

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Diisotridecylphthalat, Ditridecylphthalat

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* *E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Keywords: Diisotridecylphthalat; Ditridecylphthalat; Toxizität; Kanzerogenität; Kühlschmierstoffe

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Diisotridecylphthalat, Ditridecylphthalat. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Jan;4(1):148-161]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb11906kskd0066_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11906kskd0066>

Manuskript abgeschlossen: 21 Mrz 2018

Erstveröffentlichung (Online): 30 Jan 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Diisotridecyl phthalate, ditridecyl phthalate / Bis(11-methyldodecyl) benzene-1,2-dicarboxylate, ditridecyl benzene-1,2-dicarboxylate

[Diisotridecylphthalat, Ditridecylphthalat]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb11906kskd0066

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated diisotridecyl phthalate (a mixture of various isomers) [27253-26-5] and ditridecyl phthalate [119-06-2] considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail. The critical effect is centrilobular hepatocyte hypertrophy following prolonged oral exposure of rats. There are signs of peroxisome proliferating activity which has also been observed with other phthalates like di(2-ethylhexyl) phthalate. Diisotridecyl phthalate and ditridecyl phthalate are not genotoxic. No carcinogenicity study has been performed, but due to the similarity to di(2-ethylhexyl) phthalate, liver carcinogenicity cannot be excluded. Therefore, diisotridecyl phthalate and ditridecyl phthalate are classified in Category 3B for suspected carcinogens.

Both phthalates cause at most minimal irritation to the eyes and skin of rabbits. As no inhalation study has been performed, possible long-term effects on larynx and nasal goblet cells, the targets of other phthalates, cannot be evaluated. Therefore, no maximum concentration at the workplace (MAK value) can be derived. Ditridecyl phthalate does not cause developmental toxicity in rats up to an oral dose of 100 mg/kg body weight and day, the highest dose tested. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. Limited data show no sensitization.

Keywords

Diisotridecylphthalat; Bis(isotridecyl)phthalat; Phthalsäurediisotridecylester; 1,2-Benzoldicarbonsäurediisotridecylester; Ditridecylphthalat; Ditridecylbenzol-1,2-dicarboxylat; Phthalsäureditridecylester; 1,2-Benzoldicarbonsäureditridecylester; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

*Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Diisotridecylphthalat, Ditridecylphthalat

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2018)	Kategorie 3B
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	<p>Diisotridecylphthalat: Bis(isotridecyl)phthalat Phthalsäurediisotridecylester</p> <p>Ditridecylphthalat: Ditridecylbenzol-1,2-dicarboxylat Phthalsäureditridecylester</p>
CAS-Nr. und chemische Bezeichnung	<p>Diisotridecylphthalat: [27253-26-5]: 1,2-Benzoldicarbonsäure-diisotridecylester</p> <p>Ditridecylphthalat: [119-06-2]: 1,2-Benzoldicarbonsäureditridecylester</p>
Formel	<p>Diisotridecylphthalat: R = C₁₃H₂₇ (UVCB-Stoff (Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials))</p> <p>Ditridecylphthalat: R = (CH₂)₁₂CH₃ C₃₄H₅₈O₄</p>
Molmasse	530,83 g/mol

150 MAK Value Documentations

Schmelzpunkt	Diisotridecylphthalat: –38 °C (ECB 2000); –41 °C (Verunreinigung 0,593 % Bisphenol A) (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: –37 °C (CPSC 2011)
Siedepunkt	Diisotridecylphthalat: 255–265 °C bei 5 hPa mit ca. 0,5 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECB 2000); 330 °C bei 1021,5 hPa mit ca. 0,6 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: 501 °C bei 1013 hPa (CPSC 2011)
Dichte	Diisotridecylphthalat: 0,951–0,954 g/cm ³ bei 20 °C mit ca. 0,5 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECB 2000); 0,948 g/cm ³ bei 20 °C mit ca. 0,6 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: 0,9525 g/cm ³ bei 25 °C (CPSC 2011)
Dampfdruck	Diisotridecylphthalat: < 0,01 hPa bei 20 °C mit ca. 0,5 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECB 2000); < 0,00001 hPa bei 37,8 °C mit ca. 0,6 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: 2,5–3,6 × 10 ⁻¹⁰ hPa bei 25 °C (CPSC 2011)
log K _{ow}	Diisotridecylphthalat: 13,5 bei 23 °C mit ca. 0,6 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: 12,1 (CPSC 2011)
Löslichkeit in Wasser	Diisotridecylphthalat: 4,4–13,1 mg/l bei 20 °C mit ca. 0,5 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECB 2000); < 1 mg/l bei 23 °C mit ca. 0,6 % Bisphenol A stabilisierte Substanz (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: 1,48 × 10 ⁻⁹ mg/l bei 25 °C (ber.; CPSC 2011); 7 × 10 ⁻⁸ mg/l (k. A. zur Temperatur) (CPSC 2011)

