

# Stoffmonografie für Di-2-propylheptylphthalat (DPHP) – Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für die Summe der Metaboliten Oxo-Monopropylheptylphthalat (oxo-MPHP) und Hydroxy-Monopropylheptylphthalat (OH-MPHP) im Urin von Erwachsenen und Kindern

## Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

### 1 Einleitung

1,2-Benzoldicarbonsäure-bis-(2-propylheptyl)ester (= Di-2-propylheptylphthalat, DPHP) ist ein Weichmacher für Kunststoffe, in erster Linie PVC, und wurde als technologische Alternative zu Diisodecylphthalat (DIDP) entwickelt. Diese beiden Phthalate unterscheiden sich in der Struktur der Seitenketten (■ **Tab. 1**). Im Fall von DPHP liegt der Seitenkette weitestgehend 2-Propylheptan-1-ol zugrunde, daneben treten 4- sowie 5-Methyl-2-propylhexan-1-ol als Bausteine der Seitenkette auf [1]. Nach Angaben in einer Bewertung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) [2] enthält technisches DPHP ca. 81 % Di-2-propylheptylphthalat, ca. 18 % 2-Propylheptyl-,2-Propyl-4-methylhexylphthalat und 1 % Di-2-propyl-4-methylhexylphthalat.

Hingegen ist die exakte Zusammensetzung von DIDP nicht bekannt bzw. wegen der Vielzahl möglicher isomerer Seitenketten auch nicht ermittelbar. Verfahrensbedingt enthält DIDP Seitenketten mit ein

bis mehreren Methylresten, vor allem basierend auf Trimethylheptanolen und Dimethyloctanolen (■ **Tab. 1**, zwei verschiedene CAS-Nummern für Gemische mit – abhängig vom Herstellungsverfahren – etwas unterschiedlichem Substitutionsmuster) [3].

Die Daten zum toxikologischen Wirkungsprofil von DPHP beruhen weitestgehend auf unveröffentlichten Untersuchungen des Herstellers, die gemäß OECD-Richtlinien und Guter Laborpraxis (GLP) durchgeführt wurden und den Autoren dieses Stoffberichts vorlagen. Darüber hinaus liegen neuere Untersuchungsergebnisse zur Toxikokinetik, zum Nachweis von DPHP-Metaboliten im Urin und zur Belastung der Allgemeinbevölkerung vor.

### 2 Physiko-chemische Eigenschaften

Bei Raumtemperatur liegt DPHP als klare, farblose und viskose Flüssigkeit vor. Die

molare Masse beträgt 446,7 g/mol. Die Strukturformel ist in ■ **Abb. 1** dargestellt.

Die wichtigsten physiko-chemischen Eigenschaften sind der ■ **Tab. 2** zu entnehmen.

### 3 Verwendung von DPHP und Exposition der Bevölkerung

DPHP wird als Weichmacher in Kunststoffen verwendet. Eingesetzt wird es wegen seiner geringen Flüchtigkeit in Bedarfsgegenständen aus Weich-PVC wie z. B. Dachbelägen und Abdeckplanen, Kabel- und Drahtummantelungen sowie Innenausstattungen von Kraftfahrzeugen [2]. Für DPHP liegt bisher keine Bewertung der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA vor. Entsprechend ist DPHP nicht in der Verordnung EU Nr. 10/2011 [6] gelistet und kann daher nicht im Lebensmittelbereich eingesetzt werden.

Während DIDP, Diisononylphthalat (DINP) und Di-n-octylphthalat (DNOP) in Anlage 1 zu § 3 der Bedarfsgegenständerverordnung [7] sowie in Annex XVII,

**Tab. 1** Grundbausteine der Seitenketten von DIDP und DPHP

| Grundbaustein der Seitenkette               | Anteil (%) in DIDP, CAS-Nr. 68515-49-1 u. 26761-40-0 | Anteil (%) in DPHP, CAS-Nr. 53306-54-0 |
|---|--|--|
| Trimethylheptanole                          | 0–10   |  |
| Dimethyloctanole                            | 70–80  |  |
| Methylnonanole                              | 0–10   |  |
| Decanol                                     | 0  |  |
| 2-Propylheptan-1-ol <sup>a</sup>            | k. A.  | Ca. 90                                 |
| 4-/5-Methyl-2-propylhexan-1-ol <sup>a</sup> | k. A.  | Ca. 10                                 |

<sup>a</sup>Ermittelt aus den Angaben zur Zusammensetzung des technischen Produkts Palatinol 10-P [1, 4]

**Tab. 2** Physiko-chemische Daten zu technischem Dipropylheptylphthalat (DPHP) [5]

| Endpunkt                                   | Wert   |
|--|--|
| Summenformel                               | C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub> |
| Molmasse                                   | 446,67 g/mol                                   |
| Beschaffenheit bei Raumtemperatur          | Klare, farblose, viskose Flüssigkeit           |
| Schmelzpunkt                               | Keine Angabe                                   |
| Siedepunkt                                 | 251–254 °C bei 7 mbar                          |
| Relative Dichte                            | 0,9624 g/cm <sup>3</sup> bei 20 °C             |
| Dampfdruck                                 | 3,7 × 10 <sup>6</sup> Pa bei 20 °C             |
| Verteilungskoeffizient log K <sub>OW</sub> | >> 6,0 bei 25 °C                               |
| Wasserlöslichkeit                          | < 0,1 µg/L bei 25 °C                           |

52 der Verordnung EU Nr. 1907/2006 [8] aufgeführt sind und damit zum Herstellen oder Behandeln von „Spielzeugen und Babyartikeln, die von Kindern in den Mund genommen werden können“, nicht verwendet werden dürfen [9], ist DPHP in dieser Anlage nicht aufgeführt. Der deutsche Hersteller BASF unterstützt dennoch nicht den Einsatz von DPHP in Spielzeug und Pflegeartikeln für Kinder [10], da er für solche Anwendungen einen anderen Stoff empfiehlt. Vereinzelt wurde DPHP in letzter Zeit von Überwachungsbehörden der Bundesländer in Spielzeugartikeln nachgewiesen [2]. Da bisher nur Stichprobenuntersuchungen vorliegen, können zur Verbreitung von DPHP in Spielzeug und Pflegeartikeln für Kinder derzeit keine sicheren Aussagen getroffen werden. In den vier Spielzeug- und Pflegeartikeln, in denen DPHP nachgewiesen wurde, lag der Gehalt dieses Weichmachers zwischen 10,1 und 48,2 Gewichtsprozent [2]. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) [2] hat auf Basis von Untersuchungen an diesen Produkten zur Migration und Worst-case-Annahmen zur oralen und dermalen Aufnahme bei Kindern eine mögliche Exposition von bis zu 135 µg/(kg KG · d) abgeschätzt.

Im Zeitraum 2007 bis 2009 wurden mehrere Human-Biomonitoring-Studien zur Belastung von Kindern und Erwachsenen mit Phthalaten durchgeführt [11–13]. Hierbei wurde entweder der erste Morgenurin oder Spoturin untersucht. Es konnte jedoch nicht zwischen der Belastung mit DIDP und DPHP differenziert werden. Im Rahmen der Entwicklung einer spezifischen Methode zum Nachweis von DPHP-Metaboliten (siehe Kap. 6.3) führten Gries et al. [4] Untersuchungen zur Hintergrundbelastung nicht beruflich gegenüber DPHP exponierter Personen durch. Bei 40 untersuchten Individualurinen wurden in 38 Fällen Gehalte von < 0,25 bis 0,93 µg Oxo-Monopropylheptylphthalat (oxo-MPHP)/L gefunden, 8 Proben wiesen Gehalte von < 0,30 bis 0,51 µg Hydroxy-Monopropylheptylphthalat (OH-MPHP)/L auf. Der Gehalt an cx-MPHxP (= Mono-2-propyl-6-carboxy-hexyl-phthalat) lag in allen untersuchten Proben bei < 0,15 µg/l.

