V) trifenyli i 80% form izopropyloanych	- zwiększone wydzielanie śliny u zwierząt obu płci; - u zwierząt obu płci zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy (samce o 46% i 57%, samice o 73% i 65%) i wątroby (samce o 19% i 30%, samice o 25% i 21%); - zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała samców; - wakuolizacja komórek i złogi tłuszczowe w nadnerczach u samców; - przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików u samic	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Szczury Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie kontrola: samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 120 w dawkach: 0 (kontrola), 400 mg/kg mc. czas narażenia: 42 ÷ 54 dni Reofos 120: 7,5% fosforanu(V) trifenyli i 92,5% form izopropyloanych	- zwiększone wydzielanie śliny u zwierząt obu płci; - u zwierząt obu płci zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy (samce o 39% i 47%, samice o 92% i 80%) i wątroby (samce o 13% i 22%, samice o 30% i 23%); - zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała samców; - wakuolizacja komórek i złogi tłuszczowe w nadnerczach u samców; - przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików u samic	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Szczury CD [CrI:CD(SD)], samce: 10 w grupie samice: 10 w grupie kontrola: samce: 10 w grupie samice: 10 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 35 w dawkach: 0 (kontrola), 25, 100 lub 325 mg/kg mc. czas narażenia: 91 dni Reofos 35: 35% fosforanu(V) trifenyli i 65% form izopropyloanych	25 mg/kg mc. - brązowe przebarwienia i powiększenie nadnerczy; - zmiany w korze nadnerczy: rozproszona wakuolizacja komórek w warstwie pasmowatej (odwracalna), powiększone komórki z piankową cytoplazmą (odwracalne), pojedyncze duże, rozszerzające się na zewnątrz wakuole w komórkach w pobliżu warstwy siatkowatej (nieodwracalne); ponadto u samic: - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy i jajników; - wakuolizacja śródmiąższowych komórek jajnika 100 mg/kg mc. zmiany jw. oraz: - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy wątroby u zwierząt obu płci; - zmiany rozrostowe w wątrobie; - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy u samców; - zwiększenie stężenia cholesterolu i azotu mocznikowego we krwi u samców	Chemtura Corporation 2015

cd. tab. 3 / Table 3 cont.

Gatunek, szczerp, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		325 mg/kg mc. zmiany jw. oraz: samce: - zmniejszenie masy ciała; - zwiększenie względnej masy tarczycy; - rozrost komórek pęcherzykowych tarczycy; - zwiększenie stężenia fibrynogenu i globulin we krwi samice: - zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi Dawkę 25 mg/kg mc. uznano za LOAEL (zmiany w nadnerczach i jajnikach).	
Kury White Leghorn, samice: 20 w grupie kontrola: samice: 20 w grupie	podanie zgłębnikiem Kronitexu 50 w dawkach: 0 (kontrola), 10, 20, 90 lub 270 mg/kg mc. czas narażenia: 91 dni Kronitex 50: 33% fosforanu(V) trifenyłu, 41% pochodnych mono- i diizopropylowanych i 8% fosforanu(V) triizopropylfenyłu	10 mg/kg mc. - śmiertelność zwierząt 3/20 (kontrola 2/20) 20 mg/kg mc. - śmiertelność zwierząt 3/20 (kontrola 2/20) 90 mg/kg mc. - śmiertelność zwierząt 5/20; - zaburzenia koordynacji ruchowej ciała (ataksja) u 4/20 zwierząt; - zmniejszenie masy ciała; - zwyrodnienie nerwów rdzeniowych i obwodowych 270 mg/kg mc. - śmiertelność zwierząt 6/20; - zaburzenia koordynacji ruchowej ciała (ataksja) u 9/20 zwierząt; - zmniejszenie masy ciała; - zwyrodnienie nerwów rdzeniowych i obwodowych Dawkę 20 mg/kg mc. uznano za NOAEL dla działania neurotoksycznego.	FMC Corporation 1984a; 1986
Narażenie dermalne			
Kury, samice: 10 w grupie kontrola: bd.	podanie na skórę Reofosu 50 w dawce 50 mg/kg mc. czas narażenia: ok. 120 dni (4 miesiące), (podanie na nieuszkodzoną skórę w warunkach semiokluzyjnych przez 6 h)	Zwierzęta obserwowano pod kątem objawów neurotoksycznych, na końcu badania pobierano krew do badań hematologicznych i biochemicznych (chemii klinicznej), przeprowadzono badanie makroskopowe, wykonano badanie NTE w mózgu, zbadano histopatologicznie nerwy rdzeniowe i obwodowe. Jako kontrolę pozytywną zastosowano fosforan(V) tri- <i>o</i> -krezylu. Nie obserwowano żadnych skutków narażenia związanych z neurotoksycznym działaniem IPTPP (NOAEL 50 mg/kg mc.).	Environment Agency UK 2009

Zbliżone skutki (zwiększenie masy i wakuolizacja komórek nadnerczy, zmiany rozrostowe i przerost komórek śródmiąższowych jajnika) obserwowano również w dwóch badaniach na szczurach po podaniu *per os* – w obu badaniach dawkę 25 mg/kg mc./dzień uznano za wartość LOAEL (Chemtura Corporation 2015; Great Lakes Chemical Corporation 2005). Podobnie jak w badaniu inhalacyjnym, nasilenie tych zmian wzrastało ze wzrostem dawki (tab. 3).

W badaniu na kurach objawy neurotoksyczności wystąpiły przy dawce 90 mg/kg mc./dzień, wartość NOAEL dla działania neurotoksycznego wynosiła w tym badaniu 20 mg/kg mc./dzień (FMC Corporation 1984a; 1986). W jednym badaniu

dermalnym na kurach zastosowano tylko jedną dawkę IPTPP – 50 mg/kg mc./dzień, którą podawano przez 4 miesiące. Nie odnotowano żadnych skutków neurotoksycznych (Environment Agency UK 2009).

Izopropylowany fosforan(V) trifenyłu należy do grupy fosforanów organicznych i w zależności od składu może powodować opóźnioną neuropatię. Zawartość fosforanu(V) 2-izopropylfenyłu difenyłu wydaje się mieć kluczowe znaczenie dla neurotoksyczności (Johnson 1975). Z powyższych badań wynika, że skutkiem krytycznym działania IPTPP nie jest jednak działanie neurotoksyczne, ale zmiany w nadnerczach, jajnikach i wątrobie.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W większości badań mutagenności i genotoksyczności izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu (IPTPP) uzyskano wyniki ujemne. W badaniach *in vitro* wynik wątpliwy uzyskano w teście mutacji genowych na komórkach chłoniaka myszy, a w testach *in vivo* niewielką aktywność mutagenną odnotowano w badaniu aberracji chromosomowych w komórkach szpiku kostnego chomika chińskiego. Wyniki badań zestawiono w tabeli 4.