Stabilität	k. A.
Herstellung	Diisotridecylphthalat: Veresterung von Phthalsäure mit iso-Tridecanol (UVCB) Ditridecylphthalat: Veresterung von Phthalsäure mit Tridecanol (CPSC 2011)
Reinheit	Diisotridecylphthalat: 99,1 % (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: > 99,5 % (CPSC 2011)
Verunreinigungen	Diisotridecylphthalat: Bisphenol A (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: 0,1–0,3 % w/w Antioxidanzien wie 1,1,3-Tris(2-methyl-4-hydroxy-5-tert-butylphenyl)butan; 0,5 % ortho-Isomer von Bisphenol A (CPSC 2011)
Verwendung	Diisotridecylphthalat: in Schmiermitteln, Klebstoffen, Beschichtungen, Kabeln und bei der Polymerverarbeitung (ECHA 2017) Ditridecylphthalat: in PVC; Kühlschmiermitteln (zu 10 bis 30 %), Verdichterflüssigkeiten, Kabel- und Draht-Ummantelungen und Isolierungen in der Auto- und Bauindustrie (CPSC 2011)

Zu dem in der Stoffliste „Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen“ genannten **Diisotridecylphthalat** [27253-26-5] liegen nur sehr wenige Daten vor. Daher wird in dieser Begründung das strukturell ähnliche **Ditridecylphthalat** [119-06-2] mit zur Bewertung herangezogen.

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf einem IUCLID (ECB 2000) und den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2017) zu **Diisotridecylphthalat** und der Bewertung von **Ditridecylphthalat** durch die US Consumer Product Safety Commission (CPSC 2011).

Im REACH-Dossier ist **Diisotridecylphthalat** als UVCB-Stoff deklariert (ECHA 2017).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Die akute Toxizität von **Diisotridecylphthalat** und **Ditridecylphthalat** ist gering.

In einer kombinierten Studie zur Reproduktionstoxizität und der wiederholten oralen Gabe an Ratten verursacht **Ditridecylphthalat** ab 50 mg/kg KG und Tag bei weiblichen Tieren zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie und bei höheren Dosierungen bei den männlichen Tieren einen Anstieg des absoluten Nierengewichtes und eosinophile Foci in den renalen Tubuluszellen. Es liegen Hinweise auf eine Peroxisomenproliferation vor. Bis zur höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag sind weder Fertilitätsparameter noch Reproduktionsorgane beeinträchtigt. In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität an Ratten kommt es bis zur höchsten Dosis von 1000 mg **Ditridecylphthalat**/kg KG und Tag nicht zu entwicklungs- oder maternaltoxischen Effekten.

Beide Phthalate zeigen allenfalls eine minimale Reizwirkung an Haut und Augen von Kaninchen.

Vorliegende Studien an Menschen und Meerschweinchen geben keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung des **Diisotridecylphthalats**. Zu **Ditridecylphthalat** liegen hierzu keine Untersuchungen vor.

Weder **Diisotridecylphthalat** noch **Ditridecylphthalat** hat eine mutagene Wirkung an Bakterien. Ein Test auf Chromosomenaberrationen in Säugerzellen ist negativ, jedoch aufgrund der Präzipitationen der Testsubstanz schwierig zu interpretieren. Ein Mikronukleustest an Mäusen mit intraperitonealer Gabe von **Diisotridecylphthalat** hat keine klastogene Wirkung aufgezeigt. Es liegen keine Untersuchungen zur Kanzerogenität vor.

2 Wirkungsmechanismus

Peroxisomenproliferation

Bei männlichen und weiblichen Ratten tritt mit **Ditridecylphthalat** in einer kombinierten Studie zur Reproduktionstoxizität und wiederholten oralen Gabe an Ratten (siehe Abschnitt 5.2.2) bei 250 mg/kg KG und Tag mit +17 % bzw. +15 % ein leicht erhöhtes relatives Lebergewicht bei den männlichen und weiblichen Tieren auf. Bei zwei männlichen Tieren je Dosisgruppe wurde die Katalase-Aktivität mittels Katalase-positiver Granula in der Leber bestimmt und war nur in der hohen Dosisgruppe leicht angestiegen (CPSC 2011), was ein Hinweis auf Peroxisomenproliferation ist (Maronpot et al. 2010). Fehlende detaillierte Daten und die geringe Tierzahl erschweren die Bewertung des Befundes.

