



Elżbieta Bruchajzer
Barbara Frydrych
Jadwiga Anna Szymańska

FOSFOROWE ZWIĄZKI ORGANICZNE ZMNIEJSZAJĄCE PALNOŚĆ – TOKSYCZNOŚĆ I WPŁYW NA ZDROWIE LUDZI

ORGANOPHOSPHORUS FLAME RETARDANTS – TOXICITY AND INFLUENCE ON HUMAN HEALTH

Uniwersytet Medyczny w Łodzi / Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Wydział Farmaceutyczny, Zakład Toksykologii / Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology

STRESZCZENIE

Fosforowe związki organiczne zmniejszające palność (flame retardants – FRs) stosowane są od kilkudziesięciu lat w wielu gałęziach przemysłu, m.in. w produkcji barwników, lakierów, klejów, syntetycznych żywic, polichloru winylu, płynów hydraulicznych, tworzyw sztucznych i tekstyliów. Ostatnio ich znaczenie wzrasta, co spowodowane jest m.in. znacznym ograniczeniem stosowanych dotąd polibromowanych difenyleterów (PBDEs) – niebezpiecznych dla środowiska trwałych zanieczyszczeń organicznych. Celem pracy był przegląd dostępnych danych literaturowych dotyczących fosforowych FRs przede wszystkim pod kątem ich działania neurotoksycznego, wpływu na płodność i rozrodczość oraz działania kancerogennego. Analiza dotyczyła najczęściej stosowanych substancji, którymi są: fosforan trietyloheksylu (TEHP), fosforan tributoksyetylu (TBEP), fosforan trifenylu (TPP), fosforan tris(2-chloroetylu) (TCEP), chlorek tetra(hydroksymetylo)fosfoniowy (THPC), fosforan tributylu (TBP), fosforan trikrezolu (TCP), fosforan tris(2-chloro-1-metyloetylu) (TCPP), fosforan tri(1,3-dichloroizopropylu) (TDCP) oraz siarczan tetrakis(hydroksymetylo)fosfoniowy (THPS). Działanie neurotoksyczne wykazano w badaniach na zwierzętach po narażeniu na TBEP, THPC, TBP i TCP. U ludzi działanie neurotoksyczne zaobserwowano tylko po narażeniu na TCP. Z kolei TCEP, THPS, TBP, TCP i TDCP powodowały zaburzenia płodności i/lub w rozwoju płodów zwierząt. Niekorzystny wpływ na rozrodczość u ludzi mogą powodować TPP, TCP i TDCP. Nowotwory u zwierząt laboratoryjnych powodowały podawane w wysokich dawkach TEHP, TCEP, TBP i TDCP. Żaden z tych związków nie jest jednak klasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi. Toksyczność środowiskowa fosforowych FRs jest niewielka (z wyjątkiem TPP, TCEP i TBEP). Nie są one związkami trwałymi, w organizmach żywych podlegają przemianom metabolicznym i są z nich szybko wydalane. Mogą być więc alternatywą dla stosowanych do niedawna PBDEs. Med. Pr. 2015;66(2):235–264

Słowa kluczowe: fosforowe związki organiczne zmniejszające palność, toksyczność przewlekła, toksyczność dla ludzi

ABSTRACT

Organophosphorus flame retardants (flame retardants, FRs) have been used for several decades in many industries, including the production of dyes, varnishes, adhesives, synthetic resins, polyvinyl chloride, hydraulic fluids, plastics and textiles. Their importance in recent times has increased due to i.a., significantly reduced use of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) – persistent organic pollutants, dangerous for the environment. The aim of this study was to review the available literature data concerning phosphorous FRs primarily for neurotoxic, fertility, reproductive and carcinogenic effects. The analysis concerned the following most commonly used substances: tris(2-ethylhexyl)phosphate (TEHP), tris(2-butoxyethyl)phosphate (TBEP), triphenyl phosphate (TPP), tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP), tetrakis(hydroxymethyl)-phosphonium chloride (THPC), tributyl phosphate (TBP), tricresyl phosphate (TCP), tris(2-chloroisopropyl)phosphate (TCPP), tris(1,3-dichloroisopropyl)phosphate (TDCP) and tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium sulphate (THPS). In animal studies neurotoxic effects were found after exposure to TBEP, THPC, TBP and TCP, while in humans they were observed only after exposure to TCP. TCEP, THPS, TBP, TCP and TDCP caused disorders in fertility and/or fetal development of animals. Adverse effects on reproduction in humans may be caused by TPP, TCP, and TDCP. In laboratory animals the development of tumors was observed after high doses of TEHP, TCEP, TBP and TDCP. None of these compounds is classified as a human carcinogen. The environmental toxicity of phosphate FRs is low (except for TPP, TCEP and TBEP). They are not stable compounds, in living organisms they are metabolised and quickly excreted. Therefore, they can be used as an alternative to PBDEs. Med Pr 2015;66(2):235–264

Key words: organophosphorus flame retardants, chronic toxicity, human toxicity

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Elżbieta Bruchajzer, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Toksykologii, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: elzbieta.bruchajzer@umed.lodz.pl
Nadesłano: 10 października 2014, zatwierdzono: 22 grudnia 2014

WSTĘP

Szybki rozwój cywilizacyjny, nowe technologie, procesy produkcyjne, transport, budownictwo i stosowane w nim materiały pociągają za sobą wzrost zagrożenia pożarowego. Żeby temu zapobiec, do wielu wyrobów celowo dodaje się substancje chemiczne, które mają ograniczyć palność tych produktów. Ze związków zmniejszających palność (antypirenów, flame retardants – FRs) stosowane są obecnie 4 podstawowe grupy substancji [1]:

- związki nieorganiczne (ok. 50% światowej produkcji wszystkich substancji zmniejszających palność) – m.in. związki metali i metaloidów (np. tlenek glinu, tritlenek antymonu, związki molibdenu, cyrkonu, tytanu, cynku), związki boru (kwas borny, boraks), fosforu (czerwony fosfor, polifosfor amonu);
- halogenowe związki organiczne (ok. 25% światowej produkcji) – głównie związki bromu (np. tetrabromobisfenol A, heksabromobenzen, heksabromocykłododekan) i chloru (np. bis(heksachlorocyklopendienu)cyclooktan);
- organiczne związki fosforowe, fosforowe FRs (20% światowej produkcji) – substancje niehalogenowe, np. trietylowe lub trioktylowe fosforany, fosforan tri-fenyli (triphenyl phosphate – TPP), fosforan 2-etyloheksylu difenyli ((2-ethylhexyl)diphenylphosphate – EHDPP) oraz halogenowe (np. fosforan tris(2-chloro-1-metyloetyli) (tris(2-chloroisopropyl) phosphate –TCPP) i fosforan tris(2,3-dibromopropylu) (tris-(2,3-dibromopropyl)phosphate – TDBP);
- substancje na bazie azotu (ok. 5% produkcji światowej) – melamina i jej sole.

W 1992 r. światowa produkcja fosforowych FRs wynosiła ok. 102 000 t rocznie [1,2], a w 2001 r. – 186 000 t. Wzrostowa tendencja w stosowaniu fosforowych FRs ciągle się utrzymuje [2]. Fosforowe FRs są stosowane jako związki zmniejszające palność alternatywnie do polibromowanych eterów difenyliowych (polybrominated diphenyl ethers – PBDEs) [3].

Celem niniejszej pracy był przegląd piśmiennictwa dotyczącego przede wszystkim toksyczności i wpływu na zdrowie ludzi najczęściej stosowanych fosforowych związków zmniejszających palność. Na podstawie dostępnej literatury skupiono się na badaniach toksyczności przewlekłej u zwierząt laboratoryjnych i na narażeniu środowiskowym ludzi. Starano się ocenić działanie toksyczne fosforowych związków zmniejszających palność pod kątem działania neurotoksycznego i efektów odległych, w tym wpływu na płodność, rozrodczość i działanie nowotworowe.

METODY PRZEGLĄDU

Do przygotowania niniejszej pracy posłużyły materiały źródłowe dostępne w elektronicznych bazach danych bioinformatycznych (Pubmed, Medline) i toksykologicznych (TOXNET), opracowania opublikowane przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO) w ramach IPCS (International Programme on Chemical Safety – Międzynarodowy Program Bezpieczeństwa Chemicznego) i EHC (Environmental Health Criteria – Kryteria Zdrowotne Środowiska) oraz informacje pochodzące z amerykańskich programów badawczych NTP (National Toxicology Program – Narodowy Program Toksykologiczny).

Obszerne dane na temat toksyczności fosforowych związków organicznych zmniejszających palność ograniczono do toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej dla zwierząt laboratoryjnych, efektów odległych (w tym działania rakotwórczego oraz wpływu na płodność i rozrodczość), konsekwencji dla środowiska naturalnego i zdrowia ludzi. Dostępną wiedzę na ten temat poszerzono o dane opublikowane po 2000 r. w recenzowanych anglojęzycznych czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Właściwości fizykochemiczne organicznych związków fosforowych zmniejszających palność

Wśród wielu organicznych związków fosforu największe znaczenie dla produkcji substancji zmniejszających palność mają estry. Podstawowe z nich przedstawiono w tabelach 1. i 2. Większość z fosforowych FRs to bezbarwne lub lekko żółte ciecze, czasami oleiste, bezwonne lub o specyficznym aromatycznym zapachu (tab. 2). Temperatura wrzenia większości tych związków przekracza 200°C, a ich gęstość względna (masa właściwa) jest wyższa niż wody (ok. 1,020–2,27 g/cm³).

Substancje te mają bardzo niskie prężności par, dlatego nie należy spodziewać się ich wysokich stężeń w powietrzu. Są też słabo rozpuszczalne w wodzie. Dobrze rozpuszczają się w większości rozpuszczalników organicznych, z wyjątkiem bardzo dobrze rozpuszczalnego w wodzie siarczanu tetrakis(hydroksy-metylo)fosfoniowego (tetrakis(hydroksymetyl)phosphonium sulphate – THPS). Logarytm ich współczynnika podziału n-oktanol/woda (log K_{ow}) wynosi najczęściej 2,6–5,12 (tab. 2). Wskazuje to na ich lipofilność. W przeciwieństwie jednak do polibromowanych

Tabela 1. Najczęściej stosowane organiczne związki fosforowe zmniejszające palność
Table 1. The most commonly used organophosphorus flame retardants

| Nr CAS CAS No. | Nazwa chemiczna Chemical name | Skrót nazwy związku Abbreviated name of compound | Nazwa preparatu handlowego Name of commercial preparation | Masa cząsteczkowa Molecular weight | Wzór sumaryczny Molecular formula | Pismienictwo Reference |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 78-42-2 | ester tri(2-etyloheksylowy) kwasu fosforowego(V) / phosphoric acid, tris(2-ethylhexyl)ester* fosforan(V) tris(2-etyloheksylu) / tris(2-ethylhexyl)phosphate fosforan(V) tri-2-etylo-1-heksylu / tris(2-ethyl-1-hexyl)- phosphate fosforan trietyloheksylu / triethylhexyl phosphate fosforan(V) 1-heksylo-2-etylu / 2-ethyl-1-hexanol phosphate | TEHP | Amgard TOF Disflamoll TOF TOF TM Flexol TOF Reomol TOF Durad TOP NSC 407921 Antiblaze TOF Kronitex TOF produkcja światowa (rocznie) / world production (annually): 1 000–5 000 t | 434,7 | $C_{14}H_{31}O_4P$ [CH ₃ (CH ₂) ₃ CH(C ₂ H ₅)CH ₂ O] ₃ PO | 2, 4, 6 |
| 78-51-3 | ethanol, 2-butoxy, phosphate* fosforan(V) tris(2-butoksyetylu) / tris(2-butoxyethyl)- phosphate fosforan(V) tributoksyetylu / tri(butoxyethyl)- phosphate ester tri(2-butoksyetylowy) kwasu fosforowego / tris(2-butoxyethyl) ester phosphoric acid | TBEP | Kroniter KP-140 Phosiflex TBEP Amgard TBEP Hostaphat B310 TBEP KP 140 produkcja światowa (rocznie) / world production (annually): 5 000–6 000 t | 398,5 | $C_{18}H_{39}O_7P$ [CH ₃ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O] ₃ PO | 2, 4, 6 |
| 115-86-6 | ester trifenylowy kwasu fosforowego(V) / phosphoric acid, triphenyl ester* fosforan(V) trifenyłu / triphenyl phosphate | TPP | Phosiflex TPP Lelluflex TPP Reomol TPP Kronitex TPP Dymel Disflamoll TP Reofos TPP Altal Celluflex TPP produkcja (rocznie) / production (annually): USA – 4 500 t, Europa / Europe – 20 000– –30 000 t | 326,3 | $C_{18}H_{15}O_4P$ (C ₆ H ₅ O) ₃ PO | 2, 4, 17 |

Tabela 1. Najczęściej stosowane organiczne związki fosforowe zmniejszające palność – cd.
Table 1. The most commonly used organophosphorus flame retardants – cont.

| Nr CAS CAS No. | Nazwa chemiczna Chemical name | Skrót nazwy związku Abbreviated name of compound | Nazwa preparatu handlowego Name of commercial preparation | Masa cząsteczkowa Molecular weight | Wzór sumaryczny Molecular formula | Piśmiennictwo Reference |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 115-96-8 | fosforan(V) tris(2-chloroetylu) / tris(2-chloroethyl)-phosphate* fosforan(V) tri(2-chloroetylu) / (tri(2-chloroethyl)-phosphate ester tri-2-chloroetylowy kwasu fosforowego(V) / tri(2-chloroethyl) ester phosphoric acid | TCEP | Dislamoll TCA Antiblaze 100 Niax 3CF Genomoll P Levagard EP Angard TCEP Fyrol CEF Celluflex CEF Tolgarel TCEP Hostafian UP810 Nougard TCEP Ticlofos produkcja światowa (rocznie) / world production (annually): 500–5 000 t | 285,5 | $C_6H_{12}Cl_3O_4P$ (ClC_2H_4O) ₃ PO | 2, 4, 7 |
| 124-64-1 | chlorek tetrakis(hydroksymetylo)fosfoniowy / phosphonium tetrakis(hydroxymethyl) chloride* chlorek tetra(hydroksymetylo)fosfoniowy / tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride | THPC | Pyroset TKC Tolcide THPC Tolcide PC800 Retardol C produkcja światowa THPC i THPS (ogółem rocznie) / world production THPC and THPS (total annually): 3 000 t | 190,6 | $C_4H_{12}O_4PCl$ ($OHCH_2$) ₄ PCl | 6 |
| 126-71-6 | ester tri-2-metylopropylowy kwasu fosforowego(V) / phosphoric acid, tris(2-methylpropyl) ester* fosforan(V) triizobutylowy / triisobutyl phosphate fosforan(V) izobutylowy / isobutyl phosphate | TIBP | Antifoam TIP Daiguard 400 NSC 62222 Reomol TIBP | 266,3 | $C_{12}H_{27}O_4P$ | 2, 4 |
| 126-72-7 | fosforan(V) 2,3-dibromo-1-propanolu / 1-propanol, 2,3-dibromo-, phosphate* fosforan(V) tris(2,3-dibromopropylu) / tris(2,3-dibromopropyl)phosphate ester tri-2,3-dibromopropylowy kwasu fosforowego(V) / tri(2,3-dibromopropyl) ester phosphoric acid | TDBPP, TDBP | Anfram 3PB Bromkal P 67-6HP Flacavon R Fyrol HB 32 Phoscon PE60 Phoscon UF-S FireMaster T23 Apex 462-5 Flammex T23P | 697,6 | $C_9H_{15}Br_6O_4P$ ($CH_2BrCHBrCH_2O$) ₃ PO | 2, 4 |

| | | | | | | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 126-73-8 | ester trybutylowy kwasu fosforowego(V) / phosphoric acid, tributyl ester* fosforan(V) trybutylu / tributyl phosphate | TBP, TnBP | Phosflex 4 Celluphos 4 Albrite TBPO Antifoam T Phos-Ad 100 Skydrol LD-4 Disphamol TBP Amgard TBPO ₄ Kronitex TBP Disflamoll TB produkcja światowa (rocznie) / world production (annually): 500–5 000 t | 266,3 | C ₁₂ H ₂₇ O ₄ P (C ₄ H ₉) ₃ PO ₄ | 2, 4, 28 |
| 1241-94-7 | fosforan(V) 2-etyloheksylo-difenyli / (2-ethylhexyl) diphenylphosphate ester 2-etyloheksylo-difenyliowy kwasu fosforowego(V) / (2-ethylhexyl) diphenyl ester phosphoric acid | EHDPP | Disflamoll DPO Phosflex 362 Santicizer 141 | 362,4 | C ₃₀ H ₂₇ O ₄ P | 2 |
| 1330-78-5 (mieszanina izomerów) / mixture of isomers | eter tris(tolilu) kwasu fosforowego(V) / phosphoric acid, tritoyl ester* fosforan(V) trikrezolu / tricresyl phosphate fosforan(V) tris(tolilu) / tritoyl phosphate fosforan(V) tri(metylofenilu) / tri(methylphenyl)-phosphate | TCP (mieszanina izomerów) / (mixture of isomers) | Kronitex-TCP Pliabrac 521 Disflamoll TKP Kollflex 5050 Durad Kronitex Flexolasticizer TCP Santicizer 140 Phosflex 179 Linalol Celluflex 179C Imols 140 Fyrquel 150 Lindol | 368,4 | C ₃₁ H ₃₁ O ₄ P (CH ₃ C ₆ H ₄ O) ₃ PO | 2, 4, 36 |
| 78-30-8 | ester trikrezylowy kwasu fosforowego(V) / tricresyl ester phosphoric acid fosforan(V) tris(2-tolilu) / tris(2-tolyl) phosphate | <i>o</i> -TCP | | | | |
| 563-04-2 | <i>o</i> -TCP, fosforan tri- <i>orto</i> -krezolu / tri- <i>ortho</i> -cresyl phosphate; <i>m</i> -TCP, fosforan tri- <i>meta</i> -krezolu / tri- <i>meta</i> -cresyl phosphate; | <i>m</i> -TCP | | | | |
| 78-32-0 | <i>p</i> -TCP, fosforan tri- <i>para</i> -krezolu / tri- <i>para</i> -cresyl phosphate | <i>p</i> -TCP | produkcja (rocznie) / production (annually): w Japonii (główny producent) / in Japan (main producer) – 33 000 t produkcja w pozostałych krajach / production in other countries – 500–5 000 t | | | |

Tabela 1. Najczęściej stosowane organiczne związki fosforowe zmniejszające palność – cd.
Table 1. The most commonly used organophosphorus flame retardants – cont.

| Nr CAS CAS No. | Nazwa chemiczna Chemical name | Skrót nazwy związku Abbreviated name of compound | Nazwa preparatu handlowego Name of commercial preparation | Masa cząsteczkowa Molecular weight | Wzór sumaryczny Molecular formula | Pismienictwo Reference |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|
| 13674-84-5 | fosforan(V) tris(2-chloroizopropylu) / tris-(2-chloroisopropyl)phosphate* fosforan(V) tris(1-chloro-2-propylu) / tris-(1-chloro-2-propyl)phosphate fosforan(V) tris(2-chloro-1-metyloetylu) / tris-(2-chloro-1-methylethyl)phosphate ester tri-2-chloro-1-metyloetylowy kwasu fosforowego(V) / tris(2-chloro-1-methylethyl)ester phosphoric acid fosforan(V) tri(1,3-dichloroizopropylu) / tris-(1,3-dichloroisopropyl)phosphate* fosforan(V) 1,3-dichloro-2-propanolu / (1,3-dichloro-2-propanol)phosphate fosforan(V) tris(2-chloro-(1-chlorometylu)etyl) / tris(2-chloro-(1-chloromethyl)ethyl)phosphate ester tris[1,3-dichloro-2-propylowy] kwasu fosforowego(V) / tris[1,3-dichloro-2-propyl]ester phosphoric acid | TCPP, TMCP, TCIP | Hostafiam OP820 Amgard TMCP Levagard PP Fyrol PFC Antiblaze 80 Tolgard TMCP produkcja światowa (rocznie) / world production (annually): 40 000 Firemaster T33P Antiblaze 195 PF 38 GRP Apex Flame Proof Emulsion 197 and 212 Fyrol FR-2 Amgard 3PC-R FR 10 produkcja (rocznie) / production (annually): USA – 5 000–25 000 t reszta świata / rest of the world – 8 000 t | 327,6 | $C_9H_{18}Cl_3O_4P$ (ClC_3H_7O) ₃ PO | 2, 4, 7 |
| 13674-87-8 | fosforan(V) tris(2-chloro-1-metyloetylowy kwasu fosforowego(V) / tris(2-chloro-1-methylethyl)ester phosphoric acid fosforan(V) tri(1,3-dichloroizopropylu) / tris-(1,3-dichloroisopropyl)phosphate* fosforan(V) 1,3-dichloro-2-propanolu / (1,3-dichloro-2-propanol)phosphate fosforan(V) tris(2-chloro-(1-chlorometylu)etyl) / tris(2-chloro-(1-chloromethyl)ethyl)phosphate ester tris[1,3-dichloro-2-propylowy] kwasu fosforowego(V) / tris[1,3-dichloro-2-propyl]ester phosphoric acid | TDCP, TDCPP | Firemaster T33P Antiblaze 195 PF 38 GRP Apex Flame Proof Emulsion 197 and 212 Fyrol FR-2 Amgard 3PC-R FR 10 produkcja (rocznie) / production (annually): USA – 5 000–25 000 t reszta świata / rest of the world – 8 000 t | 430,9 | $C_9H_{15}Cl_6O_4P$ ($Cl_2C_3H_5O$) ₃ PO | 2, 4, 7 |
| 27104-30-9 | polimer mocznika z chlorkiem tetrakis(hydroksymetylo) fosfoniowym / phosphonium, tetrakis(hydroxyl-methyl) chloride, polimer with urea* kopolimer mocznik – chlorek tetrakis(hydroksymetylo) fosfoniowy / tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride-urea copolymer | THPC-urea | Proban CC Retardol AC | (300) _n | $[C_4H_{12}O_4PCH_2N_2OCl]_x$ | 6 |
| 55566-30-8 | siarczan tetrakis(hydroksymetylo)fosfoniowy / phosphonium, tetrakis(hydroxymethyl) sulphate* siarczan bis[tetrakis(hydroksymetylo)fosfoniowy] / bis[tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium] sulphate | THPS | Pyrosol TKOW Tolcide THPS PS 200 Tolcide PS 75 Retardol S produkcja światowa THPC i THPS (ogółem rocznie) / world production n THPC and THPS (total annually) – 3 000 t | 406,3 | $C_8H_{24}O_8P_2O_4S$ | 6 |

CAS – Chemiczna naukowa baza danych / Chemical Abstracts Service.

* Nazwa chemiczna według CAS / Chemical name according to CAS.

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne najczęściej stosowanych organicznych związków fosforowych zmniejszających palność
Table 2. Physical and chemical properties of the most commonly used organophosphorus flame retardants

| Związek Compound | Charakterystyka Characteristics | Temperatura Temperature [°C] | | d_4^{20} [g/cm ³] | Prężność par (temperatura) Vapor pressure (temperature) | Log K_{ow} | Rozpuszczalność Solubility | | Piśmiennictwo Reference |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| | | wrzenia boiling point | topnienia melting point | | | | w wodzie in water | w innych rozpuszczalnikach in other solvents | |
| TEHP | ciecz: bezbarwna do jasnożółtej, bez zapachu / liquid: colorless to pale yellow, odorless | 220–230 | –74 | 0,926 | 1,9 mmHg (20°C) | 4,22 | praktycznie nierozpuszczalna / practically insoluble: < 0,1 g/dm ³ (20°C) | alkohol, aceton, eter; oleje mineralne, ropa / alcohol, acetone, ether, mineral oils, petroleum | 2, 6 |
| TBEP | ciecz: jasnożółta, oleista, o słodkawym, butylowym zapachu / liquid: light yellow, oily, with a sweet, butyl odor | 215–228 | –70 | 1,020 | 0,03 mmHg (150°C) | 3,75 | 1,1–1,3 g/dm ³ (20°C) | większość rozpuszczalników organicznych, oleje mineralne / most of the organic solvents, mineral oils | 2, 6 |
| TPP | ciało stałe: bezbarwne, krystaliczne, o słabym, aromatycznym zapachu fenolu / solid: colorless, crystalline, with a faint, aromatic odor of phenol | 220–245 | 49–50 | 1,185– –1,202 | 0,15 mmHg (150°C) | 4,61– –4,76 | 0,0019 g/dm ³ (25°C) | benzen, eter, chloroform, aceton, alkohole, laktary, oleje, tetrachlorek węgla, ropa / benzene, ether, chloroform, acetone, alcohols, paints, oils, carbon tetrachloride, petroleum | 2, 17 |
| TCEP | ciecz: jasna, słomkowożółta, przezroczysta, o słabym zapachu / liquid: clear, straw yellow, transparent, with a weak odor | 351 | –55–(–60) | 1,425 | < 10 mmHg (25°C) | 1,44– –1,7 | 8 g/dm ³ (20°C) | tetrachlorek węgla, alkohole, estry, ketony, węglowodory aromatyczne (słabo rozpuszczalny w węglowodorach alifatycznych), nierozpuszczalny w benzenie / carbon tetrachloride, alcohols, esters, ketones, aromatic hydrocarbons (poorly soluble in aliphatic hydrocarbons), insoluble in benzene | 2, 7 |
| THPC | ciało stałe: krystaliczne lub ciecz: jasnosłomkowa, o ostrym zapachu / liquid: crystalline solid or straw yellow, with a pungent odor | 115 | – | 1,341 | – | – | całkowicie rozpuszczalne / fully soluble | większość rozpuszczalników organicznych / most of the organic solvents | 6 |
| TIBP | ciecz: przezroczysta, bezbarwna, lepka, o specyficznym zapachu / liquid: clear, colorless, viscous, with a specific odor | 264 | – | 0,968 | 0,0128 mmHg (25°C) | 3,6 | dobrze rozpuszczalna / highly soluble | benzen, eter, etanol / benzene, ether, ethanol | 2, 4 |

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne najczęściej stosowanych organicznych związków fosforowych zmniejszających palność – cd.
Table 2. Physical and chemical properties of the most commonly used organophosphorus flame retardants – cont.

| Związek Compound | Charakterystyka Characteristics | Temperatura Temperature [°C] | | | d_4^{20} [g/cm ³] | Prężność par (temperatura) Vapor pressure (temperature) | Log K _{ow} | Rozpuszczalność Solubility | Piśmiennictwo Reference |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | | wrzenia boiling point | topnienia melting point | | | | | | |
| TDBPP, TDBP | ciecz: jasnożółta, lepka / liquid: light yellow, viscous | - | 5,5 | 2,27 | $2,25 \times 10^{-4}$ mmHg (25°C) | 4,29 | tetrachlorek węgla, chloroform, chlorek metylenu / carbon tetrachloride, chloroform, methylene chloride | 2 | |
| TBP, TnBP | ciecz: bezbarwna do słomkowożółtej, bez zapachu / liquid: colorless to straw yellow, without odor | 155–292 | -80 | 0,973– -0,983 | $1,13 \times 10^{-3}$ mmHg (25°C) | 3,99–4,01 | większość rozpuszczalników organicznych (eter, benzen, etanol, disiarczerek węgla) / most of the organic solvents (ether, benzene, ethanol, carbon disulfide) | 2, 28 | |
| EHDPP | - | 426 | 87 | 1,088– -1,093 | - | 1,105 | - | 2, 4 | |
| TCP (mixture of isomers) | ciecz: bezbarwna, o bardzo słabym aromatycznym zapachu / liquid: colorless, with a faint aromatic odor | 241–265 | -33 | 1,160– -1,175 | 1×10^{-4} mmHg (20°C) | 5,12 | większość rozpuszczalników organicznych, oleje / most of the organic solvents, oils | 2, 36 | |
| TCPP, TMCP, TCIP | ciecz: bezbarwna, o umiarkowanie nasilonym zapachu / liquid: colorless, with a moderately intensified odor | 235–248 | -40 | 1,29 | $2,02 \times 10^{-5}$ mmHg (25°C) | 2,59 | większość rozpuszczalników organicznych / most of the organic solvents | 2, 7 | |
| TIDCP, TDCPP | ciecz: przezroczysta, lepka, o umiarkowanie nasilonym zapachu / liquid: clear, viscous, with a moderately intensified odor | 236–237 | 27 | 1,48–1,52 | 0,01 mmHg (30°C) | 3,65–3,8 | większość rozpuszczalników organicznych / most of the organic solvents | 2, 7 | |
| THPC-urea | ciecz: słomkowa, o ostrym zapachu / liquid: straw-colored, with a pungent odor | - | -21 | 1,31 | - | - | miesza się z wodą / miscible with water | 6 | |
| THPS | wosk: miękki, płynny, o zapachu przypominającym aldehyd / wax: soft, liquid, with an odor reminiscent of aldehyde | - | 54,2–81,5 | 1,53 | $2,6 \times 10^{-4}$ mmHg (20°C) | -20,39 | bardzo dobra rozpuszczalność / very good solubility | 6 | |

d_4^{20} – gęstość względna (masa właściwa) / density (specific gravity), Log K_{ow} – współczynnik podziału n-oktanol/woda / the partition coefficient n-octanol/water. Inne skróty jak w tabeli 1 / Other abbreviations as in Table 1.

difenyloeterów (PBDEs), należących do trwałych zanieczyszczeń organicznych (TZO), które były stosowane jako środki zmniejszające palność, fosforowe FRs nie gromadzą się w tkance tłuszczowej ludzi ani zwierząt, podlegają metabolizmowi i wydalaniu z organizmu.

Do TZO zalicza się substancje o wysokiej persistencji (persistent organic pollutants – POPs) – ich trwałość w wodzie jest dłuższa niż 2 miesiące, współczynnik biokumulacji (biocomcentration factor – BCF) jest wyższy niż 5000, a $\log K_{ow}$ przekracza 5. Fosforowe FRs nie spełniają tych warunków, a w środowisku wodnym ulegają biodegradacji w okresie krótszym niż 30 dni.

Zastosowanie i produkcja organicznych związków fosforowych

Organiczne związki fosforowe są stosowane przede wszystkim jako środki zmniejszające palność, wykorzystywane do produkcji farb, lakierów, klejów, syntetycznych żywic, gum, estrów celulozy i nitrocelulozy (tab. 3). Wiele z tych związków to także dobre plastyfikatory i rozpuszczalniki. Używane są powszechnie w wielu procesach produkcyjnych – jako dodatek do płynów hydraulicznych, wosków i innych substancji pokrywających (np. podłogi) – i wykorzystywane w budownictwie (np. pianki montażowe). Znaczna część fosforowych FRs jest stosowana w produkcji polichloru winylu (polyvinyl chloride – PCV), tworzyw sztucznych i tekstyliów [1,2,4–7].

Wszystkie fosforowe FRs to addytywne związki zmniejszające palność, co oznacza, że nie wiążą się one chemicznie z podłożem, a są z nim tylko wymieszane. Sprzyja to ich uwalnianiu się do środowiska [4,5].

Toksyczność organicznych związków fosforowych zmniejszających palność, ich poziom w środowisku i konsekwencje dla ludzi

Ester tri(2-etyloheksyloy) kwasu fosforowego(V)

kwasu fosforowego(V) (CAS 78-42-2)

Ester tri(2-etyloheksyloy) kwasu fosforowego(V) (tris(2-ethylhexyl)phosphate – TEHP, fosforan(V) tris(2-etyloheksyloy)) to związek, który w badaniach toksyczności ostrej lub krótkoterminowej u królików wykazywał umiarkowane działanie drażniące na skórę i błonę śluzową oka, natomiast nie stwierdzono w jego przypadku działania układowego (tab. 4) [6].