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o rakotwórczym działaniu IPTPP u ludzi i na zwierzęta doświadczalne.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono informacji o wpływie IPTPP na rozrodczość u ludzi. Istnieją doniesienia, że różne zbliżone strukturalnie substancje opóźniających zapłon o strukturze estrów fosforoorganicznych (OPFR), w tym m.in. niepodstawionego fosforanu(V) trifenyłu (TPP), wykrywano w próbkach moczu kobiet w ciąży, a także w mleku matki (Kim i in. 2014; Kuiper i in. 2020; Percy i in. 2020). Badania wykazały, że u dzieci poziom OPFR jest większy w porównaniu z innymi grupami wiekowymi (Butt i in. 2014; 2016). Wyniki jednego badania monitorującego narażenie na OPFR u dzieci i punkty orientacyjne w ich rozwoju sugerują, że OPFR, w tym TPP, mogą niekorzystnie wpływać na rozwój poznawczy, w tym na umiejętności motoryczne i wczesne zdolności językowe (Doherty i in. 2019).

Witchey i in. (2023) badali wpływ narażenia na IPTPP na płodność i rozwój pokolenia F1 na szczurach Sprague-Dawley, którym badaną substancję podawano z paszą w stężeniach: 0 ppm (kontrola), 1000 ppm, 3000 ppm, 10 000 ppm, 15 000 ppm lub 30 000 ppm od 6. dnia ciąży do 28. dnia po urodzeniu potomstwa (laktacja). Następnie szczurom F1 podawano paszę o stężeniach jw. do 45. (samice) lub 56. (samce) dnia po urodzeniu – u szczurów F1 badano potencjalny wpływ substancji na szybkość

dojrzewania. Szczegóły badania zestawiono w tabeli 5. W badaniu nie wyznaczono dawki NOAEL dla toksyczności rozwojowej, ponieważ skutki działania zaobserwowano już przy 1000 ppm IPTPP w paszy (po przeliczeniu odpowiada to dawkom 75 mg/kg mc./dzień w okresie ciąży i ok. 200 mg/kg mc./dzień podczas laktacji) – odnotowano zmniejszenie całkowitej liczby płodów i liczby żywych urodzeń, zmniejszenie masy ciała noworodków w 1. dniu po porodzie, mniejszą przeżywalność noworodków, zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy (BChE) we krwi matek i potomstwa oraz w mózgu potomstwa. Objawy te narastały wraz ze wzrostem dawki (tab. 5). Badanie poziomu IPTPP w mózgu szczurów z pokolenia F1, przeprowadzone w 28. dniu po urodzeniu, wskazuje na to, że substancja przechodzi przez barierę krew–mózg.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Great Lakes Chemical Corporation (2004; 2005) na szczurach zestawiono w tabeli 5. Badanie z produktem Reofos 65, w którym zastosowano trzy poziomy dawek, było przeprowadzone zgodnie z wytyczną OECD nr 422 – wyznaczona na jego podstawie wartość NOAEL dla wpływu na płodność wynosi 25 mg/kg mc./dzień (jak opisano w rozdziale dotyczącym toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej dawka ta powodowała statystycznie istotny wpływ na narządy rozrodcze matek w postaci przerostu komórek śródmiąższowych jajników). Od dawki 100 mg/kg mc./dzień obserwowano wpływ na płodność w postaci zmniejszonych wskaźników kopulacji i zapłodnienia oraz zmniejszonej liczby implantacji. Począwszy od tej dawki zmniejsza się także istotnie wielkość miotu i liczba żyjącego potomstwa. Przeprowadzono również badania postaci handlowych IPTPP w celu określenia różnic w sile działania substancji w zależności od zawartości izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu. Obniżony wskaźnik przeżywalności do 4. dnia po urodzeniu jest największy w przypadku preparatu Reofos 120, a następnie Reofos 65 i Reofos 35, tj. skutek zwiększa się wraz ze wzrostem zawartości izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu. W przypadku płodności i wskaźnika zapłodnienia kolejność jest odwrotna – najsilniej działa Reofos 35, a następnie Reofos 65 i Reofos 120.

Chemtura Corporation (2014) przeprowadziła badanie toksyczności rozwojowej produktu Reofos 35 zgodnie z wytyczną OECD nr 414. Od początku

Tabela 4. Zestawienie wyników badań mutagenności i genotoksyczności izopropylowanego fosforanu(V) trifenylu (IPTPP)
Table 4. Mutagenicity and genotoxicity of isopropyl triphenyl phosphate(V) (IPTPP)

