

HIDRURO DE FÓSFORO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL HIDRURO DE FÓSFORO

DLEP 48

2010

VLA-ED®: 0,1 ppm (0,14 mg/m³)

VLA-EC®: 0,2 ppm (0,28 mg/m³)

Notación: –

Sinónimos: Fosfina, fosfamina, trihidruro de fósforo, fosfano

Nº CAS: 7803-51-2

Nº EINECS: 232-260-8

Nº CE: –

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El hidruro de fósforo o fosfamina pura es un gas incoloro e inodoro, que presenta un olor parecido al ajo cuando se sintetiza mediante hidrólisis de fosfuro de magnesio o de aluminio. Es explosiva a concentraciones superiores a 1,6% en aire y se inflama fácilmente a temperatura ambiente en presencia de otros hidruros de fósforo o espontáneamente en presencia de aire.

Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 1,41 mg/m³ = 1 ppm

Peso molecular: 34

Fórmula molecular: PH₃

Solubilidad: Soluble en alcohol etílico, éter y agua

Punto de fusión: –133 °C

Punto de ebullición: –87,7 °C

Presión de vapor: 101 kPa a – 87,5 °C

Densidad: 1,184 veces la del aire

Límite de explosividad: inferior 1,79%

Umbral de olor: 0,51 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

La fosfamina es muy escasa en la naturaleza, y aparece de manera transitoria en el gas metano de los pantanos y otros lugares donde se produzca la descomposición anaeróbica de materia que con-

tenga fósforo. La fosfamina presente en la atmósfera procede principalmente de las emisiones y emanaciones de procesos industriales, por el uso de fosfuros como raticidas y fumigantes, y por la acción del agua sobre fosfuros presentes como impurezas en materiales industriales.

La fosfamina se utiliza como fumigante en control de plagas y como agente intermedio en la síntesis de organofosfaminas y de derivados orgánicos de fosfonio. Las organofosfaminas se emplean como aditivo de combustibles y en aplicaciones farmacéuticas. Los compuestos de fosfonio se utilizan en la fabricación de polímeros que a su vez se emplean en tratamientos piroretardantes de tejidos. Además de las aplicaciones de la fosfamina ya citadas, se puede producir una exposición profesional en aquellas tareas donde se libera fosfamina (soldaduras, metalurgia, fabricación de semiconductores) y entre los trabajadores del transporte.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La fosfamina es un irritante muy potente de las vías respiratorias. Se han descrito síntomas gastrointestinales, respiratorios y del sistema nervioso central en trabajadores expuestos a concentraciones de menos de 10 ppm. Se absorbe directamente por los pulmones, pero no se dispone de información acerca de la absorción cutánea. Se produce una metabolización oxidativa y se excreta por la orina como hipofosfito, fosfito y ortofosfato (Curry *et al.*, 1959; Lam *et al.*, 1991).

La fosfamina es un potente agente reductor que reacciona con el oxígeno para producir sustancias activas oxigenadas. Su elevada afinidad por el oxígeno genera interacciones con hemoproteínas, tales como los citocromos de la cadena respiratoria y la hemoglobina. Tales actividades son probablemente la base de la toxicidad de la fosfamina. Los ensayos *in vitro* han demostrado que la exposición de los eritrocitos humanos a una concentración de fosfamina de 1 ppm (1,4 mg/m³) durante 4 horas puede provocar la formación de cuerpos de Heinz, un fenómeno relacionado con la degradación oxidativa de la hemoglobina (Potter *et al.*, 1991).

La toxicidad aguda por inhalación de la fosfamina es elevada, tanto en experi-

mentos con animales como con seres humanos. Se han establecido los valores de LC₅₀ a 4 horas de 11 ppm (15 mg/m³) en ratas y de cerca de 30 ppm (42 mg/m³) en ratones (Waritz y Brown, 1975; Omae *et al.*, 1996). Se han producido una serie de muertes por exposición aguda en seres humanos, si bien no se conocen las condiciones con la suficiente precisión (Harger y Spoylar, 1958; Hallermann y Pribilla, 1958). Trabajadores indios del sector de la fumigación expuestos a 0,17-2,11 ppm (0,25 - 2,95 mg/m³) de fosfamina durante 20-30 minutos experimentaron síntomas de irritación respiratoria, cefalea, aturdimiento, somnolencia, irritabilidad, náuseas y dolores epigástricos inmediatamente después de la exposición (Misra *et al.*, 1988). Se han descrito síntomas similares en trabajadores de astilleros expuestos a aproximadamente 1 ppm (1,4 mg/m³) (Roaldnes, 1982).