In einer im Auftrag des Umweltbundesamtes durchgeführten Studie wurden 300 24-Stunden-Urinproben der Umweltprobenbank aus den Jahren 1999, 2003, 2006, 2009 und 2012 untersucht [14]. Die Proben kamen hauptsächlich

von 20- bis 30-jährigen Studenten der Universität Münster. Insgesamt wurden 60 Proben pro Jahr analysiert, wovon 30 von männlichen und 30 von weiblichen Probanden stammten. Nur in 5 % aller untersuchten Proben konnte oxo-MPHP quantifiziert werden. Diese Proben stammen ausnahmslos aus den Jahren 2009 und 2012. Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurden nicht festgestellt. Eine zeitliche Zunahme ist nur für einen der drei sekundären Metaboliten zu beobachten. So zeigt oxo-MPHP einen deutlichen Trend bei einer Zunahme an positiv vermessenen Proben von 3,3 % in 2009 auf 21,7 % in 2012. Die gemessenen Maximalkonzentrationen im Urin betragen für oxo-MPHP 0,96 µg/l in 2009 und 0,65 µg/l in 2012. Aus den OH-MPHP Konzentrationen kann nicht auf eine zeitliche Zunahme geschlossen werden. Die gemessenen Maximalkonzentrationen im Urin betragen für OH-MPHP 0,64 µg/l in 2009 und 0,36 µg/l in 2012. In keiner Probe wurde cx-MPHxP gefunden. Basierend auf dem Nachweis des wichtigsten DPHP-Metaboliten, oxo-MPHP, welcher ein Äquivalent für die orale Dosierung darstellt (siehe Kap. 4.1.2) ergibt sich anhand des 95. Perzentils für 2012 eine tägliche DPHP-Aufnahme von 0,14 µg/kg Körpergewicht. Die höchste tägliche Aufnahme, die für ein Individuum berechnet wurde, liegt bei 0,3 µg/kg Körpergewicht im Jahr 2009. Weitere Studien müssen zeigen, ob ein Plateau bezüglich der Belastung für DPHP bereits erreicht ist oder ob eine Zunahme der Exposition aufgrund des fortschreitenden Substituierungsprozesses für DIDP noch erfolgt [14].

## 4 Allgemeines toxikologisches Profil

### 4.1 Toxikokinetik

#### 4.1.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Zu DPHP liegen keine Angaben vor.

Aus Untersuchungen an Ratten mit anderen Phthalaten wie DEHP, DINP und DIDP ist bekannt, dass nach oraler Verabreichung von Dosen im mg/kg-Bereich etwa 40–50 % resorbiert werden [2].

#### 4.1.2 Untersuchungen an Menschen

Erste orientierende Untersuchungen zum Metabolismus von DPHP und zur Ausscheidung von Metaboliten mit dem Urin wurden von Wittassek und Angerer [15] beschrieben. Demnach erfolgt die Metabolisierung ähnlich wie bei anderen Phthalaten mit vergleichbarer Länge der Alkylseitenketten in erster Linie über den Monoester, der nachfolgend weitestgehend durch  $\omega$ - und  $\omega$ -1-Oxidation zum Hydroxy-, Oxo- und Carboxy-Monoester weiteroxidiert wird. Oral zugeführtes DPHP (keine näheren Angaben) wurde von Probanden binnen 61 h zu etwa 34 % mit dem Urin ausgeschieden. Als Hauptmetaboliten traten dabei Hydroxy-Monopropylheptylphthalat (OH-MPHP) und Oxo-Monopropylheptylphthalat (oxo-MPHP) auf (ca. 17 bzw. 16 %), in erheblichem Anteil auch Monoester mit einer Carbonsäuregruppe im aliphatischen Teil (ca. 3 %) und Spuren des nicht oxidierten Monoesters (<1%).

Im Rahmen der Entwicklung einer Analysenmethode zum Nachweis spezifischer Metaboliten von DPHP im Urin erhielten 5 männliche, 18–65 Jahre alte Freiwillige einmalig oral mit dem Frühstück eine Dosis von ca. 50 mg DPHP verabreicht [16]. Es wurde im Benzolring vollständig Deuterium-markiertes d4-DPHP eingesetzt, um den Einfluss einer eventuellen Hintergrundbelastung auszuschließen. Der Urin wurde beginnend unmittelbar vor der Verabreichung des DPHP und dann kontinuierlich über einen Zeitraum von 48 h gesammelt. Die Konzentration der Metaboliten im Urin wurde nach Behandlung des Urins mit Glucuronidase zum Hydrolysieren etwaiger Metabolit-Glucuronide mithilfe von LC-MS/MS bestimmt. Innerhalb der ersten 24 h wurden im Mittel ( $\pm$  SD)  $22,9 \pm 7,3$  % der oral zugeführten Dosis des deuterierten DPHP im Urin wiedergefunden. Dabei überwog mit  $12,6 \pm 3,9$  % der Metabolit oxo-MPHP vor OH-MPHP mit  $9,9 \pm 3,5$  %. ox-MPHxP trat nur in Spuren auf ( $0,42 \pm 0,1$  %). Im weiteren Verlauf bis 48 h nach Verabreichung stieg die insgesamt über den Urin eliminierte Menge kaum noch an ( $24,7 \pm 7,6$  %), wobei sich der relative Anteil der drei Metaboliten zueinander praktisch nicht verän-

Bundesgesundheitsbl DOI 10.1007/s00103-015-2172-z  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

#### Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

### Stoffmonografie für Di-2-propylheptylphthalat (DPHP) – Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für die Summe der Metaboliten Oxo-Monopropylheptylphthalat (oxo-MPHP) und Hydroxy-Monopropylheptylphthalat (OH-MPHP) im Urin von Erwachsenen und Kindern. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

#### Zusammenfassung

1,2-Benzoldicarbonsäure-bis-(2-propylheptyl)ester (= Di-2-propylheptylphthalat, DPHP) ist ein Weichmacher, der für die Herstellung von Kunststoffen, in erster Linie Polyvinylchlorid (PVC), eingesetzt wird. Aus einer subchronischen Fütterungsstudie an Ratten ergibt sich ein NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für DPHP von 40 mg/(kg KG · d), der als Ausgangspunkt (point of departure, POD) für die Ableitung eines HBM-I-Wertes herangezogen wird. Zunächst lässt sich aus dem NOAEL unter Verwendung eines Gesamt-Assessmentfaktors von 200 eine täglich tolerierbare DPHP-Auf-

nahme von 200  $\mu$ g/kg KG abschätzen. Auf Basis von Untersuchungen zum Metabolismus beim Menschen lässt sich dann mithilfe der Konversionsfaktoren von der geschätzten täglich tolerierbaren DPHP-Aufnahme auf eine tolerable Konzentration spezifischer Metaboliten im Urin rückrechnen. Somit wird für die Summe der als robust und aussagekräftig eingeschätzten Biomarker Oxo-Monopropylheptylphthalat (oxo-MPHP) und Hydroxy-Monopropylheptylphthalat (OH-MPHP) ein HBM-I-Wert von 1 mg/L Morgenurin für Kinder und 1,5 mg/L Morgenurin für Erwachsene abgeleitet.

### Monograph on di-2-propylheptyl phthalate (DPHP) - human biomonitoring (HBM) values for the sum of metabolites oxo-mono-propylheptyl phthalate (oxo-MPHP) and hydroxy-mono-propylheptyl phthalate (OH MPHP) in adult and child urine. Opinion of the Commission "Human Biomonitoring" of the Federal Environment Agency, Germany

#### Abstract

1,2-benzenedicarboxylic acid, bis(2-propylheptyl)ester (bis(2-propylheptyl)phthalate, DPHP) is used as plasticizer for the manufacture of plastics, i.e. mainly polyvinylchloride (PVC). A subchronic feeding study with rats revealed a NOAEL (no observed adverse effect level) of 40 mg/(kg bw · d), which can be used as a point of departure (POD) for the derivation of an HBM-I value. Application of a total assessment factor of 200 leads to an estimation of 200  $\mu$ g/kg bw as a tolerable dai-

ly intake of DPHP. On the basis of the results of metabolism studies with humans it is possible to calculate from the tolerable daily intake of DPHP to the tolerable concentration of specific metabolites in urine. Thus an HBM-I value of 1 mg/L morning urine for children and 1.5 mg/L morning urine for adults was derived for the sum of the oxidized monoesters oxo-MPHP and OH-MPHP, which were identified as robust and conclusive biomarkers for DPHP.

derte. Auffällig waren die interindividuellen Unterschiede in der Gesamtelimination. Die Maximalwerte pro Zeiteinheit (6h) lagen für oxo-MPHP zwischen 500 und 1400  $\mu$ g/l und für OH-MPHP zwischen 350 und 1100  $\mu$ g/l.

Nach Angaben von Wittassek und Angerer [15] bestehen beim Menschen möglicherweise altersspezifische Unterschiede im Metabolismus von Phthalaten. Demnach scheint der oxidative Abbau bei Kindern effektiver als bei Erwachsenen. Wei-

terhin soll der metabolische Abbau von DEHP unter Oxidation der endständigen Methylgruppe, der zu 5-Carboxy-MEPP führt, bei Neugeborenen den bei Weitem überwiegenden Abbauweg darstellen. Entsprechende Untersuchungen zur Altersabhängigkeit des Metabolismus von DPHP liegen nicht vor.

