

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Phenylzinnverbindungen

MAK-Begründung, Nachtrag

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: Phenylzinnverbindungen; Kanzerogenität; Immuntoxizität; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Atemvolumen; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Sensibilisierung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Phenylzinnverbindungen. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Feb;3(1):231-237]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb240668verd0064_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb240668verd0064>

Addendum abgeschlossen: 05 Okt 2016

Erstveröffentlichung (Online): 15 Feb 2018

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



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

Phenyltin compounds¹⁾

[Phenylzinnverbindungen]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb240668verd0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the Pregnancy Risk Group of phenyltin compounds [e. g. 76-87-9 for triphenyltin hydroxide]. Phenyltin compounds are carcinogenic. Inhalation of 0.3 g triphenyltin hydroxide/m³ results in haematological and biochemical changes in rats. A concentration of 0.014 mg triphenyltin hydroxide/m³ shows no effects. A MAK value of 0.002 mg tin/m³ had been set. This value is now reaffirmed even considering the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT values, chapters I b and I c). Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. The default excursion factor of 2 is confirmed because of the highly cytotoxic effects of phenyltin compounds.

Phenyltin compounds had been classified in Pregnancy Risk Group C because the NAEC for developmental toxicity is 0.09 mg tin/m³ for rabbits. There is no new data on developmental toxicity. This classification is retained even considering the increased respiratory volume at the workplace.

Keywords

Dicyclohexylhydroxyphenylzinn; Trichlorphenylzinn; Diphenylzinn; Diphenylzinnoxid; Diphenylzinndichlorid; Diphenylzinndibromid; Triphenylzinn; Triphenylzinnohydroxid; Triphenylzinnoacetat; Triphenylzinnochlorid; Triphenylzinnofluorid; Triphenylzinnoiodid; Bis(triphenylzinn)oxid; Bis(triphenylzinn)sulfat; Bis(triphenylzinn)sulfid; Tetraphenylzinn; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Spitzenbegrenzung; 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), Adenauererring 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)

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

Phenylzinnverbindungen¹⁾

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2009)	0,0004 ml/m³ (ppm) = 0,002 mg/m³ (als Zinn)
Spitzenbegrenzung (2009)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2009)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2009)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2009)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–

Zu den Phenylzinnverbindungen liegt eine Begründung aus dem Jahr 2010 vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter den experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient kleiner als 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Die meisten Phenylzinnverbindungen liegen aufgrund des geringen Dampfdrucks (Begründung 2010) überwiegend als Aerosol vor, deshalb ist das erhöhte Atemvolumen zu berücksichtigen. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert der Phenylzinnverbindungen geändert werden muss.

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

In der Begründung aus dem Jahr 2010 wurde eine 13-Wochen-Inhalationsstudie an Ratten mit Exposition gegen Triphenylzinnhydroxid (TPTH) aufgeführt. Es ergaben sich ab 0,014 mg TPTH/m³ ein verringerter Calcium- und Phosphorgehalt im Serum, ab 0,338 mg TPTH/m³ ein Abfall der Leukozytenzahl bei den weiblichen Tieren, und bei ca. 2 mg TPTH/m³ kam es zu massiven Reizeffekten in den Atemwegen

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Tab. 1 Wirkung von Triphenylzinnhydroxid (TPTH) nach 13-wöchiger inhalativer Verabreichung bei Ratten