En numerosos estudios sobre exposición por inhalación en animales, no se han observado signos clínicos, cambios hematológicos, cambios en los análisis clínicos del suero o de la orina, ni signos patológicos de efectos en los gatos, cobayas y ratas expuestos a 1 ppm (1,4 mg/m³) de fosfamina durante 4-6 horas/día, 6 días/semana en un periodo de 24 semanas (Klimmer, 1969). Sin embargo, se produjeron casos de toxicidad grave y mortalidad a 5 ppm (7 mg/m³) en la misma serie de estudios. En otro estudio de inhalación con ratas, perfectamente documentado y de 90 días de duración, efectuado con arreglo a las normas de la OCDE y consistente en exposiciones diarias a 0, 0,3, 1 o 3 ppm (0, 0,4, 1,4, 4,2 mg/m³) de fosfamina durante 6 horas, no se apreciaron diferencias entre los animales expuestos y los del grupo de control al nivel mínimo de exposición de 0,3 ppm (0,4 mg/m³); los únicos cambios detectados a 1 ppm (1,4 mg/m³), concretamente disminución en la ganancia de peso corporal y en la ingesta de alimentos, son de muy dudoso interés desde el punto de vista toxicológico si no se dis-

pone de otras pruebas que lo corroboren (Newton *et al.*, 1993). En un breve estudio sobre toxicidad por exposición repetida por vía inhalatoria en ratones, se determinó que se producía una disminución en la ganancia de peso corporal, reducción asociada a la dosis de exposición y a todas las concentraciones ensayadas, de 0,3 a 4,5 ppm (de 0,4 a 6,5 mg/m³) (Barbosa *et al.*, 1994). La variación a 0,3 ppm no es estadísticamente significativa (0,4 mg/m³). No se dispone de suficiente información sobre los efectos a largo plazo de la exposición en seres humanos.

Se desconoce el perfil de la genotoxicidad de la fosfamina, dada la inexistencia de ensayos normalizados publicados de esta sustancia. Sí se han descrito algunos indicios *in vitro* de actividad clastogénica (Garry *et al.*, 1989). En estudios *in vivo* de genotoxicidad en animales, las ratas y ratones expuestos a 5 ppm (7 mg/m³) de fosfamina durante 9 o 10 días no mostraron signos de genotoxicidad en linfocitos periféricos, médula ósea ni células germinales (Kligerman *et al.*, 1994). En otro estudio, donde se expuso a ratones a 0, 0,3, 1, o 4,5 ppm (0, 0,4, 1,4 o 6,5 mg/m³) de fosfamina durante 6 horas/día, 5 días/semana y durante 13 semanas, se observaron algunos indicios de un incremento en la incidencia de micronucleación de eritrocitos periféricos y de linfocitos de la médula espinal al finalizar el periodo de exposición, y únicamente para la dosis más alta (cerca al LD50 en este laboratorio); no se observaron aumentos en los micronúcleos de eritrocitos periféricos ni de queratinocitos cutáneos en ratones sometidos a una exposición similar de 5,5 ppm (8 mg/m³) de fosfamina durante 2 semanas (Barbosa *et al.*, 1994).

En seres humanos, se ha descrito que la exposición a la fosfamina provoca una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas en los linfocitos del torrente sanguíneo en trabajadores del sector de

la fumigación de cereales en EE.UU. (Garry *et al.*, 1989, 1990). Sin embargo, un estudio de tipo similar realizado en Australia con trabajadores equivalentes no detectó ninguna prueba de este efecto (Barbosa y Bonin, 1994).

Como conclusión, el potencial genotóxico de la fosfamina podría darse únicamente a dosis elevadas y podría deberse a la generación de compuestos con oxígeno activo en el interior de la célula (Garry *et al.*, 1990). No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis de la fosfamina.

Un estudio estandarizado sobre la toxicidad en el desarrollo de ratas expuestas a concentraciones de hasta 5 ppm (7 mg/m³) de fosfamina durante 6 horas/día, los días 6-15 de gestación, no reveló efectos significativos ni en la madre ni en el desarrollo (Newton *et al.*, 1993).