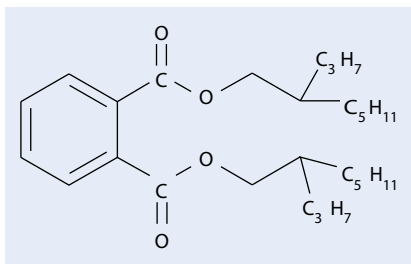


Abb. 1 ▲ Strukturformel von DPHP

## 4.2 Akute Toxizität

Für die Prüfungen wurde nicht das großtechnische Produkt DPHP, sondern eine Charge aus einem Technikumsverfahren eingesetzt.

Untersucht wurde an männlichen und weiblichen Ratten die akute orale Toxizität eines Gemisches von 91,3 % DPHP und 8,7 % 2-Propylheptyl-, 4-Methyl-2-propylhexylphthalat / Di-4-methyl-2-propylhexylphthalat. Innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit nach Verabreichen von 5000 mg/kg KG per Schlundsonde wurden weder Verhaltensauffälligkeiten noch Todesfälle beobachtet, der LD50-Wert liegt demnach bei >5000 mg/kg KG [17, 18].

Auch die akute dermale Toxizität ist sehr gering. 2000 mg/kg KG eines Gemisches derselben Zusammensetzung wie oben genannt führten nach dem Auftragen auf die rasierte Rückenhaut von männlichen und weiblichen Kaninchen innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit zu keinen Verhaltensauffälligkeiten oder Todesfällen (LD50 > 2000 mg/kg KG) [18, 19].

Die einstündige Exposition männlicher und weiblicher Ratten gegenüber einem Gemisch der oben genannten Zusammensetzung als Aerosol (20,5 g/m<sup>3</sup>, Tröpfchengröße 3–5 µm) führte bei den Tieren zu vorübergehender Unruhe, Fellsträuben und rauen Atemgeräuschen, jedoch in der 14-tägigen Nachbeobachtung weder zu anderen Auffälligkeiten noch zu Todesfällen (LC50 > 20,5 g/m<sup>3</sup>) [18, 20].

Aus diesen Daten kann auf eine sehr geringe akute Toxizität von DPHP nach oraler, dermaler oder inhalativer Exposition geschlossen werden.

## 4.3 Haut- und Augenreizung

In einer Untersuchung gemäß OECD-Richtlinie 404 [21] verursachte DPHP bei allen drei eingesetzten Kaninchen 24 h nach Entfernen der Hautabdeckung eine leichte Hautrötung, zu späteren Zeitpunkten traten keinerlei Effekte auf [22, 23]. In einer Studie an sechs Kaninchen führte das auch in akuten Toxizitätstests eingesetzte Isomergemisch (siehe Kap. 4.2) weder auf der rasierten noch der oberflächlich aufgeschürften, 24 h abgedeckten Haut zu Hautrötung oder Ödembildung.

In einer Untersuchung auf augenreizende Wirkung gemäß OECD-Richtlinie 405 [24–26] führte DPHP 24 h nach Anwendung zu einer leichten bis mäßigen Bindehautrötung und leichtem Tränenfluss; die Effekte waren bei allen drei Tieren binnen 48 h abgeklungen. Andere Wirkungen am Auge traten nicht auf. In einer weiteren Untersuchung führte das unter Kap. 4.2 genannte Gemisch 1–168 h nach Verabreichen zu keinen augenreizenden Wirkungen.

Insgesamt ist DPHP aufgrund der leichten bis mäßigen, reversiblen Reizwirkungen an Haut und Auge nicht als „reizend“ einzustufen.

## 4.4 Sensibilisierung

In einem modifizierten Buehler-Test an je fünf männlichen und weiblichen Meer-schweinchen wurde die rasierte Haut zehnmal für je 24 h mit einem Gemisch von Phthalaten der unter Kap. 4.2 genannten Zusammensetzung behandelt. 14 Tage nach der letzten Behandlung wurden die Tiere mit zwei Applikationen für je 24 h auf Sensibilisierung geprüft. Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung zeigten sich nicht [18].

## 4.5 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es liegen Ergebnisse tierexperimenteller, subchronischer Untersuchungen mit oraler Verabreichung von DPHP an Ratten vor (siehe ■ Tab. 3). Befunde an anderen Tierarten oder Daten zu Wirkungen von DPHP am Menschen liegen nicht vor.

In einer dieser gemäß OECD-Richtlinie 408 [27] durchgeführten Studien an Wistar-Ratten [28] führte die höchste Dosierung (15.000 ppm im Futter) bei beiden Geschlechtern zu einer leicht verminderten Gewichtszunahme und am Ende der Exposition zu vermindertem Körpergewicht. Festgestellt wurden bei der höchsten Dosierung in beiden Geschlechtern außerdem klinisch-chemische und hämatologische Veränderungen mit erhöhter Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP), Steigerung der cyanidunempfindlichen Palmitoyl-CoA-Oxidation (um das 8–10fache) und erhöhtem Albumingehalt im Serum sowie einem erhöhten Urinvolumen. Hämoglobinkonzentration, Hämoglobin in Erythrozyten und Chloridgehalt im Plasma waren hingegen in beiden Geschlechtern vermindert. Das absolute und das relative Lebergewicht waren infolge einer Leberzellhypertrophie erhöht. Weiterhin traten eine folliculäre Hypertrophie der Schilddrüse und nur bei den männlichen Tieren eine Zunahme basophiler Zellen im vorderen Bereich der Hypophyse auf. Bei der mittleren Dosierung (2500 ppm) traten die erhöhte Aktivität der cyanidunempfindlichen Palmitoyl-CoA-Oxidase (w) sowie die Veränderungen der Leber (w: abs. Gewicht, m: rel. Gewicht, Hypertrophie in einem Tier), Schilddrüse (w, m) und Hypophyse (m) in geringerem Maße und dann oft nur bei einem Geschlecht auf (siehe ■ Tab. 3). Effekte auf die Reproduktionsorgane wurden nicht festgestellt.

Die Wirkungen auf die Leber und die Stimulierung der cyanidunempfindlichen Palmitoyl-CoA-Oxidation werden von den Autoren der Studie auf die bekannte peroxisomenproliferierende Wirkung von Phthalaten zurückgeführt. Der verminderte Triglyceridgehalt im Blut der Männchen bei der höchsten Dosierung ist eine Folge des erhöhten Lipidstoffwechsels. Diskutiert wird, dass die beobachteten Veränderungen in Schilddrüse und Hypophyse mit den beobachteten Veränderungen des Leberstoffwechsels in Zusammenhang stehen. Dieser könnte zu einem beschleunigten Abbau der Schilddrüsenhormone T3 und T4 geführt haben, gefolgt von einer Stimulation des Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreises. Auch die Veränderungen einiger Parame-

**Tab. 3** Wirkungen von DPHP nach wiederholter Verabreichung

| Spezies, Stamm, Geschlecht und Anzahl/Dosis | Dauer     | Dosis   | NOAEL  | Effekte bei Dosis/Anmerkungen   | Zitat |
|---|-----------|---|--|---|-------|
| Ratte, Wistar, 10 m/10 w                    | 3 Monate  | 0, 500, 2500, 15.000 ppm im Futter (m: 0, 36, 181, 1187 mg/(kg KG·d); w: 0, 42, 211, 1344 mg/(kg KG·d))                         | 500 ppm<br>m: 36, w: 42 mg/(kg KG·d)<br>39 mg/(kg KG·d)<br>(gemittelt für m+w) | 500 ppm<br>m: Schilddrüse: diffuse Hypertrophie (2/10, Kontrolle: 1/10)<br>2500 ppm<br>m+w: Lebergewicht ↑, Schilddrüse: diffuse folliculäre Hypertrophie, m: Albumin ↑, Leberzellhypertrophie (1/10), Hypophyse: basophile Zellen ↑,<br>w: cyanidinsensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation ↑<br>15.000 ppm<br>m+w: KG, KG-Zunahme ↓, Urinvolumen ↑, AP ↑, cyanidinsensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation ↑, Albumin ↑, Hb ↓, MCH ↓, Cl ↓, Lebergew ↑, Leberzellhypertrophie, Schilddrüse: diffuse folliculäre Hypertrophie, m: Thrombozyten ↑, Hämatokrit ↓, TG ↓, Hypophyse: basophile Zellen ↑, w: Kreatinin ↑, Glucose ↓   | [28]  |
| Ratte, Alpk: APFSD, 12 m/12 w               | 14 Wochen | 0, 500, 5000, 12.000 ppm im Futter (0, 40, 420, 1000 mg/(kg KG·d))<br>Satellitengruppe: 0, 12.000 ppm, 4 Wochen Nachbeobachtung | 500 ppm<br>40 mg/(kg KG·d)   | 500 ppm<br>m+w: Lebergewicht ↑, Nebennierenrinde: Zona-glomerulosa-Vakuolisierung (minimal)<br>5000 ppm<br>m+w: cyanidinsensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation ↑, Cholesterol ↓, TG ↓, Nebennierenrinde: Zona-glomerulosa-Vakuolisierung (leicht), Leber: Peroxisomenproliferation, m: KG-Zunahme ↓, Futteraufnahme ↓, RBC ↓, Hb ↓, Hämatokrit ↓, Thrombozyten ↑, Hoden: Spermengeschwindigkeit ↓, in der Nachbeobachtung reversibel<br>12.000 ppm:<br>m+w: KG-Zunahme ↓, RBC ↓, Hb ↓, Hämatokrit ↓, Thrombozyten ↑, Na <sup>+</sup> ↓, K <sup>+</sup> ↑, Cholesterol ↓, TG ↓, cyanidinsensitive Palmitoyl-CoA-Oxidation ↑, Nebennierenrinde: Zona-glomerulosa-Vakuolisierung (mäßig), Peroxisomenproliferation, m: Hoden: Spermengeschwindigkeit ↓, in der Nachbeobachtung reversibel | [29]  |