Test	Układ badawczy [warunki narażenia w przypadku badań in vivo]	Wyniki		Piśmiennictwo
		bez aktywacji metabolicznej	z aktywacją metaboliczną	
Testy na bakteriach				
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 (Kronitex 50 i Kronitex 200 od 0,1 µl/płytkę do 100 µl/płytkę)	–	–	ECHA 2023a
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 (Reofos 50, Reofos 65, Reofos 95, Durad 300, Reolube HYD 46)	–	–	Environment Agency UK 2009
	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98 i TA100 (IPTPP)	–	–	NTP 2018
	<i>E. coli</i> WP2 uvrA pKM101	–	–	NTP 2018
Testy z zastosowaniem muszki owocowej				
Recesywne mutacje letalne związane z płcią	<i>Drosophila melanogaster</i> (Kronitex 50)	–	–	FMC Corporation 1984b; IMAP 2018
	<i>Drosophila melanogaster</i> (Reofos 50)	–	–	ECHA 2023a; Environment Agency UK 2009
Testy na komórkach ssaków in vitro				
Mutacje genowe	komórki chłoniaka myszy L5178Y (Reofos 50)	–	+/-	ECHA 2023a; Environment Agency UK 2009
	fibroblasty zarodków myszy BALB/c 3T3 (Reofos 50)	–	nb.	ECHA 2023a
	fibroblasty zarodków myszy BALB/c 3T3 (Reolube HYD 46, Reofos 50)	–	–	ECHA 2023a
Aberracje chromosomowe	limfocyty ludzkie	–	–	ECHA 2023a
Naprawa DNA	hodowle hepatocytów szczura (Reofos 50)	–	nb.	ECHA 2023a; Environment Agency UK 2009
Nieplanowa synteza DNA	hodowle hepatocytów szczura (Reolube HYD 46)	–	nb.	ECHA 2023a; Environment Agency UK 2009
Badania na komórkach ssaków in vivo				
Wymiana chromatyd siostrzanych	chomik chiński, po 4 samce i samice w grupie, podanie jednorazowo zgłębnikiem Reolube HYD 46 lub Reofos 50 w dawkach: 1250, 2500 lub 5000 mg/kg mc.	–	–	ECHA 2023a; Environment Agency UK 2009
Aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego	chomik chiński, po 24 samce i samice w grupie, podanie jednorazowo zgłębnikiem Reofos 50 lub Reolube HYD 46 w dawce 5000 mg/kg mc./dzień	–	–	ECHA 2023a
	chomik chiński, po 6/8 samców i samic w grupie, podanie zgłębnikiem Reolube HYD 46 w dawkach: 1250, 2500 lub 5000 mg/kg mc./dzień przez 2 dni	+ ^{*)}	(zmiany w strukturze chromatyny jądra)	ECHA 2023a; Hartwig, MAK Commission 2016
	chomik chiński, po 6 samców i samic w grupie, podanie zgłębnikiem Reofosu 50 w dawkach: 1250, 2500 lub 5000 mg/kg mc./dzień przez 2 dni	+ ^{*)}	(zmiany w strukturze chromatyny jądra)	ECHA 2023a; Hartwig, MAK Commission 2016
Test mikrojądrowy (komórki szpiku kostnego)	myszy NMRI samice, podanie jednorazowo zgłębnikiem Reolube HYD 46 w dawkach: 0, 100, 500, 1000, 10 000 lub 50 000 mg/kg mc./dzień	– ^{**)}	–	ECHA 2023a; Environment Agency UK 2009

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

+/- – wynik wątpliwy.

– – wynik ujemny.

nb. – nie badano.

^{*)} liczba komórek z nieprawidłowościami była istotnie zwiększona, jednak obserwowane zmiany w strukturze chromatyny jądra nie wskazują jednoznacznie na genotoksyczność, ale są charakterystyczne również w przypadku apoptozy lub cytotoksyczności (Hartwig, MAK Commission 2016).

^{**)} odnotowano znaczny wzrost stosunku erytrocytów polichromatycznych (PCE) do normochromatycznych (NCE) w szpiku kostnym od dawki 10 000 mg/kg mc.; występowanie mikrojąder w PCE było nieznacznie zwiększone niezależnie od dawki IPTPP, co wskazuje na nieznaczne zahamowanie dojrzewania erytrocytów.

ciąży (dzień 0) do 19. dnia ciąży 25 samic szczurów otrzymywało preparat przez zgłębnik w dawkach: 0 mg/kg mc./dzień (kontrola), 100 mg/kg mc./dzień, 200 mg/kg mc./dzień lub 400 mg/kg mc./dzień. Przy dawce 400 mg/kg mc./dzień zaobserwowano objawy toksyczności u matek w pierwszych dniach eksperymentu (od 0. do 3. dnia ciąży) w postaci zmniejszonej aktywności, zgarbionej pozycji, brązowych przebarwień sierści na przednich łapach, a także zmniejszonego przyrostu masy ciała i spożycia paszy. Badanie makroskopowe wykazało objawy podrażnienia żołądka. Nie stwierdzono wpływu na parametry ciąży, implantację, rozkład płci ani masę ciała płodów. Podobnie nie zaobserwowano u płodów żadnych zmian zewnętrznych,

trzewnych ani szkieletowych. Wyznaczona w tym badaniu wartość NOAEL dla toksyczności matczynej wynosiła 200 mg/kg mc./dzień, a wartość NOAEL dla toksyczności rozwojowej wynosiła 400 mg/kg mc./dzień (tab. 5). We wcześniejszym badaniu przeprowadzonym w celu ustalenia dawki przy dawce 500 mg/kg mc./dzień masa płodów uległa zmniejszeniu, śmiertelność matek przy tej dawce wynosiła 60%. Należy podkreślić, że w późniejszym badaniu tego samego produktu handlowego (Chemtura Corporation 2015) już przy dawce 25 mg/kg mc./dzień u samic odnotowano zwiększenie bezwzględnej i względnej masy jajników i wakuolizację śródmiąższowych komórek jajnika (tab. 5).

Tabela 5. Wyniki badań wpływu izopropylowanego fosforanu(V) trifenylu (IPTPP) na rozrodczość zwierząt doświadczalnych po podaniu *per os*

Table 5. Reprotoxicity effects of isopropyl triphenyl phosphate(V) (IPTPP) in experimental animals after oral administration

Gatunek, szczenek, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Podanie z paszą			
Szczury Sprague-Dawley, samice: 22 (kontrola), 22, 15, 22, 15, w grupach (brak danych o grupie 30 000 ppm)	podanie z paszą w stężeniach: 0 (kontrola), 1000, 3000, 10 000, 15 000 lub 30 000 ppm od 6. dnia ciąży do 28. dnia po urodzeniu potomstwa (laktacja), następnie saszczurom F1 podawano paszę o stężeniach jw. do 56. dnia po urodzeniu	1000 ppm (ok. 75 mg/kg mc./dzień w okresie ciąży i ok. 200 mg/kg mc. podczas laktacji) - zmniejszenie całkowitej liczby płodów; - zmniejszenie liczby żywych urodzeń; - zmniejszenie masy ciała noworodków w 1. dniu po porodzie (w przypadku samców istotnie statystycznie, $p \leq 0,05$); pomiaru średniej masy ciała w dniach 7., 14., 21., 28. i 42. jedynie sporadycznie wykazały różnice w porównaniu z kontrolą; - zmniejszenie przeżywalności noworodków w następujących przedziałach dni po porodzie: dzień 0 ($85 \pm 3\%$ vs. $91 \pm 8\%$ w kontroli, $p \leq 0,05$), 1 ÷ 4 ($98 \pm 1\%$ vs. $99 \pm 1\%$ w kontroli) i 5 ÷ 28 ($96 \pm 3\%$ vs. $99 \pm 1\%$ w kontroli); poniższe badania przeprowadzono na 10 losowo wybranych samicach z pokolenia F0 z grupy kontrolnej i grupy narażonej oraz 8 ÷ 11 zwierzętach każdej płci z pokolenia F1 z miotów z grupy kontrolnej i grupy narażonej: - zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy (BChE) we krwi u matek (do odpowiednio 19% i 29% aktywności w grupie kontrolnej) i u potomstwa (do odpowiednio 47% i 60% u samców oraz 50% i 61% u samic); - u potomstwa zbadano aktywność AChE i BChE w mózgu – odnotowano zmniejszenie aktywności do 72% AChE u samców, do 63% AChE u samców i do 73% BChE u samic; - zbadano stężenia poszczególnych izomerów i homologów IPTPP w osoczu potomstwa – stężenia niepodstawionego fosforanu(V) trifenylu (TPP) były we wszystkich próbkach poniżej granicy oznaczalności (ok. 8,0 ng/ml), podobnie jak w kilku próbkach stężenia monopodstawionego izomeru; stężenia bis- i trispodstawionych izomerów były w przybliżeniu dwukrotnie wyższe niż formy monopodstawionej – nie odnotowano różnic pomiędzy grupami samców i samic; - stężenia podstawowych składników IPTPP w tkance mózgowej oznaczono dla pokolenia F1 w 28. dniu po porodzie – u samców oznaczono 7,26 ng TPP/g, 21,19 ng mono-IPP/g, 23,21 ng bis-IPP/g i 8,24 ng tris-IPP/g; a u samic 7,75 ng TPHP/g, 18,94 ng mono-IPP/g, 19,01 ng bis-IPP/g i 7,08 ng tris-IPP/g	Witchei i in. 2023