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , Wistar, 5 ♂, 5 ♀	13 Wochen , 0; 0,014; 0,338 od. 1,997 mg TPTH /m ³ (0; 0,005; 0,11 od. 0,65 mg Sn/m ³), Nasenexposition, 6 h/d, 5 d/Wo, 4 Wo Erholungszeit, Reinheit: 96,2 %, MMAD 3 µM	ab 0,005 mg Sn/m³: NOAEC ♀: Calcium- u. Phosphorgehalt im Serum ↓; ab 0,11 mg Sn/m³: ♀ : Leukozytenzahl ↓, Glukose- u. Gesamt-Bilirubingehalt ↓, ♂: Calciumgehalt im Serum ↓; 0,65 mg Sn/m³: ♂ : 100%ige Letalität, relatives Lungengew. ↑; ♂, ♀: erschwerte Atmung, Atem- geräusche (auch noch in der 1. Erholungswoche); ♀: Erythrozytenzahl ↓, Hämoglobin- gehalt u. Hämatokritwert ↓, Thrombo- zytenzahl ↑, Kreatinin ↓, Albumin ↓, γ-GT ↓, Kaliumgehalt ↓, IgG ↑; histopathologische Befunde: degenerative u. entzündliche Schädigungen im vorderen Teil der Nasenhöhle, in Trachea u. Lunge	Hoechst AG 1989 a

MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser; γ-GT: γ-Glutamyltransferase;
IgG: Immunglobulin G

mit Todesfolge. Die Darstellung der Studienbefunde findet sich in der Tabelle 1 (Begründung 2010).

Da der Abstand zwischen der NOAEC und der LOAEC in der Studie der Hoechst AG (1989 a) sehr groß war, erfolgte eine Benchmarkberechnung, um den NAEL näher einzugrenzen. Als Benchmarkresponse wurde eine Verminderung der Leukozytenzahl um eine Standardabweichung vom Kontrollwert gewählt. Mit einer BMD von 0,018 mg Zinn/m³ und einer BMDL von 0,005 mg Zinn/m³ ergab die Benchmarkberechnung eine ähnliche Konzentration ohne Effekt wie die NOAEC (Begründung 2010).

Die dosisabhängige und auch signifikante Abnahme der Leukozytenzahl bei weiblichen Ratten mit einer LOAEC von ca. 0,3 mg **TPTH**/m³ (ca. 0,11 mg Zinn/m³) wurde auch bei der n-Butylzinnverbindung Tributylzinnoxid nach inhalativer Aufnahme beobachtet. Sie trat jedoch in einer vierwöchigen Inhalationsstudie erst bei 2,8 mg Tributylzinnoxid/m³ (1,12 mg Zinn/m³) auf (siehe Begründung „n-Butylzinnverbindungen“ 2008).

Tab. 2 NOAEL und LOAEL für die Verringerung der Leukozytenzahl mit steigender Expositionsdauer bei Ratten nach wiederholter oraler Triphenylzinnhydroxid-Verabreichung mit dem Futter

Dauer		NOAEL [mg Sn/kg KG und Tag]	LOAEL [mg Sn/kg KG und Tag]	Toxikokinetische Übertragung*		Literatur
				NAEC [mg Sn/m ³]	LAEC [mg Sn/m ³]	
28 Tage	♂	0,8	2,0	0,6	1,5	HCC 1990
90 Tage	♀	0,1	0,6	0,07	0,4	Hoechst AG 1989 b
90 Tage	♂	–	0,16	–	0,1	Verschuuren et al. 1966
2 Jahre	♂	0,04	0,1	0,03	0,07	TNO 1970
	♀	0,1	0,2	0,07	0,1	

* Bei der Übertragung eines NOAEL bzw. LOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratte und Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die experimentell bestimmte orale Resorption (30 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption und die am Arbeitsplatz nur an fünf Tagen pro Woche stattfindende Exposition (7:5).

Orale Aufnahme

Um zu prüfen, ob sich nach wiederholter Aufnahme die Leukozytenzahl auch in Abhängigkeit von der Expositionsdauer noch weiter reduziert, können nur Studien mit oraler Verabreichung herangezogen werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der NOAEC und der LOAEC aus der Inhalationsstudie mit den NOAEL und LOAEL aus Studien an Ratten mit Gabe von **TPTH** mit dem Futter sind die entsprechenden berechneten NAEC- und LAEC-Werte aufgeführt (siehe Tabelle 2). Anhand der LOAEL bzw. LAEC aus den oralen Studien zeigt sich eine deutliche Verringerung der Leukozytenzahl zwischen einer 28- und 90-tägigen TPTH-Aufnahme.