m Männchen, w Weibchen, KG Körpergewicht, AP alkalische Phosphatase, Hb Hämoglobin, MCH mean corpuscular hemoglobin = mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten, TG Triglycerid, RBC red blood corpuscles = Erythrozyten

ter der Erythrozyten werden von den Autoren der Studie als behandlungsbedingt angesehen, ebenso die Veränderung einiger klinisch-chemischer Parameter, ohne dass diesen Veränderungen ein Wirkungsmechanismus zugeordnet werden könnte. In der leichten Polyurie in Verbindung mit einem erniedrigten Chlorid- und erhöhtem Kreatiningehalt im Serum sehen die Autoren Anzeichen einer leichten nephrotoxischen Wirkung von DPHP bei der höchsten eingesetzten Dosierung. Die bei der niedrigsten Dosierung gegenüber der Kontrolle höhere Zahl an Tieren mit diffuser Hypertrophie der Schilddrüse wird nicht als substanzbedingter Effekt bewertet. Die Autoren dieser Studie leiteten daher einen NOAEL von 500 ppm (39 mg/(kg KG·d)), gemittelt für Männchen und Weibchen, ab [28].

In einer zweiten, nur als Zusammenfassung vorliegenden Studie [29] mit subchronischer Exposition von Ratten führte die höchste Dosierung (12.000 ppm im Futter, 1000 mg/(kg KG·d)) zu einer ausgeprägt verminderten Gewichtszunahme. Im Vordergrund standen auch in dieser Studie die Peroxisomenproliferation und Wirkungen auf die Leber. Außerdem trat eine dosisabhängige Vakuolisierung von Zellen der *Zona glomerulosa* in der Nebennierenrinde auf, die gleichfalls mit der peroxisomenproliferierenden Wirkung von DPHP in Verbindung gebracht wird. Während die histologische Untersuchung der Hoden keine Auffälligkeiten zeigte, erbrachte das Spermogramm, dass die Geschwindigkeit der Spermien in der höchsten Dosierung signifikant und deutlich vermindert war; auch bei der mittleren Dosis war noch eine signifikante Ver-

minderung der durchschnittlichen Weggeschwindigkeit der Spermien nachweisbar. Der Effekt war innerhalb der Nachbeobachtungsphase vollständig reversibel. Andere Spermienparameter, darunter der Prozentsatz motiler Spermien, waren nicht verändert. Die Autoren der Studie halten es für denkbar, dass die beobachtete Wirkung von DPHP auf die Spermengeschwindigkeit mit dem Ernährungsstatus und der Reduktion des Körpergewichts zusammenhängen könnte. Aus den Befunden dieser Studie leiten deren Autoren einen NOAEL von 500 ppm im Futter (40 mg/(kg KG·d)) ab.

## 4.6 Gentoxizität

### 4.6.1 In vitro

DPHP zeigte in einer Mutagenitätsprüfung an Bakterien gemäß OECD-Richt-

linie 471 [30] bei *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 im Standardplattentest und im Präinkubationstest in An- und Abwesenheit eines exogenen metabolischen Aktivierungssystems keine mutagenen Wirkungen. Getestet wurden Dosen von 20–5000 µg/Platte, wobei jedoch bereits ab 500 µg/Platte Ausfällungen auftraten. Die Positivkontrollen erbrachten die erwarteten erhöhten Mutationsraten [31].

In einem Test gemäß OECD-Richtlinie 476 [32] auf Induktion von Mutationen im HPRT (Hypoxanthin-Guanin Phosphoribosyltransferase)-Assay mit Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) zeigte die Testsubstanz Palatinol 10-P in zwei Experimenten mit unterschiedlich langer Expositionsdauer in An- und Abwesenheit von einem exogenen metabolischen Aktivierungssystem keine mutagene Wirkung [33]. Bei der Testsubstanz Palatinol 10-P handelte es sich um ein Isomerengemisch (Reinheit ca. 99%). Die Testsubstanz wurde in Aceton gelöst dem Kulturmedium in Konzentrationen bis 5,2 mg/ml zugegeben. Selbst die höchste Konzentration wirkte nicht zytotoxisch, bereits ab 0,65 mg/ml traten jedoch sichtbare Ausfällungen auf. Die Positivkontrollen zeigten die erwartete Wirkung [33].

An V79-Zellen des Chinesischen Hamsters wurde gemäß OECD-Richtlinie 473 [34] ein Test auf Chromosomenaberrationen durchgeführt. Es wurden drei Experimente mit unterschiedlicher Expositions- und Kulturdauer durchgeführt. Die Testsubstanz Palatinol 10-P wurde in Aceton gelöst zugegeben, getestet wurden Konzentrationen bis zu 5,2 mg/ml, doch trat bereits ab 0,2 mg/ml erkennbar Tröpfchenbildung infolge Überschreiten der Löslichkeit auf. Nach 18 h Exposition und weiteren 18 oder 28 h Inkubation trat in Abwesenheit eines exogenen metabolischen Aktivierungssystems bei Ansätzen mit Testsubstanz an der Grenze der Löslichkeit eine leichte Zunahme der Zahl an aberranten metaphasischen Zellen auf. Der Anstieg war jedoch weder dosisabhängig noch statistisch signifikant. Die Positivkontrollen zeigten die erwartete Wirkung [35].

Weitere Daten zur Gentoxizität von DPHP *in vitro* liegen nicht vor. Der Be-

richt der BASF [18] führt außerdem Studien mit strukturverwandten Phthalatestern an, in denen durchweg keine genotoxischen oder chromosomenschädigenden Wirkungen festgestellt wurden.

### 4.6.2 In vivo

Zu DPHP liegen keine Untersuchungen vor.

DINP und DIDP zeigten in einem Mikrokernstest mit männlichen und weiblichen Mäusen nach oraler Verabreichung keine Anzeichen einer klastogenen Wirkung [36].

## 4.7 Kanzerogenität

Zu DPHP liegen keine Untersuchungen vor.

DIDP hatte *in vitro* in einem von zwei Transformationstests nach 24 h Behandlung von BALB/c-3T3-Zellen mit bis zu 20 µl/ml und nachfolgender vierwöchiger Kultur keine transformierende Wirkung. In einem zweiten Test an dem Klon BALB/c-3T3 A31 unter entsprechender Expositions- und Kulturdauer führte DIDP nur bei der höchsten getesteten Konzentration von 1 µl/ml vermehrt zu Zelltransformationen [37].

DINP führte bei chronischer oraler Verabreichung an Ratten zu einer erhöhten Inzidenz von Lebertumoren. Die Entstehung dieser Tumoren wird auf die rezeptorvermittelte peroxisomenproliferierende Wirkung der Phthalate zurückgeführt, die als nagerspezifisch angesehen wird [2]. Aus diesem Grund werden über diesen Mechanismus induzierte Lebertumoren als nicht relevant für die Risikobewertung von Phthalaten beim Menschen angesehen [38].

## 4.8 Wirkung auf die Reproduktion und die Entwicklung

Es wurden Untersuchungen an Ratten durchgeführt. Befunde an anderen Tierarten oder Erkenntnisse zu reproduktions- und entwicklungstoxischen Wirkungen von DPHP beim Menschen liegen nicht vor.