cd. tab. 5 / Table 5 cont.

Gatunek, szczerp, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		<p>3000 ppm (ok. 225 mg/kg mc./dzień w okresie ciąży i ok. 480 mg/kg mc. podczas laktacji)</p> <ul style="list-style-type: none"> - u matek obserwowano nadmierną aktywność oraz drgawki i/lub drżenia; - od 8. dnia ciąży i w okresie laktacji zmniejszenie masy ciała matek w stosunku do kontroli o 5 ÷ 11% (zwierzęta były ważone co 3 dni); - zwiększenie względnej masy wątroby (o 15%); względna masa grasicy nie uległa zmianie; - zmniejszenie całkowitej liczby noworodków/płodów; - zmniejszenie liczby żywych urodzeń ($p \leq 0,05$); - zmniejszenie masy ciała noworodków w 1. dniu po porodzie – zarówno łącznie obu płci, jak i w grupach samic i samców ($p \leq 0,01$); pomiary średniej masy ciała w dniach 7., 14., 21., 28. i 42. jedynie sporadycznie wykazały różnice w porównaniu z kontrolą; - zmniejszenie przeżywalności noworodków w następujących przedziałach dni po porodzie: dzień 0 (82±8% vs. 91±8% w kontroli), 1 ÷ 4 (72±12% vs. 99±1% w kontroli) i 5 ÷ 28 (83±10% vs. 99±1% w kontroli), (we wszystkich przypadkach $p \leq 0,05$); - opóźnienie dojrzewania samic z pokolenia F1 (o 2 dni); <p>poniższe badania przeprowadzono na 10 losowo wybranych samic z pokolenia F0 z grupy kontrolnej i grupy narażanej oraz 8 ÷ 11 zwierzętach każdej płci z pokolenia F1 z miotów z grupy kontrolnej i grupy narażanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dalsze zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy (BChE) we krwi u matek i u potomstwa (nie podano danych liczbowych); - u potomstwa zbadano aktywność AChE i BChE w mózgu – odnotowano zmniejszenie aktywności do 60% AChE u samców, do 59% AChE u samic i do 72% BChE u samców <p>10 000 ppm (ok. 1600 ÷ >2000 mg/kg mc./dzień – średnio ok. 1750 mg/kg mc./dzień w okresie ciąży i ok. 1900 mg/kg mc. podczas laktacji – wartości odczytane z wykresu, autorzy nie wskazują przyczyny znacznego zwiększenia pobrania pokarmu podczas ciąży w tej grupie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - od 8. dnia ciąży i w okresie laktacji zmniejszenie masy ciała matek w stosunku do kontroli o 6 ÷ 18% (zwierzęta ważono co 3 dni); - zwiększenie względnej masy wątroby (o 24%) i mózgu (o 7%); względna masa grasicy nie uległa zmianie; - zmniejszenie całkowitej liczby noworodków/płodów; - zmniejszenie liczby żywych urodzeń ($p \leq 0,05$); - zmniejszenie masy ciała noworodków w 1. dniu po porodzie – zarówno łącznie obu płci, jak i w grupach samic i samców ($p \leq 0,01$); pomiary średniej masy ciała w dniach 7., 14., 21. i 28. jedynie sporadycznie wykazały różnice w porównaniu z kontrolą; - zmniejszenie przeżywalności noworodków w następujących przedziałach dni po porodzie: dzień 0 (74±12% vs. 91±8% w kontroli), 1 ÷ 4 (29±12% vs. 99±1% w kontroli) i 5 ÷ 28 (74±14% vs. 99±1% w kontroli), (we wszystkich przypadkach $p \leq 0,05$); - zwiększenie względnej masy mózgu u zwierząt z pokolenia F1; <p>poniższe badania przeprowadzono na 10 losowo wybranych samic z pokolenia F0 z grupy kontrolnej i grupy narażanej oraz 8 ÷ 11 zwierzętach każdej płci z pokolenia F1 z miotów z grupy kontrolnej i grupy narażanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy (BChE) we krwi u matek (do odpowiednio 8% i 11% aktywności w grupie kontrolnej) i u potomstwa (do odpowiednio 14% i 26% u samców oraz 18% i 25% u samic) – osocze pobrano od 10 losowo wybranych samic z grupy kontrolnej i grupy narażanej oraz od 8 ÷ 11 zwierząt każdej płci z pokolenia F1 	

cd. tab. 5 / Table 5 cont.