W eksperymentach 13-tygodniowych ustalono wartość najwyższej dawki niepowodującej efektów szkodliwych (no observed adverse effect level – NOAEL) na poziomie 2860 mg/kg/dzień dla szczurów i 5710 mg/kg/dzień dla myszy [6,8]. W badaniach przeprowadzonych

na kotach, kurczakach, świnkach morskich i małpach nie stwierdzono działania neurotoksycznego [6].

W doświadczeniach *in vitro* TEHP nie działał mutagenie, nie powodował uszkodzenia chromosomów w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) ani wymiany chromatyd siostrzanych (sister chromatid exchange – SCE) [6]. W badaniach *in vivo* nie obserwowano aberracji chromosomowych (po 1-razowym podaniu myszom, *intraperitoneal*) oraz nieplanowej syntezy DNA (jednorazowe podanie myszom, *per os*) [6].

U szczurów, którym przez 2 lata podawano TEHP w dawkach 1000–4000 mg/kg, stwierdzono niewielkie obniżenie przyrostu masy ciała oraz zwiększoną częstość występowania guzów chromochłonnych nadnerczy u samców [8]. U myszy zanotowano częstsze występowanie raka wątrobowo-komórkowego i rozrost komórek pęcherzykowych tarczycy u samic (po dawkach 500 i 1000 mg/kg). Wyznaczony LOAEL (lowest observed adverse effect level – najniższy poziom powodujący efekty szkodliwe) dla hiperplazji tarczycy wynosił 357 mg/kg/dzień (tab. 4). Biorąc pod uwagę niską częstotliwość występowania nowotworów wątroby tylko u jednej płci (samice) i tylko u jednego gatunku (myszy) oraz wysokie poziomy narażenia (500–1000 mg/kg/dzień), autorzy cytowanego opracowania uważają, że jest mało prawdopodobne, żeby TEHP powodował potencjalne działanie rakotwórcze u ludzi [8].

Ester tri(2-etyloheksyloy) kwasu fosforowego(V) nie występuje naturalnie w środowisku. Jego obecność w nim jest związana z działaniem człowieka. Nieliczne dane o toksyczności TEHP dla organizmów wodnych wskazują na niewielką toksyczność tego związku. Stężenie hamujące rozwój 50% organizmów (half maximal inhibitory concentration – IC_{50}) dla bakterii oraz stężenie w wodzie powodujące śmierć 50% organizmów w czasie 96 godz. narażenia (lethal concentration for 50% of organisms during 96-h exposure – LC_{50} (96-h)) dla ryb (danio pręgowany) jest wyższa niż 100 mg/l, co jest stężeniem granicznym, powyżej którego substancji nie klasyfikuje się jako stwarzającej zagrożenie dla środowiska wodnego [6,9].

Narażenie populacji ogólnej na TEHP związane jest ze spożywaną żywnością, kurzem pomieszczeń i (w mniejszym stopniu) z wodą pitną [10–12]. Pobranie z kurzem może dochodzić u dorosłych do 2100 µg/dobę, a u dzieci – do 540 µg/dobę [10]. Szacuje się, że dzienne pobranie związku z dietą może wynosić do 0,05 µg/kg mc./dzień [6]. Na przestrzeni kilku lat odnotowano spadek (ok. 8–9-krotny) pobrania TEHP z dietą (z ok. 2 µg/dzień w 1982 r. do ok. 0,25 µg/dzień w 1991 r.) [6].

Tabela 3. Wykorzystanie w przemyśle najczęściej stosowanych organicznych związków fosforowych zmniejszających palność [2,4,6,7,17,28,36]
Table 3. Industrial uses of the most commonly produced organophosphorus flame retardants [2,4,6,7,17,28,36]

| Związek Compound | Rozpusz- czalnik Solvent | Plastyfi- kator Plasticiser | Związek zmniejszający palność Flame retardant | | | | | | | Produkcja Produce | | | | | Procesy produkcyjne Manufacturing processes | | |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|--------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------|---|--|------------------------------------------------------|--|---|
| | | | farby, lakiery, kleje paints, varnishes, adhesives | syntetyczne żywice synthetic resins | syntetyczne gumy synthetic rubbers | estry celulozy i nitrocelulozy cellulose and nitrocellulose esters | woski, pokrycia podłóg waxes, floor coverings | PCV foams | PCV foams | piłny hydraulic fluids | tworzywa sztywne plastics | tekstylna textiles | | | | | |
| TEHP | × | | × | × | × | × | × | × | | × | | | | | | | |
| TBEP | | × | × | × | × | × | × | × | × | × | | | × | | | | × |
| TPP | | × | × | × | × | × | × | × | × | | | | × | | | | |
| TCEP | | × | × | × | × | × | × | × | | × | | | | | | | × |
| THPC | | | × | | | | × | | × | | | | | | | | × |
| TiBP | | × | | × | | | × | | | × | | | | | | | × |
| TDBPP, TDBP | | | × | × | × | × | × | × | × | × | | | | | | | × |
| TBP, TnBP | | × | × | × | × | × | × | × | × | × | | | | | | | × |
| EHDPP | | | | | | | × | | × | × | | | | | | | × |
| TCP (mieszanka izomerów) / (mixture of isomers) | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | | | | | | | × |
| TCPP, TMCP, TCIP | | × | × | × | × | × | × | × | × | × | | | | | | | × |
| TDCP, TDCPP | | × | × | × | × | × | × | × | × | × | | | | | | | × |
| THPC-urea | | | × | | | | × | | | | | | | | | | |
| THPS | | | × | | | | × | | | | | | | | | | × |

Skróty jak w tabeli 1 / Abbreviations as in Table 1.

Tabela 4. Efekty długotrwałego (podprzewlekłego i przewlekłego) działania toksycznego najczęściej stosowanych związków fosforowych zmniejszających palność – badania na zwierzętach doświadczalnych
Table 4. The effects of long-term exposure (subchronic and chronic) to the most commonly used organophosphorus flame retardants – animal studies

| Lp. No. | Nr CAS CAS No. | Związek Compound | LD ₅₀ i/lub LC ₅₀ LD ₅₀ and/or LC ₅₀ | Działanie drażniące/uczulające Irritant effect/sensitizing effect | Toksyeczność narządowa/układowa Organ toxicity/systemic toxicity | Efekty odległe Distant effects | | Piśmiennictwo Reference |
|------------|-------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| | | | | | | działanie genotoksyczne/rakotwórcze genotoxic/carcinogenic effect | wpływ na płodność i rozwój płodu effects on fertility and fetal development | |
| 1 | 78-42-2 | TEHP | LD ₅₀ : > 10 000 mg/kg | umiarkowane działanie drażniące / moderate irritant | przerost tarczycy u myszy / thyroid hyperplasia in mice brak działania neurotoksycznego / no neurotoxic effect | brak działania genotoksycznego w testach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> / absence of genotoxic effects <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> guzy chromochłonne nadnerczy u szczurów / adrenal pheochromocytoma in rat rak wątrobowo-komórkowy i rozrost komórek pęcherzykowych tarczycy u myszy / hepatocellular carcinoma and thyroid follicular cell proliferation in mice | brak danych / no data | 6, 8 |
| 2 | 78-51-3 | TBEP | LD ₅₀ : 3 000–4 700 mg/kg LC ₅₀ (4-h): > 6 400 mg/m ³ | umiarkowane działanie drażniące po narażeniu wielokrotnym / moderate irritation after repeated exposure | działanie neurotoksyczne (osłabienie szybkości przewodzenia nerwowego w mięśniach i ataksja) u szczurów / neurotoxic effects (weakening of nerve conduction velocity in muscle and ataxia) in rats brak neurotoksyczności u kur / no neurotoxic effect in hens | brak działania genotoksycznego <i>in vitro</i> / no genotoxic effects <i>in vitro</i> fetotoksycznego u szczurów / no fetotoxic effects in rats | | 2, 6, 13, 35 |
| 3 | 115-86-6 | TPP | LD ₅₀ : 3 500–10 800 mg/kg | brak działania drażniącego / no irritant effect | brak opóźnionego działania neurotoksycznego i immunotoksycznego / absence of delayed neurotoxicity and immunotoxicity | brak działania mutagennego w testach <i>in vitro</i> / no mutagenicity <i>in vitro</i> grupa 4A wg ACGIH (związek nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi) / group 4A according to ACGIH (compound not classified as a human carcinogen) | brak niekorzystnych efektów u szczurów / no adverse effects in rats | 2, 17 |
| 4 | 115-96-8 | TCEP | LD ₅₀ : 1 150–1 230 mg/kg LC ₅₀ (1-h): > 9 800 mg/m ³ | brak działania drażniącego / no irritant effect | zmiany w wątrobie i nerkach szczurów i myszy / changes in the liver and kidneys of rats and mice wpływ na układ nerwowy szczurów i myszy / the impact on the nervous system in rats and mice | niejednoznaczne efekty działania genotoksycznego w testach <i>in vitro</i> / inconclusive effects of genotoxic activity in <i>in vitro</i> assays nowotwory wątroby, nerek (gruczolaki, raki) i przedłożadka (brodawczaki, gruczolaki) u myszy / cancers of the liver, kidney in rats – males (reduced sperm | zaburzenia płodności u szczurów – samców (zmniejszenie ruchliwości płemników) i samicy (wzrost liczby poronień) / impairment of fertility in rats – males (reduced sperm | 7, 9, 22–25, 39 |

Tabela 4. Efekty długotrwałego (podprzewlekłego i przewlekłego) działania toksycznego najczęściej stosowanych organicznych związków fosforowych zmniejszających palność – badania na zwierzętach doświadczalnych – cd.
Table 4. The effects of long-term exposure (subchronic and chronic) to the most commonly used organophosphorus flame retardants – animal studies – cont.

| Lp. No. | Nr CAS CAS No. | Związek Compound | LD ₅₀ i/lub LC ₅₀ LD ₅₀ and/or LC ₅₀ | Działanie drażniące/uczulające Irritant effect/sensitizing effect | Toksyčność narządowa/układowa Organ toxicity/systemic toxicity | Efekty odległe Distant effects | | Pismienictwo Reference |
|------------|-------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| | | | | | | działanie genotoksyczne/rakotwórcze genotoxic/carcinogenic effect | wpływ na płodność i rozwój płodu effects on fertility and fetal development | |
| 5 | 124-64-1 | THPC | LD ₅₀ : 161–575 mg/kg | uszkodzenie skóry po narażeniu wielokrotnym / skin damage after repeated exposure | brak neurotoksyczności u kur / no neurotoxic effect in hens uszkodzenie mózgu i leukemia u szczurów / leukemia and brain damage in rats | (adenomas, carcinomas) and forestomach (papillomas, adenomas) in mice nowotwory wątroby, nerek i tarczycy u szczurów / cancers of liver, kidneys and thyroid gland in rats grupa 3 wg IARC (związek nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi) / group 3 according to IARC (compound not classified as a human carcinogen) UE: Carc. 2 (podejrzewa się, że powoduje raka) / suspected of causing cancer | motylność i samice (increase in the number of abortions) | 6, 19 |
| 6 | 55566-30-8 | THPS | LD ₅₀ : 248–333 mg/kg LC ₅₀ (4-h): 5 500 mg/m ³ | niewielkie działanie drażniące na oko, działanie uczulające / slight irritating effect on the eye, sensitization | zmiany histopatologiczne w wątrobie szczurów i myszy / histopathological changes in the liver of rats and mice | brak genotoksyczności i działania genotoksycznego w testach <i>in vitro</i> / inconclusive effects of genotoxic activity in <i>in vitro</i> assays brak działania rakotwórczego, ale niewykluczona promocja nowotworów / absence of carcinogenicity, but not excluded to promote cancer grupa 4A wg ACGIH (związek nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi) / group 4A according to ACGIH (compound not classified as a human carcinogen) | działanie teratogenne u królików (wady rozwojowe oczu, kości kończyn, szkieletu, wodogłowia) / | 6, 27 |

| | | | | | | | | |
|---|--------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 7 | 126-73-8 | TBP | LD ₅₀ : 1 400–3 200 mg/kg LC ₅₀ (6-h): 1 359 mg/m ³ | umiarkowane działanie drażniące u królików / moderate irritant effect in rabbits | zmiany w śledzionie i szpiku kostnym u myszy i szczurów / changes in spleen and bone marrow of mice and rats | dla ludzi) / group 4A according to ACGIH (compound not classified as a human carcinogen) | teratogenic effects in rabbits (malformations of the eyes, limbs, skeleton, hydrocephalus) działanie teratogenne u szczurów (wady rozwojowe żeber) / teratogenic effects in rats (malformations of the ribs) | 2, 4, 9, 28–35 |
| 8 | 1330-78-5 (mieszanina izomerów) / (mixture of isomers) | TCP | LD ₅₀ : > 4 640 mg/kg LC ₅₀ (6-h): 3 530 mg/m ³ | brak działania drażniącego i uczulającego / no irritant and sensitizing effects | opóźnione działanie neurotoksyczne (zmniejszenie napięcia mięśniowego, drżenia mięśniowe, niedowład kończyn) u szczurów, myszy, psów, kotów / delayed neurotoxic effects (muscular hypotonia, tremor, paresis) in rats, mice, dogs, cats | brak działania genotoksycznego w testach <i>in vitro</i> / no genotoxic effects <i>in vitro</i> | zmniejszenie płodności samców i samic szczurów (spadek liczby młodych, zdolnych do przeżycia, zmiany histopatologiczne w jajnikach) / reduced fertility in male and female rats (decrease in the number of young fitted for survival, histopathological changes in the ovaries) | 2, 36–43 |
| | | <i>o</i> -TCP | LD ₅₀ : 1 160 mg/kg | uszkodzenie wątroby u myszy / hepatic steatosis in mice | uszkodzenie wątroby u kur / no neurotoxic effect in hens | brak działania genotoksycznego w testach <i>in vitro</i> / no genotoxic effects <i>in vitro</i> | zaburzenia płodności u samic szczurów (zmiany w kanalikach nasiennych) / impairment of fertility in female rats (changes in the seminiferous tubules) | |
| 9 | 13674-84-5 | TCPP | LD ₅₀ : 707–4 200 mg/kg LC ₅₀ : 4 500 mg/m ³ | umiarkowane działanie drażniące u królików / moderate irritant effect in rabbits | uszkodzenie nerek u szczurów / kidney damage in rats | brak działania genotoksycznego w testach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> / no genotoxic effects <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> | brak wpływu na rozwój płodów u szczurów / no effect on the development of rat fetuses | 2, 7 |

Tabela 4. Efekty długotrwałego (podprzewlekłego i przewlekłego) działania toksycznego najczęściej stosowanych organicznych związków fosforowych zmniejszających palność – badania na zwierzętach doświadczalnych – cd.
Table 4. The effects of long-term exposure (subchronic and chronic) to the most commonly used organophosphorus flame retardants – animal studies – cont.

| Lp. No. | Nr CAS CAS No. | Związek Compound | LD ₅₀ i/lub LC ₅₀ LD ₅₀ and/or LC ₅₀ | Działanie drażniące/tuczające Irritant effect/sensitizing effect | Toksykność narządowa/tukładowa Organ toxicity/systemic toxicity | Efekty odległe Distant effects | | Pismienictwo Reference |
|------------|-------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| | | | | | | działanie genotoksyczne/rakotwórcze genotoxic/carcinogenic effect | wpływ na płodność i rozwój płodu effects on fertility and fetal development | |
| 10 | 13674-87-8 | TDCP | LD ₅₀ : 2 830 mg/kg LC ₅₀ (1-h): > 9 800 mg/m ³ | działanie drażniące na oko i skórę królików / irritating effect on the eye and skin of rabbits | uszkodzenie wątroby i nerek u szczurów i myszy / kidney and liver damage in rats and mice wzrost masy tarczycy szczurów / increase in thyroid weight in rats niejednoznaczne wyniki badań neurotoksyczności (neurotoksyczne działanie u kurczaków i jego brak u kur) / inconclusive results of the neurotoxicity (neurotoxicity in chickens and its absence in hens) działanie immunotoksyczne u myszy / immunotoxic effects in mice | niejednoznaczne efekty działania genotoksycznego w testach <i>in vitro</i> / inconclusive effects of genotoxic activity in <i>in vitro</i> assays brak działania genotoksycznego w doświadczeniach <i>in vivo</i> / no genotoxic effects in <i>in vivo</i> assays działanie rakotwórcze u szczurów (nowotwory wątroby, nerek, nadnerczy u samic, nowotwory mózgu, jąder, tarczycy, zmiany w szpiku kostnym u samic) / carcinogenicity in rats (cancers in the liver, kidneys, adrenal glands in females, tumors of the brain, testis, thyroid, bone marrow changes in males) grupa 4A wg ACGIH i grupa 3 wg IARC (związek nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla ludzi) / group 4A according to ACGIH and group 3 according to IARC (compound not classified as a human carcinogen) | brak zaburzeń płodności i rozrodczości u szczurów i królików / absence of fertility disorders and reproduction in rats and rabbits działanie fetotoksyczne (zwiększenie resorpcji płodów, zmniejszenie aktywności ruchowej, masy i długości ciała płodów, niepełne kostnienie szkieletu) u szczurów / fetotoxic effects (increased fetal resorptions, decreased motor activity, weight and body length of fetuses, incomplete skeletal ossification) in rats | 2, 7, 56, 57 |

LD₅₀ – dawka powodująca zgon 50% narażonych zwierząt / lethal dose for 50% of exposed animals.