### 4.8.1 Reproduktionstoxizität

In einer 2-Generationen-Studie gemäß OECD-Richtlinie 416 [39] wurden Wir-

kungen auf die Reproduktion an Ratten untersucht [40]. Je 25 männliche und weibliche Wistar-Ratten (F0-Generation) erhielten die Testsubstanz (Palatinol 10-P) mit dem Futter in Dosen von 0, 40, 200 oder 600 mg/(kg KG·d) verabreicht. Ab dem 75. Tag nach Behandlungsbeginn wurden die Tiere innerhalb jeder Dosisgruppe verpaart, um Nachkommen (F1-Generation) zu zeugen. Je 25 Männchen und Weibchen aus der F1-Generation wurden nach dem Entwöhnen mit entsprechenden Dosierungen der Testsubstanz weiter behandelt und wie die vorherige Generation verpaart, um Nachkommen (F2-Generation) zu zeugen. Die Studie wurde mit dem Entwöhnen der F2-Generation beendet.

**Reproduktions- (und entwicklungs) toxische Wirkungen:** Die Testsubstanz hatte bis zur höchsten eingesetzten Dosierung keinen Einfluss auf die Fertilität oder den Reproduktionserfolg der Elterntiere. In keiner der Dosisgruppen wurden substanzbedingte Effekte auf die Zahl der Spermien oder Spermatiden, die Zahl an normalen oder anormalen Spermien oder die Motilität der Spermien in der F0- oder F1-Generation festgestellt.

Lebensfähigkeit, Geschlechterverhältnis sowie sexuelle Entwicklung und Reifung der Nachkommen blieben ebenfalls bis zur höchsten Dosierung unbeeinflusst. Insbesondere zeigten sich bei den männlichen Nachkommen keine Veränderungen des Anogenitalabstands und der Brustanlagen, die als Hinweis auf eine Feminisierung und damit östrogene oder antiandrogene Wirkung der Testsubstanz zu sehen wären. Der NOAEL (Fertilität, Reproduktionstoxizität) lag in dieser Studie bei 600 mg/(kg KG·d).

Die F1- und F2-Nachkommen unter der höchsten Dosierung nahmen ab dem 14. Tag der Laktation an Gewicht langsamer zu als die Tiere der Kontrollgruppe, und ihr Körpergewicht war im Vergleich zu diesen erniedrigt. Außerdem wiesen diese Tiere ein niedrigeres Milz- und Thymusgewicht auf. Der NOAEL (Entwicklungstoxizität) lag bei 200 mg/(kg KG·d).

### Systemische Wirkungen (siehe

■ Tab. 4): Die höchste Dosierung (600 mg/(kg KG·d)) führte bei den F0-Tie-

ren (Männchen und Weibchen) sowie den F1-Männchen während verschiedener Phasen zu vorübergehend verminderter Futtermittelaufnahme und verminderter Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust. Außerdem entwickelten beide Geschlechter der F0- und F1-Generation eine leichte Anämie.

Ab der mittleren Dosierung (200 mg/(kg KG·d)) wurden bei Männchen und Weibchen der F0- und der F1-Generation klinisch-chemische Veränderungen beobachtet. Diese betrafen die Leberzellen und den Knochenstoffwechsel. Histopathologisch zeigte sich eine hepatozelluläre Hypertrophie mit Eosinophilie der Hepatozyten, die auf eine Peroxisomenproliferation hinweist. Veränderungen des Organengewichts von Leber und Niere und morphologische Veränderungen in Niere, Schilddrüse und Hypophyse werden von den Autoren der Studie als sekundäre Folgen der peroxisomenproliferierenden Wirkung betrachtet.

Die minimalen Veränderungen bei 40 mg/(kg KG·d) wurden von den Autoren der Studie nicht als substanzbedingt bewertet und die niedrigste Dosierung somit als NOAEL für systemisch-toxische Wirkungen betrachtet.

#### 4.8.2 Entwicklungstoxizität

Es liegen zwei gemäß OECD-Richtlinie 414 [41] durchgeführte Untersuchungen an Ratten vor. In einer der beiden Studien zeigten sich bei maternal toxischen Dosen entwicklungstoxische Wirkungen, in einer zweiten, älteren Studie mit kürzerer Verabreichungsdauer wurden weder maternal- noch entwicklungstoxische Wirkungen festgestellt.

In der neueren Studie [42] erhielten trächtige Wistar-Ratten die Testsubstanz Palatinol 10-P in Dosen von 0, 40, 200 oder 1000 mg/(kg KG·d) in jeweils 5 ml Olivenöl per Schlundsonde vom 6. bis zum 19. Tag nach der Verpaarung. Somit umfasste die Exposition auch das für die Erkennung antiandrogener Effekte wichtige Zeitfenster (Tag 16–18) der späten Trächtigkeitsphase [43]. Die Schnittentbindung erfolgte am 20. Tag. Bei der niedrigsten und der mittleren Dosierung wurden keine substanzbedingten Wirkungen festgestellt. Bei der höchsten Dosierung traten maternaltoxische Wirkungen

auf, die sich in urinverschmutztem Fell sowie im Vergleich zur Kontrolle in vermindertem Futterverbrauch (–11%), verminderter Gewichtszunahme (–30%) und geringerem Endkörpergewicht (–6%) manifestierten. Das mittlere Uterusgewicht war gegenüber der Kontrolle vermindert (–19%), wobei drei Tiere keine Würfe, sondern nur sehr frühe Resorptionen hatten. Der gegenüber der Kontrolle erhöhte frühe Postimplantationsverlust (23,1% im Vergleich zu 6,2% in der Kontrollgruppe) ist im Wesentlichen durch diese drei Tiere verursacht. Bei den Föten traten leicht, aber signifikant vermehrt Variationen der Weichteile (Nierenbecken- und Ureterdilatation) und des Skeletts (nicht verknöchertes Brustbein, überzählige Rippen) auf. In dieser Studie lag der NOAEL für maternal- und entwicklungstoxische Effekte bei 200 mg/(kg KG·d).

In einer früheren Studie [44] wurden trächtige Wistar-Ratten vom 6. bis zum 15. Tag nach der Verpaarung mit 0, 40, 200 oder 1000 mg DPHP/(kg KG·d) in Olivenöl behandelt und am 20. Tag schnittentbunden. In keiner der drei mit DPHP-behandelten Gruppen konnten substanzbedingte maternal- oder entwicklungstoxische einschließlich teratogener Wirkungen festgestellt werden. In der mittleren und (signifikant) der höchsten Dosierung traten als Skelettvariationen zusätzliche Rippen auf. Da die Inzidenz auch bei der höchsten Dosis noch im Bereich historischer Kontrollen lag, wurde dieser Befund von den Autoren der Studie jedoch nicht als substanzbedingt eingestuft.

Die Beeinträchtigung der fetalen Testosteronproduktion und der Expression von Genen der Steroidogenese durch Phthalate wurde im fetalen Phthalat-Screeningtest (FPS) untersucht [45]. Dazu wurde 3–6 trächtigen Sprague-Dawley-Ratten vom 14. bis zum 18. Tag der Trächtigkeit – und damit im kritischen Zeitfenster für die sexuelle Differenzierung der männlichen Tiere – das betreffende Phthalat einmal am Tag oral verabreicht (Schlundsonde, in Maiskeimöl, Dosen im Bereich von 100–1500 mg/(kg KG·d)). Am 18. Trächtigkeitstag wurden die Feten entnommen und deren Hoden zur Ex-vivo-Bestimmung der testikulären Testosteronproduktion sowie zur Bestimmung testikulärer Genexpressionsmuster

via RT-PCR-Array verwendet. Mit Ausnahme von DIDP verminderten alle von Hannas et al. [46] untersuchten Phthalate (DIBP, DPeP, DHP, DHeP, DINP) die fetale testikuläre Testosteronbildung.

Insgesamt wurden bisher ca. 20 Phthalat-säureester im FPS geprüft, wobei diejenigen, die eine fertilitätsbeeinflussende Wirkung *in vivo* zeigen, im FPS durch folgendes Muster aufgefallen sind: Reduktion der fetalen Testosteronsynthese, verminderte Expression von *cyp11b1*, *StAR*, *cyp17a1*, *SCARB*, *cyp11a1*, *HSD-3β* und *Insl3*. In der Untersuchung von Hannas et al. [46] zeigte von den fünf Phthalaten, die die Testosteronsynthese hemmten, DINP die geringste Potenz. DPHP führte bei einer Dosierung von 750 mg/(kg KG·d) [47] weder zu einer Hemmung der testikulären Testosteronproduktion noch zu Veränderungen im Genexpressionsmuster, die typisch für eine positive Bewertung im FPS sind.

## 5 Bewertungen

Die für DPHP vorliegenden toxikologischen Befunde wurden bisher nicht zur Ableitung von TDI-Werten herangezogen.