Gatunek, szczerp, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
		<p>15 000 ppm</p> <ul style="list-style-type: none"> - u matek obserwowano zgarbioną postawę, zmierzwioną sierść i wycierczenie, ze względu na toksyczność dla matek przerwano eksperyment w dniu porodu (strata miotu); - zmniejszenie całkowitej liczby noworodków, ($p \leq 0,05$); - zmniejszenie liczby żywych urodzeń ($p \leq 0,05$); - zmniejszenie przeżywalności noworodków w dniu 0 ($40 \pm 16\%$ vs. $91 \pm 8\%$ w kontroli, $p \leq 0,01$), brak danych w pozostałych przedziałach czasowych – eksperyment zakończono w 1. ÷ 3. dniu po porodzie ze względu na straty w miotach; - brak informacji o masie ciała noworodków <p>30 000 ppm</p> <ul style="list-style-type: none"> - ze względu na toksyczność dla matek przerwano eksperyment w 12. dniu (brak opisu obserwacji klinicznych) <p>W przypadku całkowitej liczby noworodków, liczby żywych urodzeń, przeżywalności zwierząt z pokolenia F1 w poszczególnych przedziałach czasu oraz masy noworodków w 1. dniu po urodzeniu zaobserwowane trendy były statystycznie istotne ($p \leq 0,01$).</p>	
Podanie zgłębnikiem			
<p>Szczury Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie</p> <p>kontrola: samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie</p>	<p>podanie zgłębnikiem Reofosu 65 w dawkach: 0 (kontrola), 25, 100 lub 400 mg/kg mc.</p> <p>czas narażenia: 29 ÷ 54 dni (od 15 dni przed kryciem, podczas krycia i w przypadku samic do 4. dnia po urodzeniu – w przypadku samców podano ogółem 29 dawek, a w przypadku samic 54 dawki)</p> <p>Reofos 65: 20% fosforanu(V) trifenyli i 80% form izopropylowanych</p>	<p>25 mg/kg mc.</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie wskaźnika zapłodnienia samic (91,7% w porównaniu z kontrolą); - zmiany rozrostowe i przerost komórek śródmiąższowych jajnika u 7/12 samic <p>100 mg/kg mc.</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie wskaźnika zapłodnienia samic (75% w porównaniu z kontrolą) oraz wskaźnika kopulacji samców (81,5%); - zmniejszenie liczby implantacji i wielkości miotów; - zmiany rozrostowe i przerost komórek śródmiąższowych jajnika u 12/12 samic <p>400 mg/kg mc.</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie wskaźnika zapłodnienia samic (50% w porównaniu z kontrolą) oraz wskaźnika kopulacji samców (50%); - zmiany rozrostowe i przerost komórek śródmiąższowych jajnika u 12/12 samic; - zmniejszenie liczby implantacji i wielkości miotów; - zmniejszenie masy urodzeniowej; - w 5/6 miotów żadne z potomstwa nie przeżyło do 4. dnia po urodzeniu; u 2 zwierząt, które przeżyły do 4. dnia, nie była w pełni rozwinięta brodawka nerkowa <p>Nasilenie zmian rozrostowych i przerostu komórek śródmiąższowych jajnika było zależne od dawki (minimalne do umiarkowanego). Wartość NOAEL dla wpływu na płodność wynosi 25 mg/kg/mc./dzień.</p>	Great Lakes Chemical Corporation 2004
<p>Szczury Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie</p> <p>kontrola samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie</p>	<p>podanie zgłębnikiem Reofosu 35 w dawkach: 0 (kontrola), 400 mg/kg mc.</p> <p>czas narażenia: samce 42 dni samice 54 dni</p> <p>Reofos 35: 35% fosforanu(V) trifenyli i 65% form izopropylowanych</p>	<p>400 mg/kg mc./dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie płodności i wskaźnika płodności o 25% (nieistotne statystycznie); - istotne zmniejszenie wskaźnika przeżycia potomstwa do 4. dnia po urodzeniu (92,4% vs. 99,4% w kontroli), śmiertelność wzrosła w 5/9 miotów 	Great Lakes Chemical Corporation 2005

cd. tab. 5 / Table 5 cont.

Gatunek, szczerp, płeć i liczba zwierząt	Warunki narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
Szczury Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie kontrola: samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 65 w dawkach: 0 (kontrola), 400 mg/kg mc. czas narażenia: samce 42 dni samice 54 dni Reofos 65: 20% fosforanu(V) trifenyli i 80% form izopropylowanych	400 mg/kg mc./dzień - zmniejszenie płodności i wskaźnika płodności o 50%; - istotne zmniejszenie wskaźnika przeżycia potomstwa do 4. dnia po urodzeniu (86,6% vs. 99,4% w kontroli), śmiertelność wzrosła w 4/6 miotów; - zmniejszenie masy ciała potomstwa w 4. dniu po urodzeniu o 7 ÷ 8% w porównaniu z kontrolą	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Szczury Sprague-Dawley, samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie kontrola: samce: 12 w grupie samice: 12 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 120 w dawkach: 0 (kontrola), 400 mg/kg mc. czas narażenia: samce: 42 dni samice: 54 dni Reofos 120: 7,5% fosforanu(V) trifenyli i 92,5% form izopropylowanych	400 mg/kg mc./dzień - istotne zmniejszenie wskaźnika przeżycia potomstwa do 4. dnia po urodzeniu (78,6% vs. 99,4% w kontroli), śmiertelność wzrosła w 6/12 miotów	Great Lakes Chemical Corporation 2005
Szczury CD [CrI:CD(SD)], samice: 25 w grupie kontrola: samce: 25 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 35 w dawkach: 0 (kontrola), 100, 200 lub 400 mg/kg mc. czas narażenia: 20 dni, tj. od początku ciąży (dzień 0) do 19. dnia Reofos 35: 35% fosforanu(V) trifenyli i 65% form izopropylowanych	100 lub 200 mg/kg mc. - nie obserwowano zmian 400 mg/kg mc. - objawy działania toksycznego u matek (zmniejszona aktywność zwierząt, zaczerwienienie wokół nosa lub pyska, pozycja kuczna, zmniejszony przyrost masy ciała i spożycia paszy, wychudzenie, brązowe przebarwienia sierści na przednich łapach, badanie makroskopowe wykazało objawy podrażnienia żołądka); - nie stwierdzono wpływu na parametry ciąży, implantację, masę ciała płodów ani rozkład płci płodów; - nie zaobserwowano żadnych zmian zewnętrznych, trzewnych ani szkieletowych u płodów Autorzy podają dodatkową informację, że w badaniu mającym na celu ustalenie dawki do powyższego badania przy dawce 500 mg/kg mc./dzień masa płodów uległa zmniejszeniu, u matek odnotowano zmniejszenie spożycia paszy i masy ciała, a śmiertelność matek wynosiła 60%. Dawkę 400 mg/kg mc. uznano za NOAEL dla toksyczności rozwojowej, a 200 mg/kg mc. za NOAEL dla toksyczności matczynej.	Chemtura Corporation 2014
Szczury CD [CrI:CD(SD)], samice: 10 w grupie kontrola: samice: 10 w grupie	podanie zgłębnikiem Reofosu 35 w dawkach: 0 (kontrola), 25, 100 lub 325 mg/kg mc. czas narażenia: 91 dni Reofos 35: 35% fosforanu(V) trifenyli i 65% form izopropylowanych	od 25 mg/kg mc. - zwiększenie bezwzględnej i względnej masy nadnerczy i jajników u samic; - wakuolizacja śródmiąższowych komórek jajnika Dawkę 25 mg/kg mc. uznano za LOAEL (zmiany w nadnerczach i jajnikach).	Chemtura Corporation 2015