Östrogene Wirkung

Ditridecylphthalat zeigte weder in vitro in rekombinanten Hefezellen mit humanem Östrogenrezeptor noch in Proliferationstests mit den humanen Zelllinien MCF-7 oder ZR-75 eine östrogene Wirkung. Auch konnte an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach 14-tägiger oraler Gabe von bis zu 250 mg/kg KG und Tag keine Veränderung des Östruszyklus beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2.2 und 5.5.; CPSC 2011).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit Diisotridecylphthalat und Ditricecylphthalat vor.

Das strukturell ähnliche **Diisodecylphthalat** wurde von Ratten inhalativ zu 73 % resorbiert (Begründung „Diisodecylphthalat, Isomerengemisch“ 2011). Dies wird auch für Diisotridecylphthalat und Ditricecylphthalat angenommen.

Nach oraler Gabe von 0,1; 11,2 und 1000 mg **Diisodecylphthalat**/kg KG an Ratten wurden 41, 32 bzw. 13 % mit dem Urin ausgeschieden. In den Faeces wurden 58, 66 bzw. 82 % ausgeschieden, davon bei der niedrigen Dosis 70 % als Metaboliten, bei der hohen Dosis 40 % (ECHA 2017). Bei 10 mg/kg KG dürften somit etwa 55 % als Metaboliten ausgeschieden worden sein. Zusammen mit der Ausscheidung von 32 % mit dem Urin wird eine mittlere orale Resorption von 87 % errechnet. Diese wird auch für Diisotridecylphthalat und Ditricecylphthalat angenommen.

Zur Hautresorption gibt es eine Studie mit dem strukturähnlichen **Diisononylphthalat**. Ratten wurde einmal 0,1 oder 0,2 ml Diisononylphthalat (ca. 1,2 ml/kg KG) auf die rasierte Rückenhaut aufgetragen und die Behandlungsstelle okkludiert. Nach sieben Tagen waren 3 % der niedrigen und 4 % der hohen Dosis resorbiert. Es wurde eine Resorption von $1,5 \times 10^{-5}$ mg/cm² und Stunde für die niedrige Dosis berechnet (ECHA 2017). Daraus lässt sich bei Annahme einer Dichte von 0,95 g/cm³ wie für **Diisotridecylphthalat** ein Flux von 0,0014 mg/cm² und Stunde errechnen. Dieser Flux wird auch für **Diisotridecylphthalat** und **Ditricecylphthalat** angenommen. Unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) werden somit 2,8 mg Diisotridecylphthalat und Ditricecylphthalat aufgenommen.

In einer ähnlichen Studie wurde auch die epikutane Aufnahme von **Diisodecylphthalat** an Ratten nach okklusiver Applikation untersucht. Die Ausscheidung in Urin und Faeces betrug nur 0,04 % nach 24 Stunden und 0,5 % nach sieben Tagen, und etwa 1 % wurden nach sieben Tagen in den Geweben gefunden (Elsisi et al. 1989).

Da der log K_{OW} größer als 6 und damit außerhalb der Gültigkeit für die mathematischen Modelle ist, kann die dermale Resorption der beiden Stoffe nicht berechnet werden.

Für das strukturähnliche **Diisodecylphthalat** wurde aus einer In-vivo-Studie an Ratten eine Resorptionsrate von 1,3 µg/cm² und Stunde berechnet. Unter Standardbedingungen beträgt die Aufnahme damit 2,7 mg bei einer Stunde Exposition und 2000 cm² Hautoberfläche. Wahrscheinlich ist die Aufnahme über menschliche Haut zudem noch wesentlich geringer als die bei der Ratte, so wie beim strukturähnlichen Diisodecylphthalat dargestellt (Begründung „Diisodecylphthalat, Isomerengemisch“ 2011).

4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur Daten zur hautsensibilisierenden Wirkung vor.

