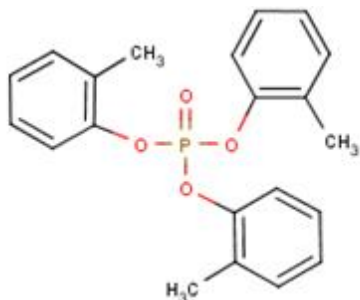


TRI-orto-KRESYLLIFOSFAATTI

HTP-arvon perustelumuistio

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No	78-30-8
EINECS No	201-103-5
EEC No	015-015-00-8
Kaava	C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P



Synonyymit	TOCP Trikresyylifosfaatti Triortokresyylifosfaatti Tri-o-tolyylifosfaatti
Molekyylipaino	368,37
Tiheys	1,1955
Sulamispiste	11°C
Kiehumispiste	410°C
Höyrynpaine	0,02 torr (150°C)

Triortokresyylifosfaatti on väritön, hajuton ja öljymäinen neste, joka on veteen niukkaliukoinen, mutta liukenee alkoholiin ja eetteriin.

Varoitusmerkit	T,N
R-lauseet	39/23/24/25-51/53

Esiintyminen ja käyttö

Kaupalliset trikresyylifosfaatit voivat sisältää orto-isomeeriä 1 %. Trikresyylifosfaattia käytetään palonestoaineena sekä muovien pehmittimenä, pinnoitteissa ja liimoissa, hydraulikkaneesteissä, lämmönsiirtoaineena, synteettisenä voiteluaineena, uuttoluottimena, lääkkeiden synteeseissä ja hartsien liuotinseoksissa.

Aineenvaihdunta

Triortokresyylifosfaatti imeytyy elimistöön nieltynä, ihon kautta ja hengitettynä.

Rotilla erittyi viiden vuorokauden aikana suun kautta saadusta annoksesta 63 % virtsan mukana ja 36 % ulosteessa. Hiirillä kolmen päivän aikana erittyi 55 % virtsan mukana ja 9

% ulosteessa.

Kissoilla ihon kautta imeytyneestä triortokresyylifosfaatista 28 % erittyi virtsaan ja 20 % ulosteen mukana kymmenen päivän kuluessa. Kissoilla ulosteen triortokresyylifosfaatista 26,3 % oli lähtöaineena ja virtsassa vain 2,3 %. Tärkeimmät virtsan aineenvaihduntatuotteet olivat orto-kresoli, di-o-kresyyliivetyfosfaatti sekä o-kresyyliivetyfosfaatti. Ulosteessa pääasiallinen aineenvaihduntatuote oli di-o-kresyyliivetyfosfaatti.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Triortokresyylifosfaatti on vuodesta 1898 alkaen aiheuttanut useita massamyrkytyksiä, joissa sitä on nieltynä joutunut elimistöön erilaisten alkoholi- ym. tuotteiden epäpuhtautena. Laajin on ollut vuosina 1930-1931 Yhdysvalloissa esiintynyt alkoholin korvikkeena käytetyn inkiväärijuoman aiheuttama halvaus, johon sairastui jopa 50 000 henkeä (Morgan, 1982). Tuote sisälsi 2 % triortokresyylifosfaattia, jonka tunnetuin terveyshaitta on hermostotauti, johon kuuluu tuntohäiriöitä, ataksiaa, spastisuutta ja velttohalvautta. Sitä pidetään myös maksamyrkkinä (Kuntz ja May, 1980).

Äkillisissä myrkytystapauksissa aluksi ilmaantuu yleensä ruuansulatuskanavan vaivoja, ja hermosto-oireet ilmaantuvat viivästyneinä noin yhden – kolmen viikon kuluttua (Hunter, 1944; Inoue työtovereineen, 1988).

Ihmiselle turvalliseksi annokseksi kerta-annoksena on arvioitu 2,5 mg triortokresyylifosfaattia/kg ja toistuvassa altistuksessa 0,13 mg/kg/pv (Craig ja Barth, 1999).

Brittiläisellä tuotantolaitoksella ilmaantui kolmelle työntekijälle toisen maailmansodan ajan alkeellisissa työhygieenisissä oloissa polyneuropatia, jonka aiheuttaja oli triortokresyylifosfaatti (Hunter työtovereineen, 1944; Hunter, 1944). Työilmapitoisuus oli 0,55-1,7 mg triortokresyylifosfaattia/m³.

Saksassa on julkaistu työperäisiä myrkytystapauksia, joiden aiheuttaja on ollut ehkä lähinnä ihon kautta imeytynyt triortokresyylifosfaatti (Gartner ja Elsaesser, 1943; Parnitzke, 1946).