RECOMENDACIÓN

Los numerosos estudios sobre exposición por inhalación de fosfamina en animales constituyen la mejor base disponible para establecer los límites adecuados de exposición profesional. Existe cierta incertidumbre sobre el NOAEL global, dado que no se ha podido determinar la causa de las variaciones en el aumento de peso corporal en ratas y ratones para valores de 0,3 a 1,0 ppm (de 0,4 a 1,4 mg/m³). A la vista de esta incertidumbre, el SCOEL recomienda un VLA-ED® de 0,1 ppm (0,14 mg/m³). Se recomienda asimismo un VLA-EC® (15 minutos) de 0,2 ppm (0,28 mg/m³), para limitar los picos de exposición que pudiesen provocar irritaciones.

No se considera necesario incluir la anotación "vía dérmica".

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

Barbosa, A. and Bonin, A. M. (1994). Evaluation of phosphine genotoxicity at occupational levels of exposure in New South Wales, Australia. *Occup. Environ. Med.* 51, 700-705.

Barbosa, A., Rosinova, E., Dempsey, J. and Bonin, A. M. (1994). Determination of genotoxic and other effects in mice following short term repeated-dose and subchronic inhalation exposure to phosphine. *Environ. Mol. Mutagen.* 24, 81-88.

Curry, A. S., Price, D. E. and Tryhorn, F. G. (1959). Absorption of zinc phosphide particles. *Nature* 184, 642-643.

Garry, V. F., Griffith, J., Danzl, T.J., Nelson, R.L., Whorton, E.B., Krueger, L. A. and Cervenka, J. (1989). Human genotoxicity: Pesticide applicators and phosphine. *Science* 246, 251-254.

Garry, V. F., Nelson, R.L., Danzl, T.J., Cervenka, J., Krueger, L.A., Griffith, J. and Whorton, E. B. (1990). Human genotoxicity in phosphine-exposed fumigant applicators. *Prog. Clin. Bio. Res.* 340C, 367-376.

Hallermann, W. and Pribilla, O. (1958). Tödliche Vergiftungen mit Phosphorwasserstoff. *Arch. Toxicol.* 17, 16-42.

Harger, R. N. and Spoylar, L. W. (1958). Toxicity of phosphine with a possible fatality from this poison. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health* 18, 497-504.

Kligerman, A. D., Bishop, J. B., Erexson, G. L., Price, H. C., O'Connor, R. W., Morgan, D. L. and Zeiger, E. (1994). Cytogenetic and germ cell effects of phosphine inhalation by rodents: II. Subacute exposures to rats and mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 24, 301-306.

Klimmer, O. R., (1969). Beitrag zur Wirkung des Phosphorwasserstoffes (PH₃). *Arch. Toxicol.* 24, 164-187.

Lam, W. W., Tola, R. F. and Casida, J. E., (1991). Oxidatively initiated phosphorylation reactions of phosphine. *J. Agric. Food Chem.* 39, 2274-2278.

Misra, U. K., Bhargava, S. K., Nag, D., Kidwai, M. M. and Lal, M. M. (1988). Occupational phosphine exposure in Indian workers. *Toxicol. Lett.* 42, 257-263.

Newton, P. E., Schroeder, R. E., Sullivan, J. B., Busey, W. M. and Banas, D. A. (1993). Inhalation toxicity of phosphine in the rat: acute, subchronic and developmental. *Inhal. Toxicol.* 5, 223-239.

Omae, K., Ishizuka, C., Nakashima, H., Sakurai, H., Yamakazi, K., Mori, K., Shibata, T., Kanoh, H., Kudo, M. and Tati, M. (1996). Acute and subacute inhalation toxicity of highly purified phosphine (PH₃) in male ICR mice. *J. Occup. Health*, 38, 36-42.

Potter, W. T., Rong, S., Griffith, J., White, J. and Garry, V. F. (1991). Phosphine-mediated Heinz body formation and hemoglobin oxidation in human erythrocytes. *Toxicol. Lett.* 57, 37-45.

Roaldnes, J. (1982). Fosfinforgiftning ved maskinering af sergjern. *Norsk bedr.h.tj.* 1, 12-16.

Schmidt, A. and Jernes, J. E. (1993). Occupational exposure limits: Criteria Document for Phosphine.

Waritz, R. S. and Brown, R. M. (1975). Acute and subacute inhalation toxicities of phosphine, phenylphosphine and triphenylphosphine. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36, 452-458.