In einem dreiwöchigen Repeated Insult Patch Test (RIPT) mit dreimal pro Woche durchgeführter 24-stündiger okklusiver Applikation von unverdünntem **Diisotridecylphthalat** wurde bei 104 Freiwilligen keine Sensibilisierung induziert. Bei der

154 MAK Value Documentations

14 Tage nach der letzten Induktionsbehandlung vorgenommenen Auslösebehandlung traten keine als irritativ oder als allergisch gewerteten Reaktionen auf die unverdünnte Substanz auf. Von initial 128 in die Studie eingeschlossenen Probanden beendeten 24 den Autoren zufolge die Studie aus nicht behandlungsbedingten Gründen vorzeitig (k. w. A.) (Medeiros et al. 1999).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

Ein Limit-Test aus dem Jahr 1984 nach OECD-Prüfrichtlinie 401 ergab bei jeweils fünf männlichen und weiblichen Wistar-Ratten mit **Diisotrیدecylphthalat** (stabilisiert mit 0,5 % Bisphenol A) eine LD₅₀ von mehr als 10 000 mg/kg KG. Die Tiere wurden 14 Tage lang nachbeobachtet. Es trat keine Mortalität auf (ECB 2000; ECHA 2017).

Eine orale **Ditridecylphthalat**-Dosis (Reinheit 93,7–100 %) von 2000 mg/kg KG führte bei je fünf männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten innerhalb der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit weder zu substanzbedingten Effekten noch zu Mortalität (CPSC 2011).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In einer Studie aus den 1960er Jahren wird für **Ditridecylphthalat** ein dermaler LD₅₀-Wert von größer als 20 ml/kg KG (> 19 000 mg/kg KG bei einer Dichte von 0,95 g/cm³) bei männlichen Neuseeländer-Kaninchen angegeben. Es wurden vier Tiere eingesetzt und die Testsubstanz wurde 24 Stunden lang okklusiv auf der rasierten Haut appliziert. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage. Hautreaktionen wurden nicht berichtet (CPSC 2011).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Ditridecylphthalat wurde in einer kombinierten Studie zur Toxizität nach wiederholter Gabe und Reproduktions-/Entwicklungstoxizität (Screening-Studie mit japanischem Studienreport und englischer Zusammenfassung) mittels Schlundsonde

täglich in Dosierungen von 0, 10, 50 oder 250 mg/kg KG und Tag an Ratten verabreicht. Die weiblichen Tiere wurden, 15 Tage vor der Verpaarung beginnend, während der Trächtigkeit und bis zum 4. Laktationstag exponiert. Die männlichen Tiere wurden sechs Wochen lang exponiert.

Bis zur höchsten Dosis trat keine Mortalität auf. Speichelfluss wurde bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe in der 3. und 5. Woche (je eins von 13 Tieren) und in der 6. Woche (sieben von 13 Tieren), bei 50 mg/kg KG und Tag in der 6. Woche bei zwei der 13 männlichen Tiere beobachtet. Bei den weiblichen Tieren war ab 50 mg/kg KG und Tag an den 15 Tagen vor der Verpaarung, verglichen mit den Kontrolltieren, die Körpergewichtszunahme signifikant vermindert, was am Ende dieser Periode in der höchsten Dosisgruppe auch zu einem signifikant reduzierten Körpergewicht (-5 %) führte. Am Ende der gesamten Studie war das Körpergewicht auch bei 50 mg/kg KG und Tag signifikant geringer als das der Kontrolltiere. Das Körpergewicht und die Körpergewichtszunahme der männlichen Tiere waren während der gesamten Studie unbeeinträchtigt. Weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Tieren ergab sich ein Effekt auf die Futterraufnahme. Von der hämatologischen Untersuchung sind nur die Daten der männlichen Tiere berichtet. Es trat eine leichte, statistisch signifikante Abnahme des mittleren korpuskulären Hämoglobins (-3,7 %) und der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (-1,5 %) in der hohen Dosisgruppe auf.

Bei den Tieren beider Geschlechter wurden Effekte auf die Leber beobachtet. Im Detail waren dies ein Anstieg des relativen, aber nicht des absoluten Lebergewichtes der männlichen Tiere bei 250 mg/kg KG und Tag (+17 %) und der weiblichen Tiere bei 50 (+10 %) und 250 mg/kg KG und Tag (+15 %). Die makroskopische Untersuchung der weiblichen, nicht aber der männlichen Tiere zeigte eine vergrößerte Leber bei zwei der 13 Tiere in der hohen Dosisgruppe. Bei männlichen und weiblichen Tieren trat eine zentrilobuläre, hepatozelluläre Hypertrophie auf, bei den männlichen Tieren erst bei 250 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant, bei den weiblichen waren ab 50 mg/kg KG und Tag Inzidenz und Schweregrad dosisabhängig signifikant erhöht. Bei den männlichen Tieren kam ein signifikanter Abfall von Inzidenz und Stärke der periportalen Fetteinlagerungen hinzu, was bei den weiblichen Tieren nicht zu beobachten war. Bei zwei männlichen Tieren je Dosisgruppe wurden Katalase-positive Granula in der Leber bestimmt, und diese waren nur in der hohen Dosisgruppe leicht erhöht. Die Katalase-Aktivität in der Leber weiblicher Tiere wurde nicht untersucht. Auch war die alkalische Phosphatase im Serum der männlichen Tiere der hohen Dosisgruppe verglichen mit der Kontrolle um 21 % signifikant erhöht.