Maataloustyötä tehneiden 41 työntekijän sairauden aiheuttajaksi paljastui Italiassa jälkikäteen tilan läheisyydessä olleen kaatopaikan triortokresyylifosfaatti (Tosi työtovereineen, 1994).

Trikresyylifosfaatin tuotantolaitoksen useilla työntekijöillä, jotka altistuivat 20 % orto- isomeeriä sisältävän trikresyylifosfaatin työilmapitoisuudelle 0,27 – yli 3 mg/m³, havaittiin plasman koliiniesteraasin aktiivisuuden laskua (Tabershaw työtovereineen, 1957).

Työperäisiä myrkytyksiä on kuvattu myös usean vuoden altistuksessa ruiskulakkaajalla, jonka liuotin sisälsi 2,5 % triortokresyylifosfaattia sekä työntekijällä, joka altistui ihon kautta triortokresyylifosfaattia pehmittimenä sisältäneestä polyvinylikloridista (Moeschlin, 1986). Samoin on kuvattu 24-vuotiaan sotilaan myrkytys aiheuttajana konekiväärin suojaöljyn sisältämä triortokresyylifosfaatti (Moeschlin, 1986).

Brasilialaisessa jäähydinlaitetehtaassa 47 työntekijällä esiintyi ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, voimakasta lihaskipua, voimattomuutta ja lihassupistuksia. Aiheuttajana pidettiin triortokresyylifosfaattia, jonka työilmapitoisuus oli 0,021-0,468 mg/m³. Myös plasman koliiniesteraasin aktiivisuus ja kolesterolipitoisuus olivat alentuneet altistuneissa työntekijöissä (Bedrikow työtovereineen, 1984).

Triortokresyylifosfaatin aiheuttama allerginen kosketusihottuma on harvinainen (Norris ja Storrs, 1990).

Eläinkokeiden havainnot

Triortokresyylifosfaatin välitöntä myrkyllisyyttä kuvaava LD50 suun kautta rotilla on 1160-8400 mg/kg.

Aine on osoittautunut hermostomyrkyksi myös eläinkokeissa (Abou-Donia työtovereineen, 1983; Abou-Donia työtovereineen, 1986; Inui työtovereineen, 1993; Ehrich työtovereineen, 2004). Kanoilla toiminnallisia ja rakenteellisia hermostomuutoksia on havaittu altistettaessa niitä 90 päivän ajan suun kautta päivittäin annoksella 5-20

mg triortokresyylifosfaattia/kg (Prentice & Majeed, 1983).

Sen lisäksi se aiheuttaa kivesvaurioita (Somkui työtovereineen, 1987; Chapin työtovereineen, 1990; Somkuti työtovereineen, 1991; Hoshoni työtovereineen, 1999). Näitä voi ilmetä päiväannoksesta 10–25 mg/kg lähtien.

Triortokresyylifosfaatin on havaittu rotilla suun kautta annettuna annoksella 400 mg/kg/päivä kohottavan seerumin estradiolipitoisuutta, kokonaiskolesterolia ja LD-lipoproteiinia (Latendresse työtovereineen, 1995).

HTP-arvon perusteet

Triortokresyylifosfaatin työilmaraja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen hermostovaikutukset, joita työntekijöillä on eri tutkimusten mukaan esiintynyt jo pitoisuudella 0,021-0,468, 0,27-3 tai 0,55-1,7 mg triortokresyylifosfaattia/m³.

Kemian työsuojeluneuvottelukunta esittää, että triortokresyylifosfaatin haitallisia vaikutuksia voidaan vähentää säilyttämällä voimassa oleva HTP-arvo 0,1 mg/m³ kahdeksan tunnin vertailuaikana ja 0,3 mg/m³ viidentoista minuutin vertailuaikana.

Koska aine imeytyy ihon läpi ja on aiheuttanut työperäisiä myrkytyksiä ihon kautta imeytymällä, neuvottelukunta esittää säilytettäväksi HTP-arvon yhteydessä huomautuksen 'iho'.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien raja-arvojen vertailu

Asettaja	Vuosi	Vertailuaika						Huomautus
		8 h		15 min		Hetkellinen		
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2007	-	0,1	-	0,3	-	-	iho
Ruotsi	2005	-	-	-	-	-	-	-
Norja	2003	-	0,1	-	-	-	-	-
Tanska	2005	-	0,1	-	-	-	-	-
Hollanti	2007	-	-	-	-	-	-	-
Saksa	2007	-	-	-	-	-	-	-
Englanti	2005	-	0,1	-	0,3	-	-	-
ACGIH	2007	-	0,1	-	-	-	-	iho
EU	2008	-	-	-	-	-	-	-
Ehdotus, Suomi	2009	-	0,1	-	0,3	-	-	iho