LC₅₀ – stężenie w powietrzu powodujące zgon 50% zwierząt w czasie 1 godz. narażenia / lethal concentration in air for 50% of animals during a 1-h exposure.

ACGIH – Amerykańska Konferencja Państwowych Higienistów / American Conference of Governmental Industrial Hygienists, IARC – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem / International Agency for Research on Cancer.

Inne skróty jak w tabeli 1 / Other abbreviations as in Table 1.

Po nałożeniu TEHP na skórę ochotników zanotowano lekkie zaczerwienienie skóry [6].

Ester tri(2-butoksyetylowy) kwasu fosforowego(V) (CAS 78-51-3)

Ester tri(2-butoksyetylowy) kwasu fosforowego(V) (tris(2-butoxyethyl)phosphate – TBEP, fosforan(V) tris(2-butoksyetylu)) po wielokrotnym podaniu (na skórę) powodował umiarkowane działanie drażniące, ale nie notowano działania układowego [6]. Dane dotyczące neurotoksyczności TBEP nie są jednoznaczne. O ile efekty toksycznego działania związku obserwowano u szczurów, o tyle nie stwierdzono neurotoksyczności opóźnionej u najbardziej wrażliwego gatunku, czyli kur [6] (tab. 4).

Nie stwierdzono mutagennego działania TBEP w doświadczeniach wykonanych *in vitro* na szczepach *Salmonella typhimurium*, na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) ani limfocytach myszy [6].

W badaniach wykonanych na ciężarnych samicach szczurów nie stwierdzono działania fetotoksycznego. Zanotowano tylko zmniejszenie przyrostu masy ciała matek [6]. Niekorzystnego wpływu na reprodukcję nie stwierdzono także w innych doświadczeniach [2,13].

Ester tri(2-butoksyetylowy) kwasu fosforowego(V) (TBEP) dostaje się do środowiska tylko w wyniku działalności człowieka. Stężenia związku w pomieszczeniach zamkniętych dochodziły do 84 ng/m³ [14], a na otwartej przestrzeni do 1 ng/m³ (tab. 5) [15]. Fosforan tributoksyetylu (TBEP) znajdowany był w organizmach wodnych (tłuszcz w: śledziach < 3 ng/g, małżach < 7 ng/g, okoniach 240–100 ng/g) [16]. Zaliczono go do związków szkodliwych dla organizmów wodnych [9].

Narażenie populacji generalnej pochodzi głównie z żywności (pokarm dla niemowląt, ketchup, sok grapefruitowy, truskawki, pomidory; TBEP może być także stosowany jako plastyfikator tworzyw sztucznych do ich pakowania) i wody pitnej (zanieczyszczonej w wyniku ługowania syntetycznego kauczuku wykorzystywanego jako podkładki w instalacjach wodociągowych). Ekspozycja z tych źródeł jest bardzo niska (dziennie pobranie nie przekracza 0,02 µg/kg mc./dzień).

W ciągu kilku lat obserwowano tendencję do obniżania (ok. 4–10-krotnego, w zależności od wieku) spożycia TBEP z dietą (ze średnio 0,016 µg/kg mc./dzień w 1982 r. do 0,0022 µg/kg mc./dzień w 1991 r.) [6]. Związek ten znaleziono również w tkance tłuszczowej mieszkańców okolic jeziora Ontario – w stężeniu 4–26,8 µg/kg (USA), a nawet do 483 µg/kg

(Kanada) [6] oraz w mleku kobiet (do 63 ng/g tłuszczu) [16] (tab. 5).

W doświadczeniu wykonanym na 209 ochotnikach (którym na 4 dni na skórę naniesiono 0,2 ml TBEP na 24 godz.) tylko u 9 osób zanotowano minimalne podrażnienie skóry [6]. Nie stwierdzono działania uczulającego. Przypuszcza się jednak, że narażenie ludzi na TBEP obecny w kurzu pomieszczeń mieszkalnych (w stężeniach ok. 580 ng/g) może wywoływać astmę i katar alergiczny [3].

Ester trifenylowy kwasu fosforowego(V) (CAS 115-86-6)

Wartości średniej dawki śmiertelnej powodującej zgon 50% narażonych zwierząt (lethal dose for 50% exposed animals – LD₅₀) dla estru trifenylowego kwasu fosforowego(V) (triphenyl phosphate – TPP, fosforan(V) trifenylu) przedstawiono w tabeli 4. Związek nie działał mutagenie w testach *in vitro* [17].

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na komórkach ssaków (myszy i człowieka) stwierdzono, że TPP jest aktywatorem receptorów CAR (constitutive androstane receptor – konstytutywny receptor androstanu) i PXR (pregnane X receptor – receptor pregnanowy X) [18]. Fosforan trifenylu (TPP) wykazywał interakcje z receptorem estrogenowym (estrogen receptor – ER). Jego ksenoestrogenne działanie stwierdzono w badaniach *in vitro* na komórkach jajnika chomika chińskiego (chinese hamster ovary – CHO) i ludzkich komórkach raka gruczołu sutkowego [19].

Narażenie ciężarnych samic szczurów na TPP nie powodowało toksycznego działania u matek i płodów [17]. Dawkę 690 mg/kg/dzień przyjęto za NOAEL. Niekorzystnych efektów nie zanotowano także, kiedy TPP podawano samcom i samicom szczurów w czasie kojarzenia, ciąży i karmienia młodych [17].

Ester trifenylowy kwasu fosforowego(V) znajdowany był w powietrzu, wodzie, osadach dennych i organizmach wodnych [16,17]. Związek wykryto w tkankach ryb i skorupiaków (w stężeniu 2–180 ng/g) [16,17]. Spośród różnych fosforanów TPP wykazuje najwyższą toksyczność dla ekosystemów wodnych – ryb, krewetek i dafni [9,20]. Najbardziej wrażliwe są pstrągi tęczowe. Rozwój glonów jest całkowicie zahamowany przez TPP w stężeniach 1 mg/l i wyższych. Współczynnik biokumulacji (BCF) w rybach jest wysoki i wynosi 324–1368 [17].

Ekspozycja zawodowa ludzi na TPP drogą inhalacyjną może wystąpić głównie w przemyśle samochodowym oraz w miejscach produkcji i stosowania płynów hydraulicznych. Populacja generalna może być

Tabela 5. Efekty środowiskowe i toksyczność dla ludzi najczęściej stosowanych organicznych związków fosforowych
Table 5. Environmental effects and human toxicity of the most widely used organophosphorus compounds

| Lp. No. | Nr CAS CAS No. | Związek Compound | Efekt środowiskowy Environmental effect | | Toksyczność dla ludzi Human toxicity | | Piśmiennictwo Reference |
|------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| | | | stężenie w powietrzu concentration in the air [ng/m ³] | stężenie w tkankach concentration in tissues | objawy działania toksycznego symptoms of toxicity | | |
| 1 | 78-42-2 | TEHP | <p>0,006–1</p> <p>≤ 10</p> <p>≤ 84</p> | <p>LC₅₀ dla ryb, toksyczność dla organizmów wodnych LC₅₀ for fishes, toxicity for aquatic organisms</p> <p>dla ryb / for fishes: LC₅₀ > 100 mg/l niski / low BCF = 2,4–22</p> <p>z diety / with diet: 0,25–2 µg z kurzem / with dust: ≤ 2100 µg</p> | <p>brak danych / no data</p> <p>lekkie zaczerwienienie skóry ochotników / slight redness of the skin of volunteers UE: skin irrit. 2, eye irrit. 2</p> | 6, 9, 10, 15 | |
| 2 | 78-51-3 | TBEP | <p>≤ 1</p> | <p>dla ryb / for fishes: LC₅₀ = 16–24 mg/l niski / low BCF = 5,8 UE: działa szkodliwie na organizmy wodne / harmful to aquatic organisms (aquatic chronic 3)</p> | <p>tkanka tłuszczowa / adipose tissue: 4–26,8 ng/g mleko matki (tuszcz) / mother's milk (fat): ≤ 63 ng/g</p> | <p>minimalne podrażnienie skóry ochotników / minimal skin irritation of volunteers może przyczynić się do powstania astmy i alergicznego kataru (kurz) / may contribute to asthma and allergic rhinitis (dust)</p> | 6, 9, 14–16 |
| 3 | 115-86-6 | TPP | <p>0,5–1,4</p> <p>≤ 29,6</p> | <p>dla ryb / for fishes: LC₅₀ ≥ 0,36 mg/l wysoki / high BCF = 325–1 368 toksyczność dla ekosystemów wodnych / toxicity to aquatic ecosystems: najwyższa spośród fosforowych FRs / the highest among the phosphate FRs EU: aquatic acute 1 aquatic chronic 1</p> | <p>mleko matki (tuszcz) / mother's milk (fat): 3,2–11 ng/g</p> | <p>obniżenie aktywności AChE w erytrocytach, ale brak działania neurotoksycznego / decrease in AChE activity in erythrocytes, but no neurotoxicity alergie skórne u robotników (przy wysokich stężeniach: ok. 29 mg/m³) / skin allergies in workers (in high concentrations: approx. of 29 mg/m³) możliwość zmniejszenia liczby plemników (po narażeniu na 7 400 ng/g kurzu) / possible reduction in the number of sperm (after exposure to 7 400 ng /g of dust)</p> | 9–11, 16, 17, 20, 21 |

| | | | | | | | | | |
|---|------------|------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 4 | 115-96-8 | TCEP | ≤ 56 | ≤ 14,3 | dla ryb / for fishes: LC ₅₀ ≥ 6,3 mg/l niski / low BCF = 0,9 EU: działa toksycznie na organizmy wodne / toxic to aquatic organisms (aquatic chronic 2) | z diety / with diet: 1,96 µg z kurzem / with dust: ≤ 130 µg | mleko matki (tuszcz) / mother's milk (fat): 2,1–8,2 ng/g | brak danych, ograniczone stosowanie / no data, limited use | 7, 9, 10, 12, 15, 16, 26, 44 |
| 5 | 124-64-1 | THPC | brak danych / no data | brak danych / no data | brak danych / no data | brak danych / no data | brak danych / no data | brak danych / no data | |
| 6 | 55566-30-8 | THPS | brak danych / no data | brak danych / no data | dla ryb / for fishes: niski / low BCF = 3 | brak danych / no data | brak danych / no data | brak danych / no data | |
| 7 | 126-73-8 | TBP | ≤ 41,4 | ≤ 13,7 | dla ryb / for fishes: LC ₅₀ = 4,2–11,4 mg/l BCF = 6–35 toksyczność dla organizmów wodnych / toxicity for aquatic organisms: niska do umiarkowanej / low to moderate | z diety / with diet: 189–434 µg z kurzem / with dust: 140 µg | tkanka tłuszczowa / adipose tissue: 9 ng/g mleko matki (tuszcz) / mother's milk (fat): 11–57 ng/g | łatwo przenika przez skórę / easily penetrates the skin działanie drażniące na błony śluzowe oczu i skórę / irritating to mucous membranes of the eyes and skin EU: skin irrit. 2 niewielki wpływ ogólny (możliwe nudności, bóle głowy) / slight overall impact (possible nausea, headaches) | 9, 10, 15, 16, 28 |
| 8 | 1330-78-5 | TCP | 0,8–70 | - | dla ryb / for fishes: LC ₅₀ = 4–8 700 mg/l wysoki / high BCF = 770–2 768 dla środowiska / for the environment: produkt niebezpieczny / dangerous product | z kurzem / with dust: ≤ 78 µg | mleko matki (tuszcz) / mother's milk (fat): ≤ 3,7 ng/g | polineuropatie u robotników produkujących mieszaniny TCP z zawartością o-TCP > 0,1% / polynuropathies in workers producing mixtures of TCP with o-TCP > 0,1% wiele przypadków zatrucia ostrych / many cases of acute poisoning „aerotoxic syndrome” niekorzystny wpływ na rozrodczość / adverse effect on reproduction | 10, 16, 20, 26, 36, 44, 45, 47–52 |
| 9 | 13674-84-5 | TCPP | 22–1 080 | ≤ 3,7 | dla ryb / for fishes: LC ₅₀ = 3,6–180 mg/l niski / low BCF = 0,2–2,8 | głównie z kurzem / mainly with dust: 1,2 µg (dzieci / children) 0,3 µg (dorośli / adults) | mleko matki (tuszcz) / mother's milk (fat): 22–82 ng/g | możliwość atopowego zapalenia skóry (z kurzem) / possible atopic dermatitis (dust) | 3, 7, 15, 16, 53 |

Tabela 5. Efekty środowiskowe i toksyczność dla ludzi najczęściej stosowanych organicznych związków fosforowych – cd.
Table 5. Environmental effects and human toxicity of the most widely used organophosphorus compounds – cont.

| Lp. No. | Nr CAS CAS No. | Związek Compound | Efekt środowiskowy Environmental effect | | Toksyczność dla ludzi Human toxicity | | Piśmiennictwo Reference | |
|------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| | | | stężenie w powietrzu concentration in the air [ng/m ³] | LC ₅₀ dla ryb, toksyczność dla organizmów wodnych LC ₅₀ for fishes, toxicity for aquatic organisms | objawy działania toksycznego symptoms of toxicity | stężenie w tkankach concentration in tissues | | |
| 10 | 13674-87-8 | TDCP | <p>stężenie w powietrzu concentration in the air [ng/m³]</p> <p>pomieszczenie zamknięte enclosed space</p> <p>0,04–0,78</p> | <p>LC₅₀ = 1,1 mg/l BCF = 3–107</p> <p>toksyczność dla organizmów wodnych / toxicity for aquatic organisms:</p> <p>niska do umiarkowanej / low to moderate</p> | <p>objawy działania toksycznego symptoms of toxicity</p> | <p>stężenie w tkankach concentration in tissues</p> | <p>zmniejszenie liczby plemników (przy stężeniu kurzu: 1880 ng/g) / reduced number of sperm (at the concentration of 1880 ng/g in dust)</p> <p>zaburzenia krążenia (bradykardia, arytmia) u robotników (przy stężeniu ok. 0,5 µg/m³) / circulatory disturbances (bradycardia, arrhythmia) in workers (at the concentration of approx. 0.5 µg/m³)</p> <p>zapalenia skóry u robotników / dermatitis in workers</p> <p>łagodne nowotwory (tłuszczaki) po 15 latach narażenia na stężenia ≤ 0,4 µg/m³ / tumors (lipomas) after 15 years of exposure to concentrations ≤ 0.4 µg/m³</p> | <p>2, 7, 15, 16, 21, 26, 55, 58</p> |

BCF – współczynnik bioakumulacji / bioconcentration factor, AChE – acetylocholinoesteraza / acetylcholinesterase.
 Inne skróty jak w tabeli 1 i 5 / Other abbreviations as in Tables 1 and 5.

narażona poprzez spożywanie skażonej żywności i wody pitnej. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) szacuje, że dzienne pobranie TPP z żywnością przez niemowlęta, małe dzieci i dorosłych wynosi odpowiednio: 0,3–4,4, 1,2–1,6 i 0,5–1,6 ng/kg mc./dzień [17]. Znacznie większe ilości TPP mogą dostać się do organizmu człowieka z kurzem (do 4200 µg/dzień u dorosłych i 110 µg/dzień u dzieci) [10]. Stężenie w mleku kobiet wynosiło 3,2–11 ng/g tłuszczu [16].