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Izopropylowany fosforan(V) trifenyłu (IPTPP) wchłania się drogą oddechową, pokarmową i przez skórę. Ze względu na małą prężność par narażenie drogą oddechową ma miejsce w przypadku występowania aerozoli substancji w powietrzu. Niepodstawiony fosforan(V) trifenyłu (TPP) wchłania się przez skórę (Bruchajzer i in. 2015; Szparaga i in. 2023). Szybkości wchłaniania przez skórę człowieka wyznaczone eksperymentalnie w badaniach *in vitro* wynoszą $0,67 \div 0,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ dla TPP oraz $0,54 \div 3,32 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ dla fosforanu(V) 2-izopropylodifenyłu (IMAP 2018).

Fosforan(V) trifenyłu, podobnie jak wiele innych OPFRs (substancji opóźniających zapłon o strukturze estrów fosforoorganicznych), oznaczano w mleku matki (Bruchajzer i in. 2015; Szparaga i in. 2023). Najnowsze badania na szczurach, opisane w rozdziale dotyczącym wpływu na rozrodczość i w tabeli 5, potwierdziły, że IPTPP przechodzi przez barierę krew–mózg (Witchey i in. 2023).

Metabolizm i wydalanie

Królikom podawano przez zgłębnik jednorazowo 1000 mg/kg mc. fosforanu(V) trio-izopropylodifenyłu lub produkt handlowy Reolube HYD 46 (zawierający 35% fosforanu(V) *o*-izopropylodifenyłu, 25% fosforanu(V) di-*o*-izopropylodifenyłu, 10% fosforanu(V) tri-*o*-izopropylodifenyłu i 7% TPP) w dawce 2000 mg/kg mc. W żółci oznaczono następujące metabolity cykliczne: 2-tlenek 2-fenyl-4*H*-4,4-dimetylo-1,1,3,2-benzodioxafosforanu(V) i 2-tlenek 2-(*o*-izopropylodifenylo)-4*H*-4,4-dimetylo-1,1,3,2-benzodioxafosforanu(V). Dodatkowo wykryto monohydroksylowane metabolity estrów macierzystych (Sjögren i in. 2010; Yang i in. 1990).

TPP wydalana się z moczem – jego zawartość obserwowano w próbkach moczu pobranego od ciężarnych kobiet, nie znaleziono danych dotyczących wydalania form izopropylowanych (Doherty i in. 2019).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Izopropylowany fosforan(V) trifenyłu (IPTPP), podobnie jak inne związki fosforoorganiczne,

z mniejszą aktywność acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy, jednak ma znacznie słabsze działanie neurotoksyczne niż inne fosforany arylowe o zbliżonej strukturze, np. fosforan(V) tri-*o*-krezylu (Yang i in. 1990).

Izopropylowany fosforan(V) trifenyłu zawiera izomery pozycyjne, w których grupa izopropylowa może znajdować się w różnych pozycjach pierścienia fenylowego. Analogicznie do innych alkilowanych fosforanów arylowych, tylko izomery z podstawnikiem alkilowym na drugim atomie węgla w pierścieniu (pozycja *orto*-) i atomem wodoru w pozycji alfa podstawnika alkilowego mają wyraźne działanie neurotoksyczne. Atom węgla w pozycji alfa łańcucha bocznego ulega hydroksylacji i jeżeli podstawnik alkilowy znajduje się w pozycji *orto*-pierścienia arylowego, wówczas jeden pierścień arylowy jest usuwany i powstaje cykliczny ester fosforanowy oparty na strukturze kwasu salicylowego (saligeniny). Cykliczny ester fosforanowy jest neurotoksyczny w bardzo małych dawkach, fosforan(V) fenylosaligeniny jest silnym bezpośrednim inhibitorem esterazy neurotoksycznej. Neurotoksyczność zachodzi poprzez aktywację enzymu NTE („esterazy docelowej neuropatii”, esteraza neurotoksyczna). Enzym NTE jest fosforylowany przez fosforan(V) fenylosaligeniny (I etap), a następnie kompleks enzym–substrat jest jonizowany przez hydrolizę grupy estrowej (II etap). W wyniku obrzęku aksonu następuje kompresja i deformacja mieliny, a następnie fragmentacja i liza, aż do całkowitego zaniku mieliny (demielinizacja). Zwyródnienie nerwów jest poprzedzone wyraźnym zahamowaniem aktywności enzymu NTE – aby zaobserwować działanie neurotoksyczne musi wystąpić 90-procentowe zahamowanie aktywności enzymu NTE przez fosforany triarylu. W przypadku IPTPP istotna jest zawartość izomerów *meta*- i *para*-, ponieważ cyklizacja nie może wystąpić po hydroksylacji grup *meta*- lub *para*-podstawionych. Neurotoksyczność zmniejsza również rozgałęzienie grupy alkilowej w pozycji *orto*-. Badanie Johnsona (1975) wykazało, że fosforan(V) mono-2-izopropylodifenyłu difenyłu jest najbardziej neurotoksycznym przedstawicielem izomerów izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu, następnie fosforan(V) bis(2-izopropylodifenylo)fenylo, a najmniej neurotoksyczny jest fosforan(V) tris(2-izopropylodifenylo). Fosforan(V) tris(3-izopropylodifenylo), fosforan(V) tris(4-izopropylodifenylo), fosforan(V) bis(4-izopropylodifenylo)fenylo

i fosforan(V) 4-izopropylfenyłu difenyłu nie działają neurotoksycznie (Johnson 1975; Szparaga i in. 2023).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie ma informacji dotyczących działania łącznego izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu z innymi substancjami.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane na temat zależności działania toksycznego od dawki lub stężenia izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu zamieszczono w tabelach 2, 3 i 5.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń frakcji wdychalnej izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu (IPTPP) ustalono jedynie w Niemczech i w Szwajcarii (DFG 2023; GESTIS International Limit Values 2023; SUVA 2023). W Polsce dotychczas nie ustalono wartości NDS tej substancji (Rozporządzenie 2018). Wartości tych normatywów zestawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Przyjęte wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu (IPTPP) w środowisku pracy (DFG 2023; GESTIS International Limit Values 2023; SUVA 2023)

Table 6. Existing OEL values of isopropyl triphenyl phosphate(V) (IPTPP) (DFG 2023; GESTIS International Limit Values 2023; SUVA 2023)

Państwo	Wartość NDS	Wartość NDSch
	mg/m ³	
Niemcy	1*	2
Szwajcaria	3,5*	7

Objaśnienie:

* frakcja wdychalna.