Das absolute, aber nicht das relative Nierengewicht war bei den männlichen Tieren bei der hohen Dosis signifikant erhöht. Dabei ergab die makroskopische Untersuchung eine Nierenvergrößerung bei drei der 13 Tiere. Histopathologisch zeigte sich in dieser Dosisgruppe ein Anstieg der Inzidenz und Schwere eosinophiler Foci in den renalen Tubuluszellen („regeneration foci“). Keiner dieser Befunde war bei den weiblichen Tieren zu sehen. Hier war ausschließlich bei einem Tier der hohen Dosisgruppe eine leichte Hyperplasie des Nierenbeckenepithels zu beobachten. In der Harnblase weiblicher Tiere zeigte sich bei zwei der 13 Tiere der hohen Dosisgruppe eine sehr leichte Hyperplasie des Übergangsepithels.

Der LOAEL dieser Studie beträgt 50 mg/kg KG und Tag basierend auf einem Anstieg der Zahl der weiblichen Tiere mit zentrilobulärer, hepatozellulärer Hypertrophie. Der NOAEL beträgt 10 mg/kg KG und Tag. Die männlichen Tiere zeigten die gleichen Befunde an der Leber, waren jedoch etwas weniger empfindlich. Zudem war bei den weiblichen Tieren ab 50 mg/kg KG und Tag in den 15 Tagen vor der Paarung verglichen mit den Kontrolltieren die Körpergewichtszunahme signifikant vermindert (CPSC 2011).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Diisotridecylphthalat (stabilisiert mit 0,5 % Bisphenol A) war in einer Untersuchung aus dem Jahr 1984 nach OECD-Prüfrichtlinie 404 an sechs Small-White-Russian-Kaninchen mit vierstündiger semiokklusiver Auftragung von 0,5 ml der Testsubstanz nicht hautreizend. Die Substanz wurde nach den vier Stunden mit warmem Wasser abgewaschen. Die Nachbeobachtungszeit betrug neun Tage. Der primäre Reizindex betrug nach 24, 48 und 72 Stunden 0,34 von maximal 8,0. Ein Tier wies Erytheme auf, ein anderes Ödeme. Alle Befunde waren im Beobachtungszeitraum vollständig reversibel (ECB 2000; ECHA 2017).

In einer Studie aus den 1960er Jahren wird für **Ditridecylphthalat** ein primärer Hautreizungsindex von 2 von maximal 10 berichtet, nachdem fünf Albino-Kaninchen 0,01 ml der Testsubstanz auf die Haut appliziert und nicht abgedeckt 24 Stunden nachbeobachtet wurde (CPSC 2011).

5.3.2 Auge

Diisotridecylphthalat (stabilisiert mit 0,5 % Bisphenol A) war in einer Untersuchung aus dem Jahr 1984 nach OECD-Prüfrichtlinie 405 an sechs Small-White-Russian-Kaninchen nach Instillation von 0,1 ml Testsubstanz nicht augenreizend. Die Augen wurden nicht ausgewaschen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 21 Tage. Der primäre Reizindex nach 24, 48 und 72 Stunden betrug 2,17 von maximal 110. Die Einzelwerte waren 0 von maximal 4 für die Cornea, 0 von maximal 2 für die Iris; 0,11 von maximal 3 für die Rötung der Konjunktiven und 0 von maximal 4 für die Schwellung der Konjunktiven. Die Befunde waren innerhalb von 48 Stunden vollständig reversibel (ECB 2000; ECHA 2017).