Nie wykazano neurotoksycznego działania związku u robotników narażonych średnio przez 7,4 roku, choć notowano zmniejszenie aktywności AChE w erytrocytach. Przy ekstremalnym narażeniu zawodowym ludzi na TPP w postaci par, mgieł i kurzu w średnim stężeniu 3,5 mg/m³ (maksymalnie wynosiło ono nawet 29 mg/m³) zaobserwowano 11 przypadków alergii skórnej. Nie stwierdzono wtedy żadnych efektów układowych [17]. Ostatnio pojawiają się informacje o możliwości obniżenia liczby plemników (o prawie 20%), spowodowanego przez TPP występujący w kurzu w ilości 7400 ng/g [21].

Ester tri-2-chloroetylowy

kwasy fosforowe(V) (CAS 115-96-8)

W doświadczeniach 16-tygodniowych wykonanych na szczurach jako wartość NOAEL dla estru tri-2-chloroetylowego kwasu fosforowego(V) (tris(2-chloroethyl)phosphate – TCEP, fosforan tris(2-chloroetylu)) wyznaczono 22 mg/kg/dzień, a jako LOAEL – 44 mg/kg/dzień. Po LOAEL stwierdzono wzrost względnej masy wątroby i nerek, natomiast po wyższych dawkach zanotowano także zmniejszenie aktywności cholinesterazy w surowicy i zmiany w mózgu (uszkodzenie hipokampa), a nawet przypadki śmierci szczurów [7,22].

Podobne badania u myszy wykazały, że są one bardziej odporne na toksyczne działanie TCEP niż szczury [7,22]. Po 3 tygodniach od podania TCEP stwierdzono zmiany w testach behawioralnych szczurów [23]. Do najwrażliwszych gatunków wykorzystywanych w badaniach neurotoksyczności należą kury, jednak badania przeprowadzone na kurach nie potwierdziły działania neurotoksycznego TCEP (tab. 4). Nie zanotowano także neurotoksyczności opóźnionej u kur, którym TCEP podawano w bardzo wysokiej dawce (14 200 mg/kg, podzielonej na 2 dawki w odstępie 3 tygodni). Zanotowano jednak zmniejszenie (o 87%) aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w osoczu i neuropatycznej esterazy w mózgu (o 30%) [7].

Testy Ames wykone na *Salmonella typhimurium* (z aktywacją enzymów mikrosomalnych wątroby

szczura i bez aktywacji) nie wykazały mutagennego działania TCEP [7]. Inne badania wskazują na takie działanie po aktywacji mikrosomalnej [24]. Związek ten nie powodował aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Po aktywacji metabolicznej stwierdzono zwiększoną częstotliwość wymiany chromatyd siostrzanych (sister chromatid exchange – SCE) w CHO i komórkach V79 chomika chińskiego oraz dodatni wynik testu mikrojądrowego (po dootrzewnym podaniu chomikom chińskim) [7].

Stosowanie związku przez 18 miesięcy w dawce 1500 mg/kg/dzień spowodowało występowanie nowotworów nerek (gruczolaki – u 20% samców, 4% samic, raki – 64% samców, 2% samic) oraz wątroby (gruczolaki – 32% samców, 4% samic, raki – 6% samców) [7]. Wzrastała także liczba przypadków brodawczaków i gruczolaków przedłożądka u myszy.

W 2-letnich eksperymentach u szczurów TCEP nie działał toksycznie w dawce 44 mg/kg (NOAEL). Po dawce 88 mg/kg (LOAEL) zaobserwowano zmniejszoną przeżywalność zwierząt, stany zapalne w mózgu i uszkodzenia mózgu oraz leukemię. U samców częściej niż u samic występowały nowotwory nerek (gruczolaki u 48% samców i 10% samic) i tarczycy (gruczolaki u 6% samców) [22].

Dwuletnie podawanie TCEP w dawce 350 mg/kg spowodowało u myszy wystąpienie zmian w nerkach i wątrobie. Zmiany nowotworowe (gruczolaki nerek) stwierdzono u 2% zwierząt. Gruczolaki wątroby występowały znacznie częściej u samców [22]. Unia Europejska zaliczyła TCEP do związków podejrzanych o powodowanie raka (klasyfikacja unijna: Carc. 2) [9].

Ester tri-2-chloroetylowy kwasu fosforowego(V) u szczurów zmniejszał ruchliwość plemników, a u myszy powodował spadek liczby plemników i liczby żywych płodów w miocie [25].

Omawiany związek działa toksycznie na organizmy wodne (aquatic chronic 2) [9]. Stężenie w wodzie powodujące śmierć 50% organizmów w czasie 96 godz. narażenia (LC₅₀ (96-h)) dla ryb wynosi od 6,3 mg/l [26]. Półokres eliminacji wynosi 0,7 godz., a BCF (współczynnik biokumulacji) – 0,9 [7] (tab. 5).

Narażenie populacji ogólnej związane jest głównie z dietą i kurzem pomieszczeń mieszkalnych. Dzielne pobranie TCEP z dietą u dzieci i młodzieży dochodziło do, odpowiednio: 0,016 i 0,028 µg/kg mc./dzień [12]. W kurzu stężenie związku może dochodzić do 18,7 µg/g [11]. Spożycie TCEP z kurzem u dorosłych szacuje się na 130 µg/dobę, a u dzieci na 33 µg/dobę [10]. Ester tri-2-chloroetylowy kwasu fosforowego(V) znaj-

dowany był w mleku kobiet w stężeniach 2,1–8,2 ng/g tłuszczu [16].

Chlorek tetra(hydroksymetylo)fosfoniowy (CAS 124-64-1)

Po 13 tygodniach podawania chlorku tetra(hydroksymetylo)fosfoniowego (tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride – THPC) szczurom dawkę 2,7 mg/kg/dzień uznano za NOAEL, a 5,4 mg/kg/dzień – za LOAEL [27]. Narzędem krytycznym była wątroba. Zmiany histopatologiczne w niej obserwowano u 90% samców i 80% samic po dawce 7,5 mg/kg. Po dawce 15 mg/kg wystąpiła martwica hepatocytów. Objawami klinicznymi zatrucia były: spadek masy ciała, niedowład kończyn i zaburzenia koordynacji ruchowej.

W 2-letnim eksperymencie przeprowadzonym na myszach i szczurach stwierdzono, że uszkodzenie wątroby po podaniu THPC było zależne od dawki. Stwierdzono także hiperplazję komórek tarczycy u samic [27]. Nie zaobserwowano objawów neurotoksyczności. W doświadczeniach oceniających toksyczność THPC myszy okazały się gatunkiem mniej wrażliwym na ten związek niż szczury (tab. 4).

Nie wykazano działania mutagennego THPC w teście Ames na szczepach *Salmonella typhimurium* [6]. Aberacje chromosomowe w komórkach jajnika chomika chińskiego wystąpiły dopiero po aktywacji mikrosomalnej. Obserwowano także wzrost przypadków wymiany chromatyd siostrzanych w CHO (tab. 4) [6,27].

W badaniach oceniających działanie rakotwórcze nie zanotowano zmian nowotworowych, ale uznano, że THPC może być promotorem nowotworów skóry [6].

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o poziomach THPC w środowisku naturalnym. Brakuje także danych o toksycznym działaniu związku u ludzi. Ilościowa ocena ryzyka dla ludzi nie jest więc obecnie możliwa [6].

Siarczan tetrakis(hydroksymetylo)fosfoniowy (CAS 55566-30-8)

Siarczan tetrakis(hydroksymetylo)fosfoniowy (tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium sulphate – THPS) w teście maksymalizacji Magnussona i Klingmana wykonanym na świnkach morskich działał uczulająco [6] (tab. 4). Po wielokrotnym naniesieniu związku na skórę myszy zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała, martwicę powierzchniową skóry i porażenie mięśni grzbietu [6].

W 13-tygodniowym eksperymencie na myszach i szczurach (dawki: 5–60 mg/kg/dzień) dla THPS

wyznaczono wartości NOAEL i LOAEL. Dla myszy wynosiły one odpowiednio: 7,1 i 14,3 mg/kg/dzień, a dla szczurów: 3,6 i 7,1 mg/kg/dzień. Wartości LOAEL oparto na zmniejszonym przyroście masy ciała i zmianach histopatologicznych w wątrobie. Po wyższych dawkach obserwowano także uszkodzenie szpiku kostnego i śledziony [27].

W badaniach *in vitro* (*Salmonella typhimurium* i komórki limfatyczne myszy) nie zanotowano mutagennego działania THPS ani nieplanowej syntezy DNA (komórki hepatocytów szczurów) [6,27]. W badaniach *in vivo* THPS nie wywoływał aberracji chromosomowych (test mikrojądrowy, cytogenetyczne badania szpiku kostnego, test dominujących mutacji letalnych) u myszy i szczurów [6].

W badaniach wykonanych na ciężarnych królikach tylko po dawce najwyższej (60 mg/kg) obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała matek [6]. U płodów zanotowano wzrost częstości występowania wad rozwojowych oczu, wodogłowia, defekty kości kończyn/palczków, wady rozwojowe szkieletu, co świadczy o działaniu teratogennym. Płody z wadami żeber występowały także po narażeniu na 60 mg/kg THPS między 6. a 15. dniem ciąży u szczurów. Wartość NOAEL dla toksyczności matczynej wyznaczono wtedy na 18 mg/kg/dzień [6].

W dostępnej literaturze brakuje informacji na temat środowiskowych stężeń THPS oraz danych o ewentualnej toksyczności związku dla ludzi.

Ester tributylowy kwasu fosforowego(V) (CAS 126-73-8)

Wartości LD₅₀ dla estru tributylowego kwasu fosforowego(V) (tributyl phosphate – TBP, fosforan(V) tributylu) przedstawiono w tabeli 4. [28]. Po 14 dniach podawania szczurom TBP w dawce 411 mg/kg zaobserwowano wzrost względnej masy wątroby, obniżenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie masy śledziony, zmiany histopatologiczne w nerkach oraz zmiany morfologiczne w nerwie kulszowym i uszkodzenie nerwów obwodowych, co wskazuje na neurotoksyczne działania związku [4,29,30]. Nie zanotowano jednak oznak neurotoksyczności opóźnionej u kur – gatunku najbardziej wrażliwego na takie efekty [28].

Uszkodzenie komórek nabłonkowych pęcherza moczowego szczurów zanotowano po 18 tygodniach [2] i 90 dniach [28] podawania TBP (*per os*) (tab. 4). Stwierdzono także wzrost masy wątroby i aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (γ -GT) w surowicy. Dawkę 13,8 mg/kg przyjęto za NOAEL [28]. Rozrost komórek nabłonka pęcherza moczowego

samców szczurów stwierdzono również po 10 tygodniach podawania związku. Dawkę 9 mg/kg przyjęto za NOAEL [31]. W innym doświadczeniu rozrost komórek nabłonkowych pęcherza moczowego stwierdzono po dawkach 51 mg TBP/kg i większych [32].

Podawanie TBP myszom przez 13 tygodni (w dawkach do 1776 mg/kg) nie powodowało objawów toksycznych u samic. U samców natomiast zanotowano hipertrofię w hepatocytach, wzrost liczby płytek krwi i obniżenie poziomu jonów wapnia w surowicy [2].

Po 18 miesiącach narażenia myszy na TBP (w dawkach 29–585 mg/kg/dzień u samców i 24–711 mg/kg/dzień u samic) na najniższe dawki nie stwierdzono efektów toksycznych. U samców zanotowano zwiększone (zależnie od dawki) ryzyko wystąpienia gruczolaków wątroby [33]. Po 2 latach podawania TBP szczurom (w dawkach równych i wyższych od 33 mg/kg/dzień) stwierdzono rozrost komórek nabłonkowych pęcherza moczowego u samców i zmniejszenie przyrostu masy ciała u samic. Po 143 mg/kg u 60% samców i 4% samic zaobserwowano nowotwory pęcherza moczowego (brodawczaki, raki płaskonabłonkowe) [34].

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono mutagennego działania TBP w stężeniach poniżej 100 µg/płytkę [28]. Po wyższych stężeniach (500–1000 µg/płytkę) uzyskano dodatnie wyniki w teście Ames. Ester tributylowy kwasu fosforowego(V) nie powodował mutacji letalnych (u *Drosophila melanogaster*) [28] oraz aberracji chromosomowych (badania na CHO) [2].

Po 14 dniach podawania związku w dawce 411 mg/kg stwierdzono zwyrodnienie ok. 50% komórek w kanalikach nasiennych u 1/4 samców szczurów [35]. Niższa dawka (137 mg/kg) nie wpływała na płodność samców ani samic [35]. Ester tributylowy kwasu fosforowego(V) nie zaburzał płodności myszy [2,33].

Narażenie populacji generalnej na TBP związane jest z dietą i kurzem pomieszczeń zamkniętych. Według FDA codzienne pobranie związku z pożywieniem i wodą pitną u niemowląt, małych dzieci i dorosłych wynosi odpowiednio: 38,9; 27,7 i 2,7–6,2 ng/kg mc./dzień [28]. Stężenia TBP w kurzu mogą dochodzić do 1,4 µg/g [11]. Codzienne pobranie związku z kurzem u dorosłych oszacowano na 140 µg/dobę, a u dzieci na 36 µg/dobę [10]. W tkance tłuszczowej człowieka stwierdzono obecność TBP w ilości 9 ng/g (w 1 próbie na 16) [28], a w mleku kobiet – 11–57 ng/g tłuszczu [16].

Toksyczność TBP dla ludzi nie została przebadana. Z danych o narażeniu przemysłowym wiadomo, że po wysokich stężeniach związku w powietrzu (15 mg/m³) ludzie narzekali na mdłości i bóle głowy [28]. Ester

tributylowy kwasu fosforowego(V) może łatwo przenikać przez skórę, wykazuje działania drażniące na skórę i błony śluzowe oczu u ludzi [9,28] (klasyfikacja unijna: skin irrit. 2). W badaniu *in vitro* stwierdzono, że TBP miał niewielki wpływ hamujący na ludzką cholinoesterazę w osoczu [28]. Dotychczasowe dane wskazują, że prawdopodobieństwo niekorzystnego działania TBP w narażeniu zawodowym ludzi jest niewielkie.

Ester trikrezyłowy kwasu fosforowego(V) (CAS 1330-78-5)

Ester trikrezyłowy kwasu fosforowego(V) (triclesyl phosphate – TCP, fosforan(V) trikrezolu, fosforan(V) tris(tolilu)) stosowany jest zwykle jako produkt komercyjny w postaci mieszaniny izomerów: *o*-TCP (fosforan(V) tris(2-tolilu), tri-*orto*-fosforan krezylodifenylu, CAS 78-30-8, TOCP), *m*-TCP (tri-*meta*-fosforan krezylodifenylu, CAS 563-04-2) i *p*-TCP (tri-*para*-fosforan krezylodifenylu, CAS 78-32-0). Wartości LD₅₀ (szczury, dożołądkowo) podano w tabeli 4.