Der Hersteller BASF hat DPHP bei der ECHA als Lead Registrant für das Registrierungskonsortium registriert [48]. Der zusammenfassende Bericht der toxikologischen Daten zu diesem Stoff kann über die Webseite der ECHA eingesehen werden. (Ausgenommen der Studien aus 2009 und 2010, ist er nahezu deckungsgleich mit dem veröffentlichten IUCLID-5-Datensatz [18]). Der dort angegebene DNEL-Wert (long-term systemic, oral, general public) liegt bei 4,9 mg/(kg KG·d). Weitere Langzeit-DNEL werden für dermale und inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung und am Arbeitsplatz angegeben. Die Begründungen der DNEL-Werte werden von der ECHA nicht veröffentlicht.

Das BfR [2] sieht die Effekte auf die Schilddrüse und die Hypophyse in subchronischen Studien mit Verfütterung von DPHP an Ratten als kritische Effekte an, und zieht den NOAEL von 39, gerundet 40 mg/(kg KG·d) zur Bewertung von DPHP heran. Aus diesem NOAEL wird mit einem Gesamtsicherheitsfaktor von

**Tab. 4** Systemische Wirkungen von DPHP in der 2-Generationen-Studie an Ratten [40]

| Dosis [mg/ (kg KG · d)] | F0-Tiere   |  | F1-Tiere  |   |
|-------------------------|--|--|---|---|
|                         | Weibchen   | Männchen   | Weibchen  | Männchen  |
| 600                     | Gestation: Futterraufnahme, KG und KG-Zunahme ↓<br>Laktation: Futterraufnahme, KG ↓<br>AP, Harnstoff, Bilirubin, Albumin ↑<br>RBC, Hb, HK ↓<br>TP, Globulin, TG, Cholesterol ↓<br>Lebergewicht (abs. und rel.) ↑<br>hepatozelluläre Hypertrophie, Eosinophilie | KG und KG-Zunahme ↓<br>AP, Harnstoff ↑<br>RBC, Hb, HK ↓<br>TP, Globulin, Ca <sup>2+</sup> , Cholesterol ↓<br>ALAT, ASAT ↑<br>Leber, Nieren-, Nebenhodengewicht (abs. und rel.) ↑<br>hepatozelluläre Hypertrophie, Eosinophilie | AP, Albumin ↑<br>RBC, Hb, HK ↓<br>TP, Globulin, TG, Ca <sup>2+</sup> , Cholesterol ↓<br>Bilirubin ↑<br>Leber-, Schilddrüsen-gewicht (abs. und rel.), Nierengewicht (rel.) ↑<br>hepatozelluläre Hypertrophie, Eosinophilie<br>Schilddrüse: follikuläre Hypertrophie/Hyperplasie, verändertes Kolloid | KG und KG-Zunahme ↓<br>AP, Albumin, Phosphat, Harnstoff, Prothrombinzeit ↑<br>RBC, Hb, HK ↓<br>TP, Globulin, TG, Ca <sup>2+</sup> , Cholesterol, Glucose ↓<br>Leber-, Schilddrüsen-, Nierengewicht (abs. und rel.) ↑<br>Nebenhodengewicht (rel.) ↑<br>hepatozelluläre Hypertrophie, Eosinophilie<br>Schilddrüse: follikuläre Hypertrophie/ Hyperplasie, verändertes Kolloid, basophile Zellen der Hypophyse ↑ |
| 200                     | Globulin, TG, Cholesterol ↓<br>Albumin ↑<br>Lebergewicht (abs. und rel.) ↑<br>hepatozelluläre Hypertrophie, Eosinophilie   | AP, Phosphat, ALAT ↑<br>TP, Ca <sup>2+</sup> , TG, Globulin, Cholesterol ↓<br>Leber-, Nierengewicht (abs. und rel.) ↑<br>Nebenhodengewicht (rel.) ↑<br>hepatozelluläre Hypertrophie, Eosinophilie                              | Globulin, TG, Cholesterol ↓<br>Albumin, Bilirubin ↑<br>TP, Ca <sup>2+</sup> ↓<br>Lebergewicht (abs. und rel.) ↑<br>Schilddrüse: follikuläre Hypertrophie/ Hyperplasie, verändertes Kolloid  | Globulin, TG, Cholesterol ↓<br>Albumin, AP ↑<br>Leber-, Nierengewicht (abs. und rel.) ↑<br>hepatozelluläre Hypertrophie, Eosinophilie, Schilddrüse: follikuläre Hypertrophie/ Hyperplasie, verändertes Kolloid, Proximale Nierentubuluszellen: minimale Eosinophilie  |
| 40                      | Hirn-, Nierengewicht (rel.) ↑  | Lebergewicht (rel.) ↑<br>Samenblasengewicht (abs.) ↓   | Schilddrüse: follikuläre Hypertrophie/Hyperplasie (3/Kontrolle: 2), verändertes Kolloid (5/Kontrolle: 4)  | Globulin, TG ↓<br>Schilddrüse: follikuläre Hypertrophie/Hyperplasie (3/Kontrolle: 2), verändertes Kolloid (11/ Kontrolle: 9)  |

KG Körpergewicht, AP alkalische Phosphatase, RBC red blood corpuscles=Erythrozyten, Hb Hämoglobin, Hk Hämatokrit, TP total protein = Gesamtprotein, TG Triglycerid, ALAT Alaninaminotransferase; ASAT Aspartataminotransferase

100 eine gesundheitlich unbedenkliche Gesamtexposition von 0,4 mg/(kg KG · d) abgeleitet.

Die Effekte auf Schilddrüse und Hypophyse, die vom BfR zur Bewertung herangezogen werden, werden von der BASF als möglicherweise mit der Peroxisomenproliferation in Zusammenhang stehend betrachtet, sodass die Relevanz im Hinblick auf die Risikobewertung von DPHP beim Menschen unklar wäre. Andere Effekte treten erst bei höheren Dosierungen auf: Eine Studie zur Reproduktionstoxizität von DPHP bei Ratten ergibt einen NOAEL von 200 mg/(kg KG · d) für die Entwicklungstoxizität.

Wie das BfR [2] hat sich auch das National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme (NICNAS) [49] in seiner Bewertung von DPHP auf eine subchronische Studie der BASF an Ratten gestützt und den NOAEL von 39 mg/(kg KG · d) als Ausgangspunkt für eine MOE-Betrachtung herangezogen. Ein TDI oder -analoger Wert wurde nicht abgeleitet. Die Frage nach der Adversität der Effekte wurde nicht diskutiert.

Bath et al. [50] nutzten als POD für die Ableitung einer Referenz-Dosis (RfD) die human-äquivalente BMDL<sub>10</sub> von 10 mg/(kg KG · d) für die follikuläre Hypertrophie und Hyperplasie der Schilddrüse, die bei der adulten F1 aus der 2-Generationen-Studie mit DPHP beobachtet wurde. Unter Anwendung eines Assessmentfaktors von 10 für die Intraspeziesvariabilität, von 3 für die Studienlängen-anpassung (subchronisch → chronisch) sowie eines weiteren Assessmentfaktors von 3 aufgrund unvollständiger Datenbasis wurde eine RfD von 0,1 mg/ (kg KG · d) abgeleitet. Auf die Anwendung eines weiteren Assessmentfaktors für die toxikodynamische Komponente der Interspeziesvariabilität wurde wegen der im Vergleich zum Menschen größeren Empfindlichkeit von Nagern gegenüber Schilddrüsen-effekten verzichtet. Die mit dem Benchmark-Dose-Verfahren bestimmte RfD liegt somit im Vergleich zu der durch das BfR vom NOAEL abgeleiteten täglich tolerierbaren Dosis von 0,4 mg/(kg KG · d) um den Faktor 4 niedriger.

## 6 Ableitung von HBM-Werten

Die HBM-Kommission hat in ihrem Grundsatzpapier [51] mögliche Ableitungswege für HBM-Werte skizziert und die Voraussetzungen zur Ableitung von HBM-Werten aus tierexperimentellen Studien formuliert.

### 6.1 Voraussetzung 1: Vorliegen eines anerkannten TDI/ADI – Wertes oder einer geeigneten Schlüsselstudie zur Toxizität

Als Schlüsselstudie zur Ableitung eines HBM-I-Wertes wird von der HBM-Kommission die subchronische Fütterungsstudie an Ratten mit einem NOAEL von 39, gerundet 40 mg/(kg KG · d) angesehen. Als bewertungsrelevant werden dabei die Wirkungen auf die Schilddrüse und die Hypophyse betrachtet. Unter Berücksichtigung eines Gesamt-Assessmentfaktors von 200 (2 für die Studienlängen-anpassung subchronisch → chronisch, 10 für die Interspeziesvariabilität, 10 für die Intraspeziesvariabilität) kann somit von einer



unbedenklichen Gesamtexposition von 0,2 mg/(kg KG · d) ausgegangen werden.