In einer Studie aus den 1960er Jahren wird für **Ditridecylphthalat** ein primärer Augenreizindex von 2 von maximal 10 berichtet, nachdem bei Kaninchen (k. w. A.) 0,5 ml der unverdünnten Testsubstanz ins Auge appliziert wurde (k. w. A.; CPSC 2011).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Zwei nach Prüfrichtlinien durchgeführte Bühler-Tests mit unverdünntem **Diisotridecylphthalat** lieferten negative Ergebnisse. In den Tests wurden 19 und 20 Meer-schweinchen innerhalb von drei Wochen einer dreimaligen, jeweils sechsständigen okklusiven Induktionsbehandlung mit Diisotridecylphthalat in einer Reinheit von 99,6 % unterzogen. Keines der behandelten oder der jeweils zehn Kontrolltiere zeigte bei der zwei Wochen nach der letzten Induktionsbehandlung ebenfalls mit unverdünntem Diisotridecylphthalat durchgeführten Auslösebehandlung eine Reaktion (ECHA 2017).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In der schon im Abschnitt 5.2.2 berichteten Studie mit **Ditridecylphthalat** an Ratten wurden bis zur höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag, per Schlundsonde gegeben, keine signifikanten behandlungsbedingten Effekte auf Östruszyklus, Verpaarung, Fertilität, Anzahl der Gelbkörper und Implantationen, Trächtigkeit sowie Anzahl der Nachkommen, Geschlechterverhältnis, Körpergewicht und Überleben der Nachkommen bis zum 4. Laktationstag beobachtet. Eine statistisch signifikante Abnahme des Lebendgeborenen-Index ((Anzahl der lebenden Nachkommen am Tag 0 / Anzahl aller Nachkommen am Tag 0) × 100) wurde in der 250-mg/kg-Gruppe beobachtet ($87,7 \pm 28,4$ versus $99,6 \pm 1,6$ in der Kontrolle). Das Ergebnis ist jedoch von fraglicher toxikologischer Relevanz, da keiner der Einzelwerte, die in die Index-Berechnung eingehen, signifikant verschieden von den Werten der Kontrolltiere ist. Von der hohen Dosisgruppe wird ohne weitere Details eine verminderte Laktation berichtet. Ein Effekt auf das Gewicht oder die Lebensfähigkeit der Nachkommen wurde dadurch nicht beobachtet. Die Gabe von Ditridecylphthalat hatte keinen Effekt auf Organgewichte der Testes, Epididymis oder Ovarien. Auch traten in diesen Organen keine substanzbedingten histopathologischen Befunde auf.

Somit beträgt der NOAEL für die Fertilität für die männlichen Tiere 250 mg/kg KG und Tag, für die weiblichen 50 mg/kg KG und Tag, auf Basis der verminderten Laktation der Tiere der Hochdosisgruppe (CPSC 2011).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der schon im Abschnitt 5.2.2 und 5.5.1 berichteten Studie mit **Ditridecylphthalat** an Ratten wurden bis zum 4. Laktationstag keine signifikanten behandlungsbedingten Effekte auf Anzahl der Nachkommen, Geschlechterverhältnis, Kör-

pergewicht, äußere Missbildungen und Überleben der Nachkommen beobachtet. Der NOAEL für Fetotoxizität lag bei 250 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis (CPSC 2011). Viszerale und skeletale Missbildungen wurden nicht untersucht.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie wurde **Ditridecylphthalat** (Reinheit > 98 %) vom 6. bis zum 20. Trächtigkeitstag in Dosierungen von 0, 250, 500 oder 1000 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde an je 20 bis 24 Sprague-Dawley-Ratten verabreicht. Es traten keine Effekte auf das maternale Körpergewicht oder die Futteraufnahme auf. Die Anzahl lebender Feten, Postimplantationsverluste und Resorptionen, Geschlechterverhältnis und fetale Körpergewichte waren durch die Behandlung nicht signifikant verändert. Entwicklungstoxische Effekte traten bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag nicht auf. Auch Messungen des fetalen anogenitalen Abstands (AGD) zeigten keine substanzbedingten Effekte. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität betrug 1000 mg/kg KG und Tag, die höchste getestete Dosis (Saillenfait et al. 2013).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Diisotridecylphthalat war in einer Untersuchung aus den 1970er Jahren in Konzentrationen von bis zu 5000 µg/Platte mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems im Mutagenitätstest an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 nicht mutagen (ECB 2000).

Ditridecylphthalat führte in zwei Studien mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems ebenfalls nicht zu Mutationen an den *Salmonella typhimurium*-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie *Escherichia coli* WP2 uvrA. In einer Untersuchung trat ab Konzentrationen oberhalb von 625 µg/Platte Präzipitation der Testsubstanz (Lösungsmittel Dimethylsulfoxid) und in der höchsten Konzentration von 5000 µg/Platte Zytotoxizität auf. In der zweiten Studie wurde bis 10 000 µg/Platte weder ein Ausfallen der Testsubstanz noch Zytotoxizität berichtet. Mitlaufende Positiv- und Negativkontrollen bestätigten funktionierende Testsysteme (CPSC 2011).