Najbardziej niebezpieczny dla zdrowia jest izomer *o*-TCP, który powoduje opóźnione działanie neurotoksyczne. Objawy zatrucia ostrego zależą od ilości *o*-TCP w mieszaninie i są podobne dla zatruć typowymi związkami fosforoorganicznymi (np. gazami bojowymi, takimi jak soman i sarin). Kurczaki, świnki morskie i króliki są gatunkami najbardziej wrażliwymi. Wartość LD₅₀ po podaniu dożołądkowym *o*-TCP wynosi u nich ok. 100 mg/kg m.c. [36]. Ostre zatrucie drogą pokarmową owiec obserwowano po 100–400 mg *o*-TCP/kg (biegunka, odwodnienie, kwasica metaboliczna, śmierć w ciągu 6 dni). U świń po dawkach 100–1600 mg/kg (dożołądkowo) objawy zatrucia ostrego były nieznaczne, ale po 15 dniach pojawiły się symptomy neurotoksyczności opóźnionej [36]. W handlowych mieszankach TCP izomer *orto*- występuje zwykle w niskich stężeniach poniżej 0,1% [2].

U psów, małą, kotów i kurczaków 2–3 tygodnie po jednorazowej lub wielokrotnej ekspozycji na *o*-TCP obserwowano paraliż tylnych kończyn [36]. Neuropatologiczne, degeneracyjne zmiany objęły rdzeń kręgowy i nerwy obwodowe [36]. Po 2 tygodniach po jednorazowej lub wielokrotnej dawce *o*-TCP u szczurów stwierdzono objawy neurologiczne określone jako „dying-back neuropathy” [37]. Po jednorazowej dawce *o*-TCP (290–3480 mg/kg) u szczurów obserwowano zmniejszoną aktywność neuropatycznej esterazy (neurotoxic esterase – NTE) w mózgu i rdzeniu kręgowym, co jest cechą charakterystyczną dla ostrej ekspozycji na związki fosforoorganiczne [38].

Zmiany neurologiczne obserwowano także po jednorazowym podaniu *o*-TCP fretkom (1000 mg/kg) [39]. U zwierząt tych stwierdzono osłabienie mięśni kończyn dolnych i ataksję po naniesieniu związku na skórę w dawkach 250–500 mg/kg. Po dawce 1000 mg/kg notowano także częściowy paraliż i zmniejszenie aktywności NTE w mózgu [39]. Zahamowanie aktywności NTE o 65% powoduje neuropatię [36]. Paraliż mięśni stwierdzono również u kur i kurczaków [36,40].

W doświadczeniach krótkoterminowych (14 dni), w których mieszaninę TCP podawano myszom, zaobserwowano piloerekcję, biegunkę i drżenia mięśniowe [2,36]. W innym, podobnym eksperymencie stwierdzano u myszy osłabienie siły chwytu tylnych kończyn (objawy działania neurotoksycznego) [41].

Narażenie szczurów przez 13 tygodni na 300 mg/kg TCP spowodowało obniżenie aktywności cholinesterazy w surowicy [36]. Po 60–600 mg/kg stwierdzono także zmniejszenie napięcia mięśniowego w tylnych kończynach, a po dawkach 430 mg/kg i wyższych – uszkodzenie nerek, przechodzące w nefropatię [36]. Wyraźne działanie neurotoksyczne (drżenia mięśniowe, niedowłady) u myszy i szczurów obserwowano po 13 tygodniach podawania związku w dawkach 750–800 mg/kg [41]. Wieloogniskowe zwyrodnienie i zmiany degeneracyjne aksonów w rdzeniu kręgowym i nerwie kulszowym pojawiły się u myszy po dawkach 100–200 mg/kg [41].

Po 2 latach podawania TCP szczurom (w dawkach 7 i 15 mg/kg) zaobserwowano jedynie zmiany histopatologiczne w nadnerczach i obniżenie siły nacisku tylnych kończyn u samców (po dawce 15 mg/kg) [41]. Po 2 latach podawania TCP w dawce 13 mg/kg u samców myszy stwierdzono zmiany histopatologiczne wątroby o cechach stłuszczenia. Po 27–37 mg/kg zaobserwowano także zmiany w korze nerek i obniżenie aktywności AChE w surowicy o 70–86%, co spowodowało drżenia mięśniowe i niedowłady kończyn [41].

Ester trikrezyłowy kwasu fosforowego(V) (TCP) nie powodował działania mutagennego w testach na *Salmonella typhimurium* i *Saccharomyces cerevisiae* [2]. Związek nie zwiększał częstości wymiany chromatyd siostrzanych ani aberracji chromosomowych w komórkach CHO [41].

Zarówno mieszanina TCP, jak i *o*-TCP powodują zaburzenia płodności. Efekt taki (zaburzenia spermatogenezy, zmniejszenie ruchliwości plemników i masy jąder) obserwowano m.in. u samców szczurów po podaniu *o*-TCP [36]. Mieszanina TCP (zawierająca poniżej 9% *o*-TCP) podawana szczurom przez 56 dni

obniżała liczbę i ruchliwość plemników, powodowała zmiany histopatologiczne w jądrach i nasieniowodach [42]. U samic notowano zmiany histopatologiczne w jajnikach, a także zmniejszenie liczby młodych zdolnych do przeżycia w miocie [42].

Ester trikrezyłowy kwasu fosforowego(V) (nie podano, jakie izomery) zmniejszał także płodność samców myszy [43]. Narażenie (98 dni) na mieszaninę TCP spowodowało zmniejszenie liczby i masy urodzonej płodów [2,36]. Po 13 tygodniach podawania szczurom TCP stwierdzono przerost komórek śródmiąższowych w jajniku i zmiany histopatologiczne w jajnikach oraz zanik kanalików nasiennych u samców [41].

W badaniach przeprowadzonych u ciężarnych szczurów nie zanotowano działania teratogenego po *o*-TCP [36]. W doświadczeniach wykonanych *in vitro* stwierdzono ksenoestrogenne działanie TCP [19].

Stężenia TCP w powietrzu środowiska pracy wahały się od 0,8 do 70 ng/m³, choć zanotowano także przypadek stężenia dochodzącego do 0,8 mg/m³ (USA, 1974 r.) [36]. Stężenia w środowisku bytowania ludzi (powietrze w pomieszczeniach zamkniętych, np. samochód, teatr) dochodziły do 2,1 ng/m³ [44]. Związek ten uważany jest za produkt niebezpieczny dla środowiska (tab. 5). Został znaleziony w tkankach niektórych ryb i skorupiaków (w ilości do 40 ng/g) [36] oraz mleku kobiet (w stężeniach do 3,7 ng/g tłuszczu) [16]. Według FDA ester trikrezyłowy kwasu fosforowego(V) nie powinien być obecny w żywności [45].

Z wieloletnich obserwacji wiadomo, że TCP był przyczyną poważnych zatruc. Narażenie zawodowe (2 lata) ludzi przez skórę doprowadziło w 1943 r. do objawów pozapiramidowych u robotników produkujących mieszaninę TCP (zawierającą *o*-TCP) [36]. Polineuropatię zanotowano także w 1944 r. w Wielkiej Brytanii (3 osoby narażone na *o*-TCP przez 6–8 miesięcy) i w 1946 r. w Niemczech (3 lata pracy, narażenie na *o*-TCP) u robotników ekspozowanych przez skórę i drogi inhalacyjne [36].

Przypadki zatrucia ostrego ludzi notowano od wielu lat. Objawami zatrucia drogą pokarmową były: wymioty, bóle brzucha, biegunki oraz efekty neurotoksyczności opóźnionej: paraliż i objawy piramidowe (skurcze) [36]. W 1898 r. we Francji zanotowano przypadek zatrucia 6 osób fosfokrezelem, który zawierał 15% *o*-TCP. W latach 1900–1928 zaobserwowano w Europie 43 podobne przypadki neuropatii obwodowej. W USA w latach 1930–1931 doszło do masowego zatrucia 50 000 ludzi (paraliż) popularnym dodatkiem do alkoholu (ginger extract „Ginger Jake”), który zawierał 2% *o*-TCP. W 1931 r. w wielu krajach Europy (Niemcy, Holandia, Francja, Jugosławia) zatruciu uległo

kilkaset kobiet stosujących pigułki aborcyjne „Apiol pille” zawierające *o*-TCP. W 1957 r. w Maroku zatruciu uległo 10 000 ludzi narażonych na *o*-TCP z oleju silnikowego, którym fałszowano olej jadalny do smażenia. W 1962 r. w Indiach i w 1967 r. na Fidżi zatrulo się odpowiednio 400 i 56 osób spożywających mąkę zanieczyszczoną *o*-TCP. Zanieczyszczony alkohol był także przyczyną zatrucia 12 osób w Rumunii (1980 r.). W latach 1977–1978 w Sri Lance u 20 młodych kobiet zaobserwowano polineuropatię wywołaną zanieczyszczonym olejem jadalnym, który przewożono w kontenerach służących wcześniej do transportu oleju mineralnego [36].

Z obserwacji u ludzi wynika, że istnieje osobnicza wrażliwość na toksyczne działanie *o*-TCP. W czasie zatrucia 80 żołnierzy w szwajcarskiej armii w 1941 r. zanotowano przypadki spożycia z żywnością 0,15 g *o*-TCP, po których wystąpiły tylko objawy ze strony układu pokarmowego (wymioty, nudności, bóle brzucha, biegunki) [36]. Po 0,5–0,7 g stwierdzono zaburzenia neurologiczne. Były jednak przypadki żołnierzy, u których nie zanotowano żadnych objawów zatrucia – nawet po dawkach 1,5–2 g. Wyraźne objawy neurologiczne obserwowano zwykle po 3–28 dniach po spożyciu. Początkowo były to ostre bóle skurczowe łydek, przechodzące na stopy i ręce. W okresie od kilku godzin do 2 dni stwierdzono osłabienie mięśni kończyn dolnych. Po 1–2 tygodniach następowało nasilenie osłabienia mięśni rąk i nóg oraz ich całkowity paraliż [36].

Dane pochodzące z przemysłu mówią o braku drażniącego działania TCP [2]. Stężenia TCP w kurzu pomieszczeń mieszkalnych mogą dochodzić do 240 ng/g [46]. Szacowane dzienne pobranie związku z kurzem przez dorosłych może wynosić do 78 µg/dobę, a u dzieci – 20 µg/dobę [10].

Narażenie ludzi na TCP może powodować zagrożenie dla zdrowia, szczególnie kiedy w mieszaninie *o*-TCP występuje on w większej ilości. Nie jest wykluczony jego niekorzystny wpływ na rozrodczość [20] i ośrodkowy układ nerwowy [45]. Mieszanki TCP zawierające *o*-TCP w ilości poniżej 0,1% nie są neurotoksyczne [47].

Techniczny TCP stosowany w czasie II wojny światowej („torpedo oil”) był bardzo silnie neurotoksyczny, co było spowodowane znaczną zawartością w nim izomeru *o*-TCP (25–40%). Używany w latach 50. komercyjny TCP zawierał ok. 3% *o*-TCP. W latach 80. i 90. ilość *o*-TCP systematycznie obniżano (do 0,1–1%). Techniczny TCP używany w lotnictwie (oleje i smary silnikowe, płyny hydrauliczne) zawiera jednak ok. 3% *o*-TCP [48].

O niekorzystnym wpływie TCP na układ nerwowy świadczą obserwacje poczynione u pilotów, personelu

pokładowego i pasażerów samolotów [49,50]. Występowały u nich m.in. bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunki, złe samopoczucie, dezorientacja, podwójne widzenie, niepokój, huśtawka nastrojów, trudności w oddychaniu (krótki oddech), zaburzenia równowagi i pamięci, kaszel, ból w klatce piersiowej, przyspieszenie czynności serca i arytmia, podrażnienie błon śluzowych oczu, nosa i górnych dróg oddechowych.

Obserwowane zaburzenia neurologiczne związane były głównie z wpływem na układ autonomiczny. Objawy te powoduje narażenie m.in. na TCP występujący jako dodatek do stosowanych w lotnictwie płynów hydraulicznych i odmrażających, tworzyw sztucznych i środków stosowanych w toaletach i pokładowych kuchniach, materiałów pędnych i smarów silnikowych. Neurotoksyczne działanie TCP, na jakie narażeni są ludzie podczas wielogodzinnych lotów, nazwano „aerotoxic syndrome”. Szacuje się, że może on występować raz na 22 tys. lotów. Syndrom ten czasami powoduje niebezpieczne incydenty. Jeden z nich zanotowano w 2000 r. [51,52]. Neurotoxic syndrome (aerotoxic syndrome) u pilotów doprowadził wtedy do awaryjnego lądowania samolotu na lotnisku w Birmingham. W latach 2001–2005 w norweskich liniach lotniczych stwierdzono 13 incydentów spowodowanych toksycznymi oparami występującymi w powietrzu kabin w samolocie [51,52].

Ester tri-2-chloro-1-metyloetylowy kwasu fosforowego(V) (CAS 13674-84-5)

Wartości LD₅₀ dla estru tri-2-chloro-1-metyloetylowego kwasu fosforowego(V) (tris(2-chloroisopropyl) phosphate – TCP, fosforan(V) tris(2-chloroizopropylu) podano w tabeli 4. Objawami zatrucia ostrego szczurów były: łzawienie, zwiększenie wydzielania śliny, piloerekcja, depresja, zmniejszenie częstości oddychania, ciężki oddech, zaburzenia postawy, drgawki kloniczne i śpiączka. Umiarkowane objawy podrażnienia oczu i skóry obserwowano u królików i szczurów (tab. 4) [7].

Ester tri-2-chloro-1-metyloetylowy kwasu fosforowego(V) w warunkach *in vitro* nie powodował działania genotoksycznego ani mutagennego. W doświadczeniach *in vivo* nie zanotowano aberracji chromosomowych u szczurów ani myszy [7].

W doświadczeniu, w którym TCP podawano szczurom do 20. dnia ciąży (przez całą ciążę), nie zanotowano niekorzystnego wpływu związku na liczbę implantacji, resorpcji, masę płodów i występowanie wad wrodzonych [2].

Stężenia TCP w powietrzu hali produkcyjnej (demon-
taż elektroniki) wynosiły 22–1080 ng/m³ [53]. Na

otwartej przestrzeni dochodziły do $3,7 \text{ ng/m}^3$ [15]. W wodach powierzchniowych stężenia TCPP wahały się od 20 do 1400 ng/l [54].

Dane o toksyczności TCPP dla organizmów wodnych wskazują, że LC_{50} dla ryb wynosi $3,6\text{--}180 \text{ mg/l}$. Nie obserwowano niekorzystnego działania związku na rozwój glonów, rozwielitek i ryb [7]. W kurzu pomieszczeń zamkniętych w krajach uprzemysłowionych (Japonia) stężenia związku dochodziły do $18,7 \text{ } \mu\text{g/g}$ [11]. Ester tri-2-chloro-1-metyloetylowy kwasu fosforowego(V) znaleziono także w mleku kobiet (w ilościach $22\text{--}82 \text{ ng/g}$ tłuszczu) [16].

Nie ma danych na temat dziennego pobrania TCPP z dietą i narażenia zawodowego ludzi. Nie ma też danych o skutkach działania związku u ludzi. Ostatnio podejrzewa się, że może istnieć zależność między narażeniem ludzi na TCPP w kurzu a atopowym zapaleniem skóry [3].

Ester tris[1,3-dichloro-2-propylowy] kwasu fosforowego (CAS 13674-87-8)

Ester tris[1,3-dichloro-2-propylowy] kwasu fosforowego (tris(1,3-dichloroisopropyl)phosphate – TDCP, fosforan(V) tri(1,3-dichloroizopropylu)) to związek, który w zatruciu ostrym szczurów i myszy (w dawkach zbliżonych do śmiertelnych) powodował zmniejszenie aktywności ruchowej, piloerekcję, krwotok z nosa, zwiększenie wydalania śliny, drgawki i ataksję. Związek wykazywał działanie drażniące na skórę i oczy królików [7,55] (tab. 4).