Podstawą wartości ustalonej w Niemczech było działanie układowe IPTPP obserwowane w ok. 90-dniowych eksperymentach – w badaniu inhalacyjnym na szczurach i chomikach obserwowano zmiany w wątrobie, nadnerczach i jajnikach, a u chomików także oznaki zmian zapalnych w płucach; wartość LOAEC wynosiła 10 mg/m³ (US Air Force 1983; 1990). U szczurów, którym podawano zgłębnikiem Reofos 35 (35% fosforanu(V) trifenyłu, 65% izopropylowanego fosforanu(V) trifenyłu), odnotowano zwiększenie masy nadnerczy i jajników, a także zmiany histopatologiczne w nadnerczach i jajnikach – wartość LOAEL w tym eksperymencie wynosiła 25 mg/kg mc. (Chemtura Corporation 2015). Jednocześnie wskazano, że działanie neurotoksyczne występuje w wyższych stężeniach/dawkach, a zaproponowana wartość MAK chroni przed tym skutkiem (Hartwig, MAK Commission 2016). IPTPP został oznakowany przez ekspertów niemieckich jako Pregnancy group C, czyli jako substancja, w przypadku której uszkodzenie zarodka lub płodu jest mało prawdopodobne, gdy dotrzymana jest wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (MAK) lub dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (BAT), (DFG 2023).

W Szwajcarii obowiązuje wartość dopuszczalnego stężenia na poziomie 3,5 mg/m³ oraz wartość chwilowa 7 mg/m³. Ze względu na zależność działania teratogenne od stężenia substancji w środowisku pracy IPTPP został oznakowany SSc (jeżeli jest przestrzegana wartość dopuszczalna stężenia MAK, nie należy obawiać się uszkodzenia płodu), (SUVA 2023).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Skutkiem krytycznym działania IPTPP jest działanie układowe – zmiany w nadnerczach (powiększenie nadnerczy, złoży tłuszczowe w korze nadnerczy) i w jajnikach (przerost komórek śródmiąższowych) obserwowano u samic szczurów w 90-dniowym eksperymencie inhalacyjnym już przy najmniejszym zastosowanym stężeniu, które przyjęto za wartość LOAEC (10 mg/m³), (US Air Force 1983; 1990). Wartość NDS obliczono po zastosowaniu współczynników niepewności:

$$NDS = \frac{LOAEC}{A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E} = \frac{10 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} = \frac{10 \text{ mg/m}^3}{8} = 1,25 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

A = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi,

- B = 2, różnice międzygatunkowe i droga podania (eksperyment inhalacyjny na szczurach),
 C = 1, przejście z narażenia krótkoterminowego do przewlekłego (badanie 90-dniowe),
 D = 2, zastosowano wartość LOAEC,
 E = 1, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Zaproponowano przyjęcie wartości NDS dla izopropylowanego fosforanu(V) trifenylu na poziomie 1,25 mg/m³. Ze względu na brak działania drażniącego IPTPP nie ustalono wartości NDSch. Dostępne dane są niewystarczające do ustalenia wartości DSB.

PIŚMIENNICTWO

Blum A., Behl M., Birnbaum L. i in. (2019). Organophosphate ester flame retardants: are they a regrettable substitution for polybrominated diphenyl ethers? *Environ. Sci. Technol. Lett.* 6, 638–649.

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.

Butt C.M., Congleton J., Hoffman K. i in. (2014). Metabolites of organophosphate flame retardants and 2-ethylhexyl tetrabromobenzoate in urine from paired mothers and toddlers. *Environ. Sci. Technol.* 48, 10432–10438.

Butt C.M., Hoffman K., Chen A. i in. (2016). Regional comparison of organophosphate flame retardant (PFR) urinary metabolites and tetrabromobenzoic acid (TBBA) in mother-toddler pairs from California and New Jersey. *Environ. Int.* 94, 627–634

Chemtura Corporation (201). Reofos 35: an oral prenatal developmental toxicity study in rats. Study number 399-243, study completion date: October 15, 2014. Chemtura Corporation, Middlebury, CT, USA [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

Chemtura Corporation (2015). Reofos 35: a 91-day oral (gavage) toxicity study in rats followed by 28-day recovery period. Study number 399-241, study completion date: January 21, 2015. Chemtura Corporation, Middlebury, CT, USA [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

Doherty B.T., Hammel S.C., Daniels J.L. i in. (2019). Organophosphate esters: are these flame retardants and plasticizers affecting children's health? *Curr. Environ. Health Rep.* 6, 201–213.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2023). MAK- und BAT-Werte-Liste 2023, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Mitteilung 59, 2023 https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2023/Iss1/Doc001/mbwl_2023_deu.pdf [dostęp: 15.09.2023].

ECHA (2023a). Dokumentacja rejestracyjna Phenol, isopropylated, phosphate (3:1). <https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/13333> [dostęp: 15.09.2023].

ECHA (2023b). C&L Inventory Phenol, isopropylated, phosphate (3:1). <https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/18683> [dostęp: 15.09.2023].

ECHA (2023c). Substance Infocard Phenol, isopropylated, phosphate (3:1). <https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.066.404> [dostęp: 15.09.2023].

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, 905–914.

Environment Agency UK (2009). Environmental risk evaluation report: isopropylated triphenyl phosphate (CAS nos. 28108-99-8, 26967-76-0 & 68937-41-7), https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/290854/scho809bqug-e-e.pdf [dostęp: 15.09.2023].

Federal Register (2021). Phenol, isopropylated phosphate (3:1) (PIP 3:1). Regulation of persistent, bioaccumulative, and toxic chemicals under TSCA Section 6(h). Vol. 86, No. 3.