Ditridecylphthalat induzierte keine Chromosomenaberrationen in Lungenzellen des Chinesischen Hamsters. Die Untersuchung wurde mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in Konzentrationen von bis zu 4750 µg/ml durchgeführt. Bei allen Konzentrationen traten Präzipitationen der Testsubstanz (Lösungsmittel Dimethylsulfoxid) auf. Mitlaufende Positiv- und Negativkontrollen bestätigten ein funktionierendes Testsystem (CPSC 2011).

5.6.2 In vivo

In einem valide durchgeführten Mikronukleustest an der Maus aus dem Jahr 1994 induzierte **Diisotridecylphthalat** (Reinheit 99,5 %; 0,5 % Bisphenol A) keinen signifikanten Anstieg an Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks. Es erhielten in dieser Studie je zehn männliche und weibliche

NMRI-Mäuse eine einmalige intraperitoneale Gabe der Testsubstanz in einer Dosis von 2000 mg/kg KG und Tag. Die Proben wurden 24 und 48 Stunden nach der Behandlung genommen. Klinische Zeichen von Toxizität traten nicht auf, ebenfalls keine Zytotoxizität an den Zielzellen. Die mitlaufende Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2017).

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

6 Bewertung

Der kritische Befund bei Ratten nach wiederholter oraler Gabe ist eine zentrilobuläre, hepatozelluläre Hypertrophie, begleitet von leicht erhöhten relativen Lebergewichten. Es liegen Hinweise auf eine Peroxisomenproliferation vor.

MAK-Wert. Es liegen keine Untersuchungen zur inhalativen Exposition beim Menschen oder am Tier mit **Ditridecylphthalat** oder **Diisotridecylphthalat** vor. Beide Phthalate zeigen, wie die anderen bisher von der Kommission bewerteten Phthalate, allenfalls eine schwache Reizwirkung an Haut und Augen. Zur möglichen lokalen Wirkung am Atemtrakt, die z. B. bei Aerosol-Exposition mit Di-n-butylphthalat zu Larynx-Metaplasien und Becherzellhyperplasie führt (Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010), gibt es für **Ditridecylphthalat** und **Diisotridecylphthalat** keine Daten.

In einer kombinierten Studie zur Reproduktionstoxizität und zur Toxizität nach wiederholter oraler Gabe von **Ditridecylphthalat** an Ratten (CPSC 2011) beträgt der LOAEL 50 mg/kg KG und Tag, basierend auf einem Anstieg der Zahl der weiblichen Tiere mit zentrilobulärer, hepatozellulärer Hypertrophie, einer geringeren Körpergewichtszunahme in den 15 Tagen vor der Verpaarung und einem geringeren Körpergewicht am Studienende, verglichen mit den Kontrolltieren. Der NOAEL liegt bei 10 mg/kg KG und Tag. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die orale Resorption (87 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die 73%ige inhalative Resorption. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass der NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt und eine Zunahme der Effekte bei chronischer Exposition nicht ausgeschlossen werden kann. Somit ergäbe sich eine Konzentration am Arbeitsplatz von 3,6 mg/m³ und nach dem Preferred Value Approach 2 mg/m³ für die einatembare Fraktion. Die Dampfsättigungskonzentration für **Ditridecylphthalat** beträgt ca. $7,2 \times 10^{-7}$ mg/m³, für **Diisotridecylphthalat** < 0,2 mg/m³, so dass die Stoffe bei dieser Konzentration als Aerosol vorliegen. Da das Aerosol bei Di-n-butylphthalat für die kritischen Effekte verant-

wortlich gemacht worden ist (Begründung „Di-n-butylphthalat“ 2010), wird aufgrund der fehlenden Inhalationsstudien kein MAK-Wert abgeleitet. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer kombinierten Studie zur Toxizität nach wiederholter Gabe und Reproduktions-/Entwicklungstoxizität mit **Ditridecylphthalat** an Ratten wurden keine signifikanten behandlungsbedingten Effekte auf Anzahl der Nachkommen, Geschlechterverhältnis, Körpergewicht, äußere Missbildungen und Überleben der Nachkommen bis zum 4. Laktationstag beobachtet. Der NOAEL für Fetotoxizität lag bei der höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag (CPSC 2011).

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondengabe von bis zu 1000 mg **Ditridecylphthalat**/kg KG und Tag vom 6. bis zum 20. Trächtigkeitstag an Sprague-Dawley-Ratten traten keine entwicklungs- oder maternaltoxischen Effekte auf. Auch Messungen des fetalen anogenitalen Abstands (AGD) waren ohne substanzbedingten Befund (Saillenfait et al. 2013).

Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung vor.

Die vorliegenden Untersuchungen mit **Diisotridecylphthalat** und **Ditridecylphthalat** geben keinen Hinweis auf ein genotoxisches Potenzial. Aus der kombinierten Studie an Ratten zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Reproduktionstoxizität ergibt sich ein Hinweis auf eine Peroxisomenproliferation in der Leber. Die Aktivität der Cyanidinsensitiven Palmitoyl-CoA-Oxidase, dem Markerenzym für Peroxisomenproliferation, wurde allerdings nicht bestimmt. Weitere Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus liegen nicht vor.

Diisotridecylphthalat und **Ditridecylphthalat** sind aufgrund der Kettenlänge dem von der Kommission bewerteten Diisodecylphthalat (Begründung „Diisodecylphthalat, Isomerengemisch“ 2011) strukturell relativ ähnlich. Letzteres zeigt ebenfalls eine peroxisomenproliferierende Wirkung und allenfalls eine schwache toxische Wirkung auf die Hoden. Die verfügbare Kanzerogenitätsstudie wurde wegen der vielen Mängel nicht zur Bewertung herangezogen. Diisodecylphthalat wurde in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B eingestuft, da bezüglich des Zielorgans Leber Hinweise auf einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie dem bei DEHP vorliegen, welches in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft ist, so dass in Analogie auch von einem tumorinduzierenden Wirkungsspektrum ausgegangen wurde (Begründung „Diisodecylphthalat, Isomerengemisch“ 2011).

Aufgrund der Struktur und auf Basis der vorliegenden Daten ist ein analoger Wirkmechanismus von **Diisotridecylphthalat** und **Ditridecylphthalat** zu dem in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuften DEHP ebenfalls plausibel, so dass der Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung von Diisotridecylphthalat und Ditridecylphthalat gegeben ist. Daher werden Diisotridecylphthalat und Ditridecylphthalat in Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Weder **Diisotridecylphthalat** noch **Ditridecylphthalat** zeigen in den vorliegenden In-vitro-Untersuchungen ein genotoxisches Potenzial. Auch ein Mikronukleustest an Mäusen mit intraperitonealer Gabe von **Diisotridecylphthalat** ist negativ. Studien an Keimzellen liegen nicht vor. Es erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Aus einer Studie mit dem strukturähnlichen Diisodecylphthalat an Ratten lässt sich eine Aufnahme von 2,7 mg unter Standardbedingungen berechnen (Abschnitt 3). Diese Aufnahmemenge wird auch für **Diisotridecylphthalat** bzw. **Ditridecylphthalat** unterstellt. Die systemisch tolerable Konzentration in der Luft beträgt 3,6 mg/m³ (siehe Abschnitt „Bewertung, MAK-Wert“) und somit liegt die inhalative Aufnahme bei 100 % inhalativer Resorption und 10 m³ Atemvolumen bei 36 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und **Diisotridecylphthalat** bzw. **Ditridecylphthalat** werden nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur kontakt- und atemwegssensibilisierenden Wirkung von **Diisotridecylphthalat** oder **Ditridecylphthalat** liegen keine positiven Befunde vor, so dass weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“ erfolgt.

7 Literatur

- CPSC (US Consumer Product Safety Commission) (2011) Final toxicity review for ditridecyl phthalate (DTDP), Contract No. CPSC-D-06-0006; CPSC, Bethesda, MD 20814, May 2, 2011
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Diisotridecyl phthalate, IUCLID dataset, 18. Feb. 2000, ECB, Ispra, Italien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on Diisotridecyl phthalate (CAS Number 27253-26-5), joint submission, first publication 18.03.2011, last modification 18.04.2017,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Elsisi A, Carter DE, Sipes IG (1989) Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol* 12: 70–77
- Maronpot RR, Yoshizawa K, Nyska A, Harada T, Flake G, Mueller G, Singh B, Ward JM (2010) Hepatic enzyme induction: histopathology. *Toxicol Pathol* 38: 776–795
- Medeiros AM, Devlin DJ, Keller LH (1999) Evaluation of skin sensitization response of dialkyl (C6-C13) phthalate esters. *Contact Dermatitis* 41: 287–289
- Saillenfait AM, Gallissot F, Sabaté JP, Remy A (2013) Prenatal developmental toxicity studies on diundecyl and ditridecyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 37: 49–55

abgeschlossen am 21.03.2018