U kurczaków (podanie 5-krotnie, *per os*) za bezpieczną dawkę uznano 600 mg/kg . Po dawkach $1200\text{--}2400 \text{ mg/kg}$ wystąpiły objawy neurotoksyczności (osłabienie mięśni kończyn) [7]. Po 4800 mg/kg wszystkie kurczaki padły. W innym doświadczeniu u kur (5 dni podawania, 420 mg/kg) nie stwierdzono działania neurotoksycznego (21 dni obserwacji) [7].

Po 4 dniach podawania związku ($0,25\text{--}25 \text{ mg/kg}$) myszom zanotowano działanie immunotoksyczne po najwyższej dawce [56].

Dla myszy, którym TDCP podawano (*per os*) przez 3 miesiące, bezpieczna była dawka $15,3 \text{ mg/kg}$ (NOAEL) [7]. Za LOAEL przyjęto 62 mg/kg , kiedy zaobserwowano wzrost względnej masy wątroby i jej uszkodzenie. Po dawkach $171\text{--}576 \text{ mg/kg}$ (samce) i $214\text{--}598 \text{ mg/kg}$ (samice) zanotowano uszkodzenie nerek (nawet przypadki martwicy) oraz obniżenie poziomu hemoglobiny we krwi. Śmierć zwierząt poprzedziły objawy takie jak szorstka sierść, drżenia mięśniowe, ogólne wychudzenie i wyniszczenie organizmu (tab. 4).

Po 2 latach podawania TDCP w dawce 5 mg/kg szczurom nie stwierdzono efektów toksycznego działania

(NOAEL) tego związku [2]. Nie zanotowano wtedy zaburzeń za strony układu oddechowego, nerwowego, immunologicznego, mięśniowo-szkieletowego ani zmian w nerkach i hematologii. Po dawkach 20 mg/kg i wyższych zanotowano zależny od dawki wzrost masy nerek i rozrost nabłonka w kanalikach nerkowych. Po 80 mg/kg stwierdzono obniżenie poziomu hemoglobiny, hematokrytu i liczby erytrocytów we krwi, zmiany histopatologiczne w wątrobie, nefropatie oraz wzrost masy tarczycy. Nieśpójne są dane o aktywności AChE w erytrocytach [2].

W badaniach wykonanych na *Salmonella typhimurium* zanotowano, że związek po aktywacji mikrosomalnej działał mutagennie [7]. Inne dane wskazują, że TDCP nie wykazywał aktywności w teście Ames ani w badaniach na komórkach V79 chomika chińskiego [57]. Aberracje chromosomowe i wymianę chromatyd siostrzanych stwierdzono w badaniach wykonanych na limfocytach myszy [7]. W badaniach *in vivo* TDCP nie powodował mutacji letalnych związanych z płcią (u *Drosophila melanogaster*) [7], aberracji chromosomowych, wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach szpiku kostnego myszy [2] ani zwiększenia liczby mikrojąder w szpiku myszy [7].

W 2-letnich eksperymentach przeprowadzonych u szczurów już po najniższej z podawanych dawek (5 mg/kg) zanotowano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby (u 15% samców i 2% samic) i nerek (u 6% samców i 2% samic) [2]. Po wyższych dawkach nowotwory wątroby stwierdzono u 2–30% samców i 9–16% samic, a nerek – u 19–65% samców i 16–50% samic. U samic zanotowano także obecność guzów nadnerczy (u 6–39% zwierząt). Przypadki zmian nowotworowych obserwowano także w mózgu, jądrach i tarczycy. Wystąpiły również niekorzystne zmiany w szpiku kostnym [2].

Ester tris[1,3-dichloro-2-propylowy] kwasu fosforowego nie powodował zaburzeń płodności u szczurów ani królików [2,7]. Po podawaniu związku samicom szczurów między 6. a 15. dniem ciąży po dawce 100 mg/kg obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i spożycia paszy. Po 200 mg/kg zanotowano wzrost względnej masy nerek u matek. Dawkę 400 mg/kg uznano za LOAEL dla efektów fetotoksycznych. Obserwowano wtedy zwiększenie liczby resorpcji płodów, zmniejszenie ich aktywności ruchowej, masy i długości ciała oraz niepełne kostnienie szkieletu [2,7]. W badaniach *in vitro* stwierdzono ksenoestrogenne działanie TDCP [19].

Omawiany związek znajdowany był w środowisku w bardzo niskich stężeniach [15,58]. Ester tris[1,3-dichloro-2-propylowy] kwasu fosforowego wykazuje

ograniczoną degradację w wodach. Szybko metabolizowany jest przez ryby. Współczynnik biokumulacji (BFC) jest niski, wynosi 3–107, a okres półtrwania w rybach to 1,65 godz. (tab. 5) [7,26].

W kurzu pomieszczeń zamkniętych TDCP występował w ilościach 0,11–4 µg/g [11,59]. Ostatnio szacuje się, że obecność związku w kurzu w stężeniu 1880 ng/g może spowodować u ludzi zmniejszenie liczby plemników o 14% [21]. Obecność TDCP stwierdzono także w tkance tłuszczowej ludzi (w ilości do 257 µg/kg) [7] oraz w mleku kobiet (1,6–53 ng/g tłuszczu) [16].

W czasie ekspozycji zawodowej zanotowano narażenie robotników na związek w stężeniach 0,4–0,5 µg/m³ i niższych [2]. U 93 pracowników produkujących TDCP nie stwierdzono wpływu na układ oddechowy. Zanotowano 2 razy częstsze niż w grupie porównawczej zaburzenia układu krążenia (bradykardia, arytmia), nie zaobserwowano natomiast zmian w parametrach hematologicznych. U niewielkiego odsetka robotników stwierdzono podniesiony poziom całkowitej bilirubiny, azotu mocznikowego w surowicy i zapalenie skóry.

W badaniach kohortowych (z lat 1956–1980) zanotowano, że z 289 osób narażonych na TDCP w średnim stężeniu poniżej 0,4 µg/m³ u 14 robotników (zatrudnionych ponad 15 lat) występowały łagodne nowotwory (tłuszczaki) [2].

Podsumowanie aktualnej wiedzy o toksyczności fosforowych związków organicznych zmniejszających palność

Większość opisanych organicznych związków fosforowych to związki, dla których LD₅₀ po dożołądkowym podaniu szczurom przekracza 300 mg/kg mc. (tab. 4). Wskazuje to na 4. kategorię zagrożeń w ostrej toksyczności. Jedynie THPC i THPS można zaliczyć do kategorii 3. Związki te mogą być szkodliwe po połknięciu [9].

Na podstawie badań wykonanych na albinotycznych królikach (gatunku zwierząt laboratoryjnych najbardziej wrażliwych) można przyjąć, że większość z przedstawionych związków wykazuje umiarkowane działanie drażniące. Wyjątkiem są TPP, TCEP i TCP, które takich efektów nie powodowały (tab. 4). Jako substancje drażniące na skórę i oczy ludzi są klasyfikowane TEHP i TBP (tab. 5) [9].

Po wielokrotnym (podprzewlekłym i przewlekłym) narażeniu na organiczne związki fosforowe u zwierząt laboratoryjnych obserwowano: zmiany w wątrobie (po TCEP, THPC, THPS, TBP, TCP, TDCP), nerkach (po TCEP, TBP, TCP, TDCP), tarczycy (TEHP, THPC), śledzionie (THPS) i pęcherzu moczowym (TBP) oraz

działanie immunotoksyczne (po TDCP) (tab. 4). Efekty te obserwowano jednak po wysokich dawkach – kilka set mg/kg mc./dzień. Wyjątkiem były substancje o niskiej wartości LD₅₀ (THPC, THPS), po których skutki toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej ujawniały się po dawkach rzędu kilku-kilkunastu mg/kg mc./dzień.

Spośród objawów szkodliwego działania związków fosforowych na szczególną uwagę zasługuje ich wpływ na układ nerwowy. Wiele opisanych substancji w badaniach na zwierzętach wykazywało działanie neurotoksyczne (TBEP, TCEP, THPC, TBP, TCP, TDCP). Najczęściej obserwowano osłabienie napięcia mięśniowego i niedowład kończyn, czasami ataksję. Nie zawsze efekty neurotoksyczności opóźnionej występowały u gatunku najbardziej wrażliwego, czyli u kur. Tak było w przypadku narażenia na TBEP, TCEP, TBP i TDCP. Związki te powodowały objawy neurotoksyczne także u innych gatunków zwierząt laboratoryjnych (szczury, myszy).

Szczególnie niebezpieczne dla układu nerwowego jest narażenie na mieszaninę TCP, w której może występować izomer *orto*- działający najsilniej neurotoksycznie spośród opisanych organicznych związków fosforowych. Efekty jego wpływu na układ nerwowy zanotowano u zwierząt i ludzi (w zatruciu ostrym i przewlekłym, aerotoxic syndrome).

Większość z przedstawionych substancji nie powoduje efektów odległych (tab. 4). Sprzeczne informacje na ten temat dotyczą TCEP, THPC i TDCP. Chlorek tetra(hydroksymetylo)fosfonowy (THPC) wskazywany jest jako substancja, która sama nie jest rakotwórcza, ale nie jest wykluczone, że może być promotorem nowotworów. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że wysokie dawki TCEP mogą wywoływać nowotwory u myszy (wątroby, nerek i przedłożadka) i szczurów (wątroby, nerek, tarczycy). Nowotwory pęcherza moczowego obserwowano u szczurów narażonych na TBP. Po wielokrotnym podawaniu szczurom TDCP stwierdzono występowanie nowotworów wątroby, nerek, nadnerczy, mózgu, jąder i tarczycy.

Zmiany nowotworowe (guzy nadnerczy u szczurów i nowotwory wątroby u myszy) notowano także po narażeniu na TEHP. Efektów takich nie stwierdzono u ludzi. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) zaliczyła TCEP i TDCP do grupy 3., czyli substancji nieklasyfikowanych jako rakotwórcze dla ludzi. Z kolei Amerykańska Konferencja Państwowych Higienistów Przemysłowych (American Conference of Governmental Industrial Hygienists – ACGIH) podobnie

sklasyfikowała TPP, THPC i THPS (klasa 4A – związek nieklasyfikowany jako rakotwórczy dla człowieka). Przez Unię Europejską TCEP i TBP zostały uznane jako substancje podejrzane o powodowanie raka [9].

Pozostałe z omawianych substancji (TEHP, TBEP, TCP i TCPP) nie zostały ujęte w żadnym wykazie substancji rakotwórczych. Na podstawie badań na zwierzętach wiadomo, że niektóre z przedstawionych związków zmniejszały zdolności rozrodcze samców i samic (TCEP, TBP, TCP). Fosforan tri(1,3-dichloroizopropylu) (TDCP) działał fetotoksycznie, a THPS – teratogennie (u królików i szczurów) (tab. 4).

Analiza danych środowiskowych wskazuje, że stężenia fosforowych FRs w powietrzu nie są wysokie – zwykle osiągają poziom wyrażony w ng/m^3 (tab. 5). Znacznie wyższe (nawet kilkadziesiąt razy) stężenia występowały w pomieszczeniach zamkniętych niż na otwartej przestrzeni. Mniejszą różnicę stężeń w powietrzu (zaledwie 3–4-krotną) między otwartą przestrzenią a pomieszczeniem zamkniętym stwierdzono w przypadku TBP i TCEP. Na uwagę zasługują dane mówiące o możliwości znacznie wyższych poziomów stężeń TCP w powietrzu środowiska pracy, które dochodziły do $0,8 \text{ mg/m}^3$ i znacznie przekraczały dopuszczalne normy (w Stanach Zjednoczonych wartość TLV-TWA (threshold limit value-time weighted average) dla *o*-TCP wynosi $0,1 \text{ mg/m}^3$, w Polsce: NDS (najwyższe dopuszczalne stężenie) – $0,1 \text{ mg/m}^3$, NDSch (najwyższe dopuszczalne stężenia chwilowe) – $0,3 \text{ mg/m}^3$) [60].

Ponieważ fosforowe związki zmniejszające palność stosuje się jako alternatywę [61] dla wycofywanych z obrotu polibromowanych difenylesterów (PBDEs), które należą do trwałych zanieczyszczeń organicznych (persistent organic pollutants – POPs), szczególnie istotny jest ich wpływ na środowisko wodne. Dane przedstawione w tabeli 5. wyraźnie wskazują, że największą toksyczność dla ekosystemów wodnych stwierdzono w przypadku TPP (według klasyfikacji unijnej: aquatic acute 1, aquatic chronic 1) [9] – wartości LC_{50} dla niektórych gatunków ryb są niskie (nawet w granicach $0,36 \text{ mg/l}$), a współczynnik biokumulacji dla ryb (BCF) wynosi 325–1368. Znaczne zagrożenie dla środowiska powoduje także TCP, mający niską wartość LC_{50} dla ryb (już od 4 mg/l) i wysoki BCF (770–2768). Do związków toksycznych dla organizmów wodnych został zaliczony TCEP (klasyfikacja unijna: aquatic chronic 2), a do substancji szkodliwych – TBEP (klasyfikacja unijna: aquatic chronic 3) [9] (tab. 5).

Największe zagrożenie dla zdrowia ludzi występuje ze strony TCP. Związane jest to głównie z neurotoksycz-

nym działaniem *o*-TCP – składnika występującego w komercyjnej mieszaninie TCP. Fosforan ortotrikrezolu (*o*-TCP) powodował w przeszłości wiele udokumentowanych zatruc ostrych. Aerotoxic syndrome i zaburzenia ze strony układu nerwowego u pilotów mogą stwarzać realne zagrożenie dla życia zarówno załóg, jak i pasażerów samolotów (tab. 5).

Większość z fosforowych FRs wykazuje niewielkie działanie drażniące na skórę ochotników i/lub robotników, którzy byli zwykle narażeni na wysokie poziomy TEHP, TBEP, TBP, TCPP i TDCP. Unia Europejska zaliczyła TEHP i TBP do substancji działających drażniąco u ludzi [9]. Ponadto TBEP może przyczyniać się do powstawania astmy i alergicznego kataru, szczególnie kiedy występuje ekspozycja na kurz pomieszczeń zamkniętych zanieczyszczonych tym związkiem. Alergie skórne pojawiają się najczęściej u robotników narażonych na TPP w wysokich stężeniach w powietrzu (ok. 29 mg/m^3).

Ekspozycja ludzi na niektóre z fosforowych FRs może być przyczyną zaburzeń płodności i rozrodczości (TPP, TCP, TDCP). Po narażeniu na TPP i TDCP (głównie z kurzem pomieszczeń zamkniętych) następowało zmniejszenie liczby plemników. Fosforan tri(1,3-dichloroizopropylu) (TDCP) powodował zaburzenia krążenia (bradykardię, arytmie), a po dłuższym czasie (15 lat) narażenia robotników – łagodne nowotwory (tłuszczaki).

Obserwowane u ludzi niekorzystne efekty po ekspozycji na fosforowe FRs są słabo zaznaczone, co jest związane z niewielkimi zwykle poziomami narażenia w środowisku życia i pracy. Główną drogą dostawiania się tych związków do organizmu jest droga pokarmowa (z dietą i kurzem). Fosforowe FRs, mające powinowactwo do tkanki tłuszczowej, mogą wydalac się z mlekiem matek, co wpływa na narażenie noworodków i niemowląt. W dostępnej literaturze nie ma jednak informacji o ich ewentualnym działaniu ksenoestrogennym (w warunkach *in vivo*), indukcji receptorów węglowodorów aromatycznych (aryl hydrocarbon receptor – AhR) ani niekorzystnym wpływie na rozwój płodów (embriotoksyczność, fetotoksyczność, teratogenność) i dzieci (toksyczność rozwojowa).