FMC Corporation (1984a). The subchronic (90-day) neurotoxicity of C8096-126-1 phosphate ester to the domestic

- hen & the 28-day range finding test on domestic hens with cover letter dated 012485. NTIS/OTS OTS0512804, EPA/OTS Doc ID 40-8542153, NTIS, Alexandria, VA, USA [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- FMC Corporation (1984b). Letter from FMC Corp to the EPA containing an internal FMC memorandum on the mutagenicity study with Kronitex 50 isopropylphenyl phosphate ester (C8096-126-1). NTIS/OTS OTS051S418, EPA/OTS Doc ID 40-8442507, NTIS, Alexandria, VA, USA [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- FMC Corporation (1986). The subchronic (90-day) neurotoxicity of C8096-126-1 (Kronitex 50/ Durad 110) phosphate ester to the domestic hen. NTIS/OTS OTS0518427, EPA/OTS Doc ID 40-8642517, NTIS, Alexandria, VA, USA [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- GESTIS International Limit Values for chemical agents (2023). https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_ueliste2.aspx [dostęp: 15.09.2023].
- GESTIS Substance Database for chemical agents (2023). <https://gestis-database.dguv.de/data?name=157929> [dostęp: 15.09.2023].
- Great Lakes Chemical Corporation (2001). Test plan and robust summaries for isopropylated triphenyl phosphate CAS No. 68937-41-7. High production volume (HPV) challenge program. West Lafayette, IN, USA, November 28, 2001 [cyt. za: *Sjögren* i in. 2010].
- Great Lakes Chemical Corporation (2004). A combined 28-day repeated dose oral toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of Reofos 65 in rats. Study number: WIL-12412, study completion date: November 19, 2004, Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, USA [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- Great Lakes Chemical Corporation (2005). An oral reproduction/developmental toxicity screening test of isopropylated triphenyl phosphate mixtures in rats. Study number: 1038-004, study completion date: July 18, 2005. Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, USA [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- Hartwig A.*, MAK Commission (2016). Triphenylphosphat, isopropyliert [MAK Value Documentation in German language, 2016]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. DOI: 10.1002/3527600418.mb6893741d0061.
- IMAP (2018). Isopropylated triphenyl phosphate esters: human health tier II assessment. IMAP Group assessment report. 02 March 2018.
- Johnson M.K.* (1975). Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects: mechanism of action and structure activity studies. *Arch. Toxicol.* 34, 259–288.
- Kim J.-W., Isobe T., Muto M.* i in. (2014). Organophosphorus flame retardants (PFRs) in human breast milk from several Asian countries. *Chemosphere* 116, 9197. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.033.
- Kuiper J.R., Stapleton H.M., Wills-Karp M.* i in. (2020). Predictors and reproducibility of urinary organophosphate ester metabolite concentrations during pregnancy and associations with birth outcomes in an urban population. *Environ. Health* 19, 55. DOI: 10.1186/s12940-020-00610-0.
- NIEHS, National Institute of Environmental Health Sciences (2022). Report on the in vivo repeat dose biological potency study of isopropylated phenol phosphate (CASRN 68937-47-7) in male Sprague-Dawley (Hsd: Sprague Dawley® SD®) rats (gavage studies). NIEHS 05, October 2022.
- NTP, National Toxicology Program (2018). Genetic toxicity evaluation of isopropylated phenol phosphate in Salmonella/E. coli mutagenicity test or Ames test. Study G10866, 16.09.2018. <https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/study/002-03265-0001-0000-9> [dostęp: 15.09.2023].
- Orlen Oil (2017). Karta charakterystyki Grind HC 315, wersja: 4.0/PL, aktualizacja: 25.04.2017.
- Percy Z., Vuong A.M., Ospina M.* i in. (2020). Organophosphate esters in a cohort of pregnant women: variability and predictors of exposure. *Environ. Res.* 184, 109255. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109255.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. Dz.U 2018 poz. 1286 ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającym i uchylającym dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającym rozporządzenie WE nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008, str. 1–1355 ze zm.
- SUVA (2023). Aktuelle MAK- und BAT-Werte. <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.suva.ch%2Fapp%2Feservices%2Fgrenzwerte%2Fui%2Fassets%2Faktuelle-grenzwerte-2023.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK> [dostęp: 15.09.2023].
- Sjögren B., Iregren A., Järnberg J.* (2010). 143. Phosphate triesters with flame retardant properties. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. *Arbete och Hälsa* 44(6).
- Szparaga M., Czerczak S., Kupczewska-Dobecka M.* (2023). Fosforan trifenyli. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podst. Met. Oceny Środow.* Pr. 1(115), 91–113.
- US Air Force (1982). Toxic hazards research unit annual technical report. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, OH, USA [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].
- US Air Force (1983). Toxic hazards research unit annual technical report. Air Force Aerospace. Medical Research Laboratory, OH, USA [cyt. za: *Hartwig*, MAK Commission 2016].

US Air Force (1990). Evaluation on the 90-day continuous inhalation toxicity of Fyrquel 220, Durad MP 280, and Houghto-Safe 213. NSI Technology services corporation environmental sciences, January 26, 1990 submitted to: Toxic Hazards Division of AAMRL (Armstrong Aerospace Medical Research Laboratory), OH, USA [cyt. za: Hartwig, MAK Commission 2016].

US EPA, United States Environmental Protection Agency (2010). Hazard characterization document, Screening-level hazard characterization sponsored chemical isopropylated triphenyl phosphate (3:1) (CASRN 68937-41-7) June, 2010.

Witchey S.K., Sutherland V., Collins B. i in. (2023). Reproductive and developmental toxicity following exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers, triphenyl phosphate and isopropylated phenyl phosphate, in Sprague Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 191(2), 374–386.

Yang S.M., Thieme R.A., von Meyerinck L. i in. (1990). Identification of cyclic metabolites of isopropylated phenyl phosphates in rabbit bile. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 19, 573–576.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA IZOPROPYLOWANY FOSFORAN(V) TRIFENYLU – FRAKCJĘ WDYCHALNĄ

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 ze zwróceniem uwagi na skórę i obwodowy układ nerwowy.
Badania pomocnicze: ocena aktywności cholinesterazy krwinkowej.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na skórę i obwodowy układ nerwowy.
Badania pomocnicze: ocena aktywności cholinesterazy krwinkowej.
Częstotliwość badań okresowych: co 2 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 izopropyłowany fosforan(V) trifenyłu – frakcję wdychalną.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na izopropyłowany fosforan(V) trifenyłu – frakcję wdychalną są:

- zmiany skórne wywołane działaniem drażniącym i uczulającym,
- zaawansowane choroby obwodowego układu nerwowego,
- ciąża.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