Viitteet

- Abou-Donia M, Jensen D & Lapadula D (1983): Neurologic Manifestations of Tri-o-Cresyl Phosphate Delayed Neurotoxicity in Cats, Neurobehav Toxicol Teratol 5, 431-442
- Abou-Donia M, Trofatter L, Graham D, & al (1986): Electromyographic, Neuropathologic, and Functional Correlates in the Cat as the Result of Tri-o-Cresyl Phosphate

- Delayed Neurotoxicity, *Toxicol Appl Pharmacol* 83, 126-141
- Bedrikow B, Campana C & Moussali L (1984): Study of Mass Poisoning by Triorthocresyl Phosphate (TOCP), *Apr.-June 1984* 12, 49-52
 - Chapin R, Phelps J, Somkuti S, & al (1990): The Interaction of Sertoli and Leydig Cells in the Testicular Toxicity of Tri-o-Cresyl Phosphate, *Toxicol Appl Pharmacol* 104, 483-495
 - Craig P & Barth M (1999): Evaluation of the Hazards of Industrial Exposure to Tricresyl Phosphate: A Review and Interpretation of the Literature, *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2, 281-300
 - Ehrich M, Hancock S, Ward D, & al (2004): Neurologic and Immunologic Effects of Exposure to Corticosterone, Chlorpyrifos, and Multiple Doses of Tri-ortho-Tolyl Phosphate over a 28-day Period in the Rats, *J Toxicol Environ Health A* 67, 431-457
 - Gartner W & Elsaesser K (1943): Commercial ortho-Tricresylphosphate Poisoning, *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 12, 1-9
 - Hoshino N, Wakou Y, Itou T & al (1999): Abnormal Sperm Morphology Induced by Tri-o-Cresyl Phosphate in the Rat, *Teratology* 59, 40A
 - Hunter D (1944): *Industrial Toxicology*, Clarendon Press, Oxford, 52-56
 - Hunter D, Perry K & Evans R (1944): Toxic Polyneuritis Arising During the Manufacture of Tricresyl Phosphate, *Br J Ind Med* 1, 227-231
 - Inoue N, Fujishiro K, Mori K ja muut (1988): Triorthocresyl Phosphate Poisoning – A Review of Human Cases, *J UOEH* 10, 433-442
 - Inui K, Mitsumori K, Harada T & al (1993): Quantitative Analysis of Neuronal Damage Induced by Tri-ortho- Cresyl Phosphate in Wistar Rats, *Fundam Appl Toxicol* 20, 111-119
 - Kuntz H & May B (1980): Berufsbedingte Lebererkrankungen, *Muench Med Wochenschr* 122, 1059-1062
 - Latendresse J, Brooks C & Capen C (1995): Toxic Effects of Butylated Triphenyl Phosphate - Based Hydraulic Fluid and Tricresyl Phosphate in Female F344 Rats, *Vet Pathol* 32, 394-402
 - Moeschlin S (1986): *Klinik und Therapie der Vergiftungen*, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 399-341
 - Morgan J (1982): The Jamaica Ginger Paralysis, *JAMA* 248, 1864-1867
 - Norris P & Storrs F (1990): Allergic Contact Dermatitis to Adhesive Bandages, *Dermatol Clin* 8, 147-152
 - Partnitzke K (1946): On the Recent Accumulation of ortho-Tricresylphosphate Poisoning, *Dtsch Gesundheitswes* 1, 666-670
 - Prentice D & Majeed S (1983): A Subchronic Study (90 Days) Using Multiple Dose Levels of Tri-ortho-Cresyl Phosphate (TOCP) : Some Neuropathological Observations in the Domestic Hen, *Neurotoxicology* 4, 277-282
 - Somkuti S, Lapadula D, Chapin R, et al (1987): Reproductive Tract Lesions Resulting from Subchronic Administration (63 Days) of Tri-o-Cresyl Phosphate in Male Rats, *Toxicol Appl Pharmacol* 89, 49-63
 - Somkuti S, Lapadula D, Chapin R, & al (1991): Light and Electron Microscopic Evidence of Tri-o-Cresyl Phosphate (TOCP) –Mediated Testicular Toxicity in Fischer 344 Rats, *Toxicol Appl Pharmacol* 107, 35-46
 - Tabershaw I, Kleinfeld M & Feiner B (1957): Manufacture of Tricresyl Phosphate and Other Alkyl Phosphates: An Industrial Hygiene Study I. Environmental Factors, *Arch Ind Health* 15, 537-540
 - Tosi L, Righetti C, Adami L, ja muut (1994): October 1942: A Strange Epidemic Paralysis in Saval, Verona, Italy. Revision and Diagnosis 50 Years Later of Tri-ortho-Cresyl Phosphate Poisoning, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 810-813