## 6.2 Voraussetzung 2: Kinetische Basisdaten

Zu Metabolismus und Ausscheidung beim Menschen liegen für DPHP erste Daten vor. So wurden von 50 mg einer Einzeldosis DPHP, die an 5 männliche Probanden verabreicht wurde, binnen 48 h im Mittel 24,7 % der verabreichten Dosis in Form von Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Als Hauptmetaboliten wurden oxo-MPHP (13,5 %) und OH-MPHP (10,7 %) gefunden, in weit geringerem Anteil (0,48 %) außerdem Cx-MPHxP [16]. Der Konversionsfaktor fue (48h) für oxo- und OH-MPHP beträgt somit 0,24. Die Ausscheidung der Metaboliten bei weiblichen Probanden wurde nicht untersucht, auch altersspezifische Unterschiede oder die etwaige Abhängigkeit des Metabolismus von der Belastungshöhe waren nicht Gegenstand der Untersuchung.

## 6.3 Voraussetzung 3: Analytik

Zur Analyse von DPHP-Metaboliten im Urin des Menschen liegt eine neu entwickelte, spezifische und detailliert beschriebene Methode vor [4]. Nach enzymatischer Hydrolyse mithilfe von Glucuronidase werden die drei stoffspezifischen Hauptmetaboliten OH-MPHP, oxo-MPHP sowie – in geringerer Menge als die ersten beiden genannten – cx-MPHxP aus dem Urin extrahiert, derivatisiert und nach gaschromatischer Trennung mit HRMS-Detektion quantifiziert. Die Nachweisgrenze für die Metaboliten liegt zwischen 0,05 und 0,1 µg/l, die Bestimmungsgrenze entsprechend zwischen 0,15 und 0,3 µg/l.

## 6.4 Ableitung eines HBM-I-Wertes für die Summe der Metaboliten oxo-MPHP und OH-MPHP

Die Molmasse des DPHP beträgt 446,7 g/mol, die der beiden Metaboliten oxo-MPHP (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>) und OH-MPHP (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) 320,4 bzw. 322,4 g/mol. Vereinfacht kann für die Metaboliten von einem Mittelwert von 321,4 g/mol ausgegangen

werden. Das Verhältnis der Molmassen Metaboliten/DPHP beträgt somit 0,72.

Somit ergibt sich:

Tolerable Summe der Metaboliten oxo-MPHP + OH-MPHP im Körper:

TDI-Ersatzwert

× (Molmasse Metaboliten / Molmasse DPHP)

× fue (48h, oxo- und OH-MPHP)

= 200 × 0,72 × 0,24 µg / (kg KG · d)

= 34,56 µg / (kg KG · d)

Wird die berechnete Ausscheidung vereinfachend auf eine körperrgewichtproportionale Urinmenge von 0,03 l/(kg KG · d) bei Kindern bzw. 0,02 l/(kg KG · d) bei Erwachsenen bezogen, so ergeben sich als HBM-I-Werte für die Summe der beiden Metaboliten oxo-MPHP + OH-MPHP:

HBM-I-Wert, Morgenurin, Kinder: 1152 µg/l (gerundet: 1 mg/l)

HBM-I-Wert, Morgenurin, Erwachsene: 1728 µg/l (gerundet: 1,5 mg/l).

Die bisher gemessenen Konzentrationen an oxo-MPHP und OH-MPHP in Urinproben der Umweltprobenbank (siehe Kap. 3) liegen damit deutlich unter dem HBM-I-Wert. Weitere Studien müssen zeigen, ob ein Plateau bezüglich der Belastung durch DPHP bereits erreicht ist oder ob eine Zunahme der Exposition aufgrund des fortschreitenden Substitutionsprozesses für andere Phthalate noch erfolgt.

**Danksagung.** Die HBM-Kommission dankt Dr. Oliver Licht, Dr. Inge Mangelsdorf (Hannover) und Dr. Jens-Uwe Voss (Müllheim) für die Erstellung des Textentwurfes, Dr. Rainer Otter (Ludwigshafen), Petra Apel (Berlin), Dr. Holger M. Koch (Bochum) und Prof. Dr. Jürgen Angerer (Bochum) für die ergänzenden Beiträge sowie Angela Lehmann (Berlin) für die Unterstützung bei der redaktionellen Bearbeitung.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenskonflikte.** Die HBM-Kommission des Umweltbundesamtes gibt an, dass keine Interessenskonflikte der Autoren angezeigt wurden.

## Literatur

1. David R, Goldberg S, Harmon P (2009) BASF meeting with CPSC (PowerPoint Presentation), June 22, 2009.
2. BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2011) DPHP in Spielzeug nachgewiesen: BfR bewertet Risiko des Weichmachers. Stellungnahme Nr. 004/2012, 28.06.2011. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/dphp-in-spielzeug-nachgewiesen-bfr-bewertet-risiko-des-weichmachers.pdf>

3. EU (2003) European Union risk assessment report Vol. 36. 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-,isodecyl phthalate (DIDP). CAS Nos: 68515-49-1 and 26761-40-0. European Commission Joint Research Centre, EUR 20785 EN. <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/5459/1/EUR%2020785%20EN.pdf>
4. Gries W, Ellrich D, Küpper K, Ladermann B, Leng G (2012) Analytical method for the sensitive determination of major di-(2-propylheptyl)-phthalate metabolites in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 908:128–136.
5. BASF (1995) Physikalisch-chemische Stoffwerte von Dipropylheptylphthalat. GLP-Auftrag-Nr. 94L00318. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen
6. EU Verordnung (EU) (2011) Nr. 10/2011 DER KOMMISSION vom 14. Januar 2011 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. *Amtsblatt der Europäischen Union* L 12/1-89. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1400498090801&uri=CELEX:32011R0010>
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (1998) Bundesgesetzblatt Teil I/Nr. 1, G5702, vom 07.01.1998, Bedarfsgegenständeverordnung (BedGstV) Anlage 1 (zu § 3) Stoffe, die bei dem Herstellen oder Behandeln von bestimmten Bedarfsgegenständen nicht verwendet werden dürfen. [http://www.bgbl.de/banzxaver/bgbl/start.xav#\\_bgbl\\_%2F%2F%40atrr\\_id%3D%27bgbl198s0005.pdf%27](http://www.bgbl.de/banzxaver/bgbl/start.xav#_bgbl_%2F%2F%40atrr_id%3D%27bgbl198s0005.pdf%27)\_\_1405510071229
8. EU Verordnung (EU) (2006) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 *Amtsblatt der Europäischen Union* L 396/443 ANHANG XVII BESCHRÄNKUNGEN DER HERSTELLUNG, DES INVERKEHRBRINGENS UND DER VERWENDUNG BESTIMMTER GEFÄHRLICHER STOFFE, ZUBEREITUNGEN UND ERZEUGNISSE. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907&from=DE>
9. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2011) Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 35, vom 14.07.2011, Seite 1350, Zweite Verordnung zum Geräte- und Produktsicherheitsgesetz (Verordnung über die Sicherheit von Spielzeug – 2. GPSGV). [http://www.bgbl.de/banzxaver/bgbl/text.xav?SID=&start=%2F%2F%40node\\_id%3D%27253312%27&tf=xaver.component.Text\\_0&hlf=xaver.component.Hitlist\\_0#bgbl111s1350.pdf](http://www.bgbl.de/banzxaver/bgbl/text.xav?SID=&start=%2F%2F%40node_id%3D%27253312%27&tf=xaver.component.Text_0&hlf=xaver.component.Hitlist_0#bgbl111s1350.pdf)
10. BASF (2007) Für weiches Spielzeug und sichere Medizinversorgung: Neue BASF-Weichmacher kommen Anwendern entgegen. Fachpressekonferenz K 2007 am 3. und 4. Juli in Frankenthal. *Presse-information*, P 287/07, 5p. [http://www.plasticsportal.net/wa/plasticsEU~de\\_DE/function/conversions/publish/common/plasticsportal\\_news/docs/2007/07\\_287\\_Charts\\_d.pdf](http://www.plasticsportal.net/wa/plasticsEU~de_DE/portal/show/common/plasticsportal_news/2007/07_287)
11. Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Wittsiepe J, Wilhelm M (2012) Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs – results from the Duisburg birth cohort study, Germany. *Int J Hyg Environ Health* 215(3):373–382. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463911001568>

12. Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U (2011) Exposures to phthalates in 5–6 year old primary school starters in Germany – a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health* 214(3):188–195. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463911000253>
13. Koch HM, Calafat AM (2009) Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364(1526):2063–2078. <http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/364/1526/2063.abstract>
14. Schütze A, Gries W, Kolossa-Gehring M, Apel P, Schröter-Kermani C, Brüning T, Leng G, Koch (2014) DPHP Metabolites in Urine Samples of the German Environmental Specimen Bank from 1999 to 2012. By: 24th Annual Meeting of the International Society for Exposure Science (ISES) October 12–16, 2014 — Cincinnati, Ohio, Abstractbook 128. [http://www.ises2014.org/images/Abstract\\_Book\\_as\\_of\\_10\\_8\\_14.pdf](http://www.ises2014.org/Images/Abstract_Book_as_of_10_8_14.pdf), <http://www.ises2014.org/index.html>
15. Wittassek M, Angerer J (2008) Phthalates: metabolism and exposure. *Int J Androl* 31(2):131–138. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2605.2007.00837.x/abstract>
16. Leng G, Koch HM, Gries W, Schütze A, Langsch A, Brüning T, Otter R (2014) Urinary metabolite excretion after oral dosage of bis(2-propylheptyl) phthalate (DPHP) to five male volunteers – characterization of suitable biomarkers for human biomonitoring. *Toxicol Lett* 231:282–288
17. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (2001) OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test No. 423: Acute oral toxicity – acute toxic class method, 1–14, ISBN: 9789264071001. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788)
18. BASF (2009) Robust summary for DPHP. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, FRG. Printing date 2010-01-06. <http://www.cpsc.gov/about/cpsia/docs/robustDPHP01062010.pdf>
19. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (1987) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 402: Acute dermal toxicity, 1–7 ISBN: 9789264070585. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-402-acute-dermal-toxicity\\_9789264070585-en?sessionid=3415571f3357.x-oecd-live-02](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-402-acute-dermal-toxicity_9789264070585-en?sessionid=3415571f3357.x-oecd-live-02)
20. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (2009) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 403: Acute inhalation toxicity, 1–19, ISBN: 9789264070608. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-403-acute-inhalation-toxicity\\_9789264070608-en?sessionid=3415571f3357.x-oecd-live-02](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-403-acute-inhalation-toxicity_9789264070608-en?sessionid=3415571f3357.x-oecd-live-02)
21. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (2002) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 404: Acute dermal irritation/corrosion, 1–13, ISBN: 9789264070622. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion\\_9789264070622-en?sessionid=3415571f3357.x-oecd-live-02](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-404-acute-dermal-irritation-corrosion_9789264070622-en?sessionid=3415571f3357.x-oecd-live-02)
22. BASF (2002) Report Palatinol 10-P – Acute dermal irritation/corrosion in rabbits. Project No: 18H0183/022042, Experimental toxicology and ecology. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen
23. BASF (2003) Amendment No. 1 to the Report study title Palatinol 10-P – Acute dermal irritation/corrosion in rabbits. Project No: 18H0183/022042, Experimental toxicology and ecology. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen
24. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (2002) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 405: Acute eye irritation/corrosion, 1–14, ISBN: 2074-5788. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-405-acute-eye-irritation-corrosion\\_9789264070646-en?sessionid=3415571f3357.x-oecd-live-02](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-405-acute-eye-irritation-corrosion_9789264070646-en?sessionid=3415571f3357.x-oecd-live-02)
25. BASF (2002) Report Palatinol 10-P – Acute eye irritation in rabbits. Project No: 11H0183/022043, Experimental toxicology and ecology. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen
26. BASF (2003) Amendment No. 1 to the Report Palatinol 10-P – Acute eye irritation in rabbits. Project No: 11H0183/022043, Experimental toxicology and ecology. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen
27. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (1998) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 408: Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents, 1–10, ISBN: 9789264070707. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264070707-en>
28. BASF (1995) Subchronic oral toxicity study with dipropylheptylphthalate in Wistar rats. Administration in the diet for 3 months. Project No. 50C110/94025. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, Ludwigshafen
29. Union Carbide Corporation (1998) Support letter from Union Carbide Corp to USEPA regarding 90-day rat feeding study with bis-2-propylheptyl phthalate, dated 01/15/1998. EPA Document No. FYI-OTS-0198-1292. NTIS No. OTS0001292 In: Letter from Union Carbide Corp to USEPA Regarding: Bis-2-propylheptyl Phthalate Subchronic Feeding Study in Rats
30. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (1997) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 471: Bacterial reverse mutation test, 1–11, ISBN: 9789264071247. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test\\_9789264071247-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_9789264071247-en)
31. BASF (1995) Report on the study of dipropylheptylphthalate (ZHT test substance No.: 94/110) in the Ames test (Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test – standard plate test and preincubation test). Project No.: 40M0110/944241. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, Ludwigshafen
32. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (1997) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 476: In vitro mammalian cell gene mutation test, 1–10, ISBN: 9789264071322. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-test\\_9789264071322-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-476-in-vitro-mammalian-cell-gene-mutation-test_9789264071322-en)
33. BASF (2010) Report amendment No. 1. Revised report. Palatinol 10-P in vitro gene mutation test in CHO cells (HPRT locus assay). Project No. 50M0183/02M002. Experimental toxicology and ecology. BASF SE, Ludwigshafen
34. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (1997) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 473: In vitro mammalian chromosome aberration test, 1–10, ISBN: 9789264071261. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-473-in-vitro-mammalian-chromosome-aberration-test\\_9789264071261-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-473-in-vitro-mammalian-chromosome-aberration-test_9789264071261-en)
35. BASF (2011) Report amendment No. 1. Revised report. Palatinol 10-P in vitro chromosome aberration assay in V79 cells. Project No. 32M0183/02M001. Experimental toxicology and ecology. BASF SE, Ludwigshafen
36. McKee RH, Przygoda RT, Chirdon MA, Engelhardt G, Stanley M (2000) Di(isononyl) phthalate (DINP) and di(isodecyl) phthalate (DIDP) are not mutagenic. *J Appl Toxicol* 20(6):491–497. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1099-1263%28200011%2F06%3C491%3AID-JAT724%3E3.O.CO;2-H/abstract>
37. U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC) (2010) Toxicity review of di(isodecyl) phthalate. <http://www.cpsc.gov/>
38. European Food Safety Authority (EFSA) (2005) Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing Aids and Materials in Contact with Food (AF) on a request from the Commission related to Di-isonylphthalate (DINP) for use in food contact materials. Question No. EFSA-Q-2003-194. EFSA J 244:1–18. <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/244.pdf>
39. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (2001) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 416: Two-generation reproduction toxicity, 1–13, ISBN: 9789264070868. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-416-two-generation-reproduction-toxicity\\_9789264070868-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-416-two-generation-reproduction-toxicity_9789264070868-en)
40. BASF (2009) Report. Palatinol 10-P Two generation reproduction toxicity study in Wistar rats. Administration via the diet. Project No. 70R0183/02087. Experimental toxicology and ecology. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen
41. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD/OCDE) (2001) OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4 Test No. 414: Prenatal development toxicity study, 1–11, ISBN: 9789264070820. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study\\_9789264070820-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study_9789264070820-en)
42. BASF (2003) Report. Palatinol 10-P – Prenatal development toxicity study in Wistar rats. Oral administration (gavage). BASF Project No. 30R0183/02046. Experimental toxicology and ecology. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen
43. Carruthers CM, Foster PM (2005) Critical window of male reproductive tract development in rats following gestational exposure to di-n-butyl phthalate. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 74(3):277–285. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdrb.20050/abstract>
44. BASF (1995) Report. Study of the prenatal toxicity of dipropylheptylphthalate in wistar rats after oral administration (gavage). Screening project No. 10R0110/94013. BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology, Ludwigshafen
45. Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Howdeshell KL, Wilson VS, Gray LE Jr (2012) Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following in utero exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisooheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. *Toxicol Sci* 123(1):206–216. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/123/1/206.long>

- 
46. Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Evans N, Foster PM, Gray LE, Wilson VS (2012) Genomic biomarkers of phthalate-induced male reproductive developmental toxicity: a targeted RT-PCR array approach for defining relative potency. *Toxicol Sci* 125(2):544–557. <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/125/2/544.long>
  47. Furr J, Lambright C, Wilson VS, Foster PM, Gray LE Jr (2014) A short-term *in vivo* screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol Sci* 140(2):403–424
  48. European Chemicals Agency (ECHA) (2010) Information on chemicals: registered substances bis(2-propylheptyl)phthalate (CAS 53306-54-0) summary toxicological information.001. <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>
  49. National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme (NICNAS) (2003) 1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-propylheptyl) ester (Palatinol 10-P). Full public report. File No: STD/1054
  50. Bhat VS, Durham JL, English JC (2014) Derivation of an oral reference dose (RfD) for the plasticizer, di-(2-propylheptyl)phthalate (Palatinol® 10-P). *Regul Toxicol Pharmacol* 70:65–74. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230014001159>
  51. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2014) Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 57(1):138–147. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00103-013-1867-2>