WNIOSKI

Dane literaturowe przedstawione w pracy wskazują, że fosforowe związki organiczne zmniejszające palność to substancje bezpieczniejsze od polibromowanych difenylesterów, których toksyczność i znaczna persystencja spowodowały zanieczyszczenie środowiska

i trudne do przewidzenia przyszłe konsekwencje dla zdrowia ludzi. Ponadto fosforowe FRs są związkami, które podlegają procesom metabolicznym w organizmie i ulegają biodegradacji w środowisku. Cechy te spowodowały, że wydają się one być alternatywą dla polibromowanych eterów difenyłowych (PBDEs), stosowanych do niedawna jako środki zmniejszające palność wielu związków i tworzyw sztucznych.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organization: Environmental Health Criteria 192. Flame retardants: A general introduction. International Programme on Chemical Safety. WHO, Geneva 1997
2. Toxicological profile for phosphate ester flame retardants. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, September 2012 [cytowany 5 maja 2014]. Adres: <http://atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp202.pdf>
3. Araki A., Saito I., Kanazawa A., Morimoto K., Nakayama K., Shibata E. i wsp.: Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air* 2013;24:3–15, <http://dx.doi.org/10.1111/ina.12057>
4. Bergman A., Ryden A., Law R.J., de Boer J., Covaci A., Alaei M. i wsp.: A novel abbreviation standard for organobromine, organochlorine and organophosphorus flame retardants and some characteristics of the chemicals. *Environ. Int.* 2012;49:57–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2012.08.003>
5. Van der Veen I., de Boer J.: Phosphorus flame retardants: Properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. *Chemosphere* 2012;88(10):1119–1153, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.03.067>
6. World Health Organization: Environmental Health Criteria 218. Flame retardants: Tris(2-butoxyethyl) phosphate, tris(2-ethylhexyl) phosphate and tetrakis(hydroxymethyl) phosphonium salts. International Programme on Chemical Safety. WHO, Geneva 2000
7. World Health Organization: Environmental Health Criteria 209. Flame retardants: Tris(chloropropyl) phosphate and tris(2-chloroethyl) phosphate. International Programme on Chemical Safety. WHO, Geneva 1998
8. NTP 1984: Toxicology and carcinogenesis studies of tris(2-ethylhexyl)phosphate (CAS No. 78-42-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 274; NIH Publication No. 84-2530) [cytowany 5 czerwca 2014]. Adres: <https://ntp.niehs.nih.gov/go/11496>
9. 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 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. DzU UE z 2008 r., L 353
10. Kim J.-W., Isobe T., Sudaryanto A., Malarvannan G., Chang K.-H., Muto M. i wsp.: Organophosphorus flame retardants in house dust from the Philippines: Occurrence and assessment of human exposure. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2013;20(2):812–822, <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-012-1237-x>
11. Kanazawa A., Saito I., Araki A., Takeda M., Ma M., Sijo Y. i wsp.: Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air* 2010;20(1):72–84, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2009.00629.x>
12. Gartrell M.J., Craun J.C., Podrebarac D.S., Gunderson E.L.: Chemical contaminants monitoring: Pesticides, selected elements and other chemicals in infant and toddler total diet samples, October 1980–March 1982. *J. Assoc. Anal. Chem.* 1986;69(1):123–145
13. Komsta E., Secours V.E., Chu I., Valli V.E., Morris R., Harrison J. i wsp.: Short-term toxicity of nine industrial chemicals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1989;43(1):87–94, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01>
14. Bergh C., Aberg K.M., Svartengren M., Emenius G., Ostman C.: Organophosphate and phthalate esters in indoor air: A comparison between multi-storey buildings with high and low prevalence of sick building symptoms. *J. Environ. Monit.* 2011;13(7):2001–2009, <http://dx.doi.org/10.1039/c1em10152h>
15. Moller A., Sturm R., Xie Z., Cai M., He J., Ebinghaus R.: Organophosphorus flame retardants and plasticizers in airborne particles over the Northern Pacific and Indian Ocean toward the polar regions: Evidence for global occurrence. *Environ. Sci. Technol.* 2012;46(6):3127–3134, <http://dx.doi.org/10.1021/es204272v>
16. Sundkvist A.M., Olofsson U., Haglund P.: Organophosphorus flame retardants and plasticizers in marine and fresh water biota and in human milk. *J. Environ. Monit.* 2010;12(4):943–951, <http://dx.doi.org/10.1039/b921910b>
17. World Health Organization: Environmental Health Criteria 111. Triphenyl phosphate. International Programme on Chemical Safety. WHO, Geneva 1991
18. Honkakoski P., Palvimo J.J., Panttila L., Vespalainen J., Auriola S.: Effects of triaryl phosphate on mouse and human nuclear receptors. *Biochem. Pharmacol.* 2004;67(1):97–106, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2003.08.037>

19. Zhang Q., Lu M., Dong X., Wang C., Zhang C., Liu W. i wsp.: Potential estrogenic effects of phosphorus-containing flame retardants. *Environ. Sci. Technol.* 2014;48(12): 6995–7001, <http://dx.doi.org/10.1021/es5007862>
20. McPherson A., Thorpe B., Blake A.: Brominated flame retardants in dust on computers: The case for safer chemicals and better computer design. *Clean Production Action Report 2004* [cytowany 28 maja 2014]. Adres: http://www.electronicstakeback.com/wp-content/uploads/bfr_report_pages1-43
21. Meeker J.D., Stapleton H.M.: House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and serum quality parameters. *Environ. Health Perspect.* 2010;118(3):318–323, <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901332>
22. NTP 1990: Toxicology and carcinogenesis studies of tris(2-chloroethyl) phosphate (CAS No. 115-96-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 391; NIH Publication No. 90-2846) [cytowany 5 czerwca 2014]. Adres: <https://ntp.niehs.nih.gov/results/pub/longterm/reports/longterm/tr300399/abstracts/tr391/index.html>
23. Tilson H.A., Veronesi B., McLamb R.L., Matthews H.B.: Acute exposure to tris(2-chloroethyl)phosphate produced hippocampal neuronal loss and impairs learning in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1990;106(2):254–269, [http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X\(90\)90245-P](http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X(90)90245-P)
24. Nakamura A., Tateno N., Kojima S., Kaniwa M.A., Kawamura T.: The mutagenicity of halogenated alkanols and their phosphoric acid esters for *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 1979;66(4):373–380, [http://dx.doi.org/10.1016/0165-1218\(79\)90048-X](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1218(79)90048-X)
25. Morrissey R.E., Schwetz B.A., Lamb J.C., Ross M.D., Teague J.L., Morris R.W.: Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988;11(2):343–358, <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/11.1.343>
26. Fisk P.R., Girling A.E., Wildey R.J.: Prioritisation of flame retardants for environmental risk assessment. Produced for Environmental Agency, United Kingdom 2003 [cytowany 15 maja 2014]. Adres: <http://research.rem.sfu.ca/downloads/rem-610/readings/flame-retardants-risk-assessment.pdf>
27. NTP 1987: Toxicology and carcinogenesis studies of tetrakis(hydroxymethyl) phosphonium sulfate (THPS) (CAS No. 55566-30-8) and tetrakis(hydroxymethyl) phosphonium chloride (THPC) (CAS No. 124-64-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 296; NIH Publication No. 87-2552) [cytowany 5 czerwca 2014]. Adres: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/It_rpts/tr296.pdf
28. World Health Organization: Environmental Health Criteria 112. Tri-n-butyl phosphate. International Programme on Chemical Safety. WHO, Geneva 1991
29. Laham S., Szabo J., Long G.: Effects of tri-n-butyl phosphate on the peripheral nervous system of the Sprague-Dawley rat. *Drug Chem. Toxicol.* 1983;6(4):363–377, <http://dx.doi.org/10.3109/01480548309082716>
30. Laham S., Long G., Schrader K., Szabo J.: Induction of electrophysiological and morphological changes in Sprague-Dawley rats fed tributoxyethyl phosphate. *J. Appl. Toxicol.* 1984;4(1):42–48, <http://dx.doi.org/10.1002/jat.2550040109>
31. Arnold L.L., Christenson W.R., Cano M., St John M.K., Wahle B.S., Cohen S.M.: Tributyl phosphate effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-Dawley rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1997;40(2):247–255, <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/40.2.247>
32. Tyl R.W., Gerhart J.M., Myers C.B., Marr M.C., Brine D.R., Seely J.C. i wsp.: Two-generation reproductive toxicity study of dietary tributyl phosphate in CD rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1997;40(1):90–100, <http://dx.doi.org/10.1006/faat.1997.2373>
33. Auletta C.S., Kotkoskie L.A., Saulog T., Richter W.R.: A dietary oncogenicity study of tributyl phosphate in the CD-1 mouse. *Toxicology* 1998;128(2):135–141, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(98\)00056-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(98)00056-0)
34. Auletta C.S., Weiner M.L., Richter W.R.: A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat. *Toxicology* 1998;128(2):125–134, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(98\)00057-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(98)00057-2)
35. Laham S., Long G., Broxup B.: Subacute oral toxicity of tri-n-butyl phosphate in the Sprague-Dawley rat. *J. Appl. Toxicol.* 1984;4(3):150–154, <http://dx.doi.org/10.1002/jat.2550040307>
36. World Health Organization: Environmental Health Criteria 110. Tricresyl phosphate. International Programme on Chemical Safety. WHO, Geneva 1990
37. Veronesi B.: A rodent model of organophosphorus-induced delayed neuropathy: Distribution of central (spinal cord) and peripheral nerve damage. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1984;10(5):357–368, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2990.1984.tb00366.x>
38. Padilla S., Veronesi B.: The relationship between neurological damage and neurotoxic esterase inhibition in rats

- acutely exposed to tri-ortho-cresyl phosphate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985;78(1):78–87, [http://dx.doi.org/10.16/0041-008X\(85\)90307-2](http://dx.doi.org/10.16/0041-008X(85)90307-2)
39. Stumpf A.M., Tanaka D., Aulerioh R.J., Bursian S.J.: Delayed neurotoxic effects of tri-*o*-tolyl phosphate in the European ferret. *J. Toxicol. Environ. Health* 1989;26(1):61–73, <http://dx.doi.org/10.1080/15287398909531233>
40. Johannsen F.R., Wright P.L., Gordon D.E., Levin-skas G.J., Radue R.W., Graham P.R.: Evaluation of delayed neurotoxicity and dose-response relationships of phosphate esters in the adult hen. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1977;41(2):291–304, [http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X\(77\)90030-8](http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X(77)90030-8)
41. NTP 1994: Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate (CAS No. 1330-78-5) in F344/F rats and B6C3F1 mice (gavage and feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 433; NIH Publication No. 94-3164) [cytowany 5 czerwca 2014]. Adres: <https://ncbi.nlm.nih.gov/ntp/pubmed/12616298>
42. Carlton B.D., Basaran A.H., Mezza L.E., Smith M.K.: Examination of the reproductive effects of tricresyl phosphate administration to Long-Evans rats. *Toxicology* 1987;46(3):321–328, [http://dx.doi.org/10.1016/0300-483X\(87\)90212-5](http://dx.doi.org/10.1016/0300-483X(87)90212-5)
43. Morrissey R.E., Schwetz B.A., Lamb J.C., Ross M.D., Teague J.L., Morris R.W.: Association of sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data with results of continuous breeding reproductive studies in Swiss CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988 [cytowany 5 czerwca 2014];11(1):359–371. Adres: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3220213>
44. Hartmann P.C., Bürgi D., Giger W.: Organophosphate flame retardants and plasticizers in indoor air. *Chemosphere* 2004;57(8):781–787, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.08.051>
45. Bolgar M., Hubball J., Croeger J., Meronek S.: Handbook for the chemical analysis of plastic and polymer additives. CRC Press Taylor & Francis Group, New York 2008
46. Van den Eede N., Dirtu A.C., Neels H., Covaci A.: Analytical developments and preliminary assessment of human exposure to organophosphate flame retardants from indoor dust. *Environ. Int.* 2011;37(2):454–461, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2010.11.010>
47. Lassen C., Lokke S., Andresen L.I.: Brominated flame retardants: Substance flow analysis and assessment of alternatives. Danish Environmental Protection Agency. DK EPA Report No. 494, Copenhagen 1999 [cytowany 15 maja 2014]. Adres: <http://indymedia.org/media/2009/07/926988.pdf>
48. Winder C., Balouet J.-C.: The toxicity of commercial jet oil. *Environ. Res.* 2002;89:146–164, <http://dx.doi.org/10.1006/enrs.2002.4346>
49. Denola G., Hanhela P.J., Mazurek W.: Determination of tricresyl phosphate air contamination in aircraft. *Ann. Occup. Hyg.* 2011;55(7):710–722, <http://dx.doi.org/10.1093/annhyg/mer040>
50. Schindler B.K., Weiss T., Schültze A., Koslitz S., Broding H.C., Bünger J. i wsp.: Occupational exposure of air crews to tricresyl phosphate isomers and organophosphate flame retardants after fume events. *Arch. Toxicol.* 2013;87:645–648, <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-012-0978-0>
51. Winder C., Fonteyn P., Balouet J.C.: Aerotoxic syndrome: A descriptive epidemiological survey of air-crew exposes to in-cabin airborne contaminants. *J. Occup. Health Saf. Aust. NZ* 2002;18(4):321–338
52. Winder C.: Hazardous chemicals on jet aircraft: Case study – jet engine oils and aerotoxic syndrome. *Curr. Top. Toxicol.* 2006;3:65–88
53. Staaf T., Ostman C.: Organophosphorates triesters in indoor environments. *J. Environ. Monit.* 2005;7(9):883–887, <http://dx.doi.org/10.1039/B506631J>
54. Martinez-Carballo E., Gonzalez-Barreiro C., Sitka A., Scharf S., Gans O.: Determination of selected organophosphate esters in the aquatic environmental of Austria. *Sci. Total Environ.* 2007;388(1–3):290–299, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.08.005>
55. European Union: Tris[2-chloro-1-(chloromethyl)ethyl] phosphate (TDCP) CAS No. 13674-87-8, EINECS No. 237-159-2. European Risk Assessment Report, Office for Official Publications of the European Communities, Ireland and United Kingdom 2008 [cytowany 5 czerwca 2014]. Adres: https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_rar_ireland_tccp_en.pdf
56. Luster M.I., Dean J.H., Boorman G.A., Archer D.L., Lauer L., Lawson L.D. i wsp.: The effects of orthophenylphenol, tris (2,3-dichloropropyl) phosphate and cyclophosphamide on the immune system and host susceptibility of mice following subchronic exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981;58(2):252–261, <http://dx.doi.org/10.1016/0041>
57. Sederlund E.J., Dybing E., Holme J.A., Honglo J.K., Rivedal E., Sanner T. i wsp.: Comparative genotoxicity and nephrotoxicity studies of the two halogenated flame retardants tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate and tris(2,3-dibromopropyl)phosphate. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1985;56(1):20–29, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0773.1985.tb01248.x>

58. Marklund A., Andersson B., Haglund P.: Organophosphorus flame retardants and plasticizers in air from various indoor environments. *J. Environ. Monit.* 2005;7(8): 814–819, <http://dx.doi.org/10.1039/B505587C>
59. Ali N., Dirtu A.C., van den Eede N., Goosey E., Harrad S., Neels H., 't Mannetje A. i wsp.: Occurrence of alternative flame retardants in indoor dust from New Zealand: Indoor sources and human exposure assessment. *Chemosphere* 2012;88:1276–1282, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.03.100>
60. Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 6 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU z 2014 r., poz. 817
61. Matsukami H., Kose T., Watanabe M., Takigami H.: Pilot-scale incineration of wastes with high content of chlorinated and non-halogenated organophosphorus flame retardants used as alternatives for PBDEs. *Sci. Total Environ.* 2014;493:672–681, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.06.062>