Die detaillierten Expositionsangaben und alle weiteren Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 10 der Begründung 2010 zu finden.

Ratten sind hinsichtlich der TPTH-induzierten Abnahme der Leukozytenzahl nicht die empfindlichste Tierart. Im Vergleich zu anderen Spezies reagierten Meer-schweinchen nach wiederholter oraler TPTH-Gabe (NOAEL < 0,03 mg Zinn/kg KG und Tag, siehe Tabelle 3) sensibler als Ratten, Kaninchen, Hunde, Hamster oder Mäuse (NOAEL 0,04 bis 0,3 mg/kg KG und Tag) (Begründung 2010).

Tab. 3 Wirkung von Triphenylzinnhydroxid (TPTH) bei Meerschweinchen nach wiederholter oraler Verabreichung mit dem Futter

Spezies	Dosis [mg/kg KG]	Befunde	Literatur
Meerschweinchen, k. A., je 10 ♂, ♀	90 Tage, 0; 2,5; 5; 10; 20 od. 50 mg TPTH /kg Futter (ca. 0; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 od. 2 mg/kg KG u. Tag; ca. 0; 0,03; 0,06; 0,13; 0,26 od. 0,65 mg Sn/kg KG u. Tag), Reinheit: 97,1 %	ab 0,03 mg Sn/kg KG: ♀: Hämoglobingehalt, Leukozyten- u. Lymphozytenzahl ↓; ab 0,13 mg Sn/kg KG: ♀: Milzgewicht ↓, Mortalität 1/20; ab 0,26 mg Sn/kg KG: KG-Entw. ↓, Thymus-, Uterus- u. Hodengew. ↓, Atrophie der weißen Pulpa der Milz, Mortalität 5/20; 0,65 mg Sn/kg KG: Entzündungen der mesenterischen Lymphdrüsen, mykotische Enteritis, Mortalität 100 %	Verschuuren et al. 1966

Aus dem LOAEL von 0,03 mg Zinn/kg KG und Tag kann für Meerschweinchen ein NAEL (LOAEL:3) von 0,01 mg Zinn/kg KG und eine NAEC von 0,009 mg Zinn/m³ (siehe Berechnung unter der Tabelle 2, jedoch mit dem speziesspezifischen Korrekturwert von 1:3,4) extrapoliert werden.

Bewertung

Kritischer Effekt von Triphenylzinnhydroxid ist die kanzerogene Wirkung. Da als kanzerogenes Agens das Phenylzinnkation gilt, werden alle Phenylzinnverbindungen als kanzerogen angesehen. Nach wiederholter Verabreichung verursachen Phenylzinnverbindungen Störungen des Immunsystems und Entwicklungstoxizität (Begründung 2010).

MAK-Wert. Für die Aufstellung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor. Aus einem 13-Wochen-Inhalationsversuch an Ratten mit Triphenylzinnhydroxid (TPTH) ergab sich eine NOAEC von 0,014 mg TPTH/m³ (0,005 mg Zinn/m³). Die nächsthöhere untersuchte Konzentration war 0,3 mg TPTH/m³ (0,11 mg Zinn/m³), bei der es zu Veränderungen hämatologischer und biochemischer Parameter kam (Hoechst AG 1989 a). Da der Abstand zwischen der NOAEC und der LOAEC sehr groß war, wurde zur Eingrenzung der NAEC eine Benchmark-Berechnung durchgeführt, die mit einer BMD von 0,018 mg Zinn/m³ und einer BMDL von 0,005 mg Zinn/m³ eine ähnliche Konzentration ohne Effekt ergab wie die NOAEC. Trotz des großen Abstandes zwischen NOAEC und LOAEC wurde im Jahr 2009 die NOAEC von 0,014 mg TPTH/m³ für die MAK-Wert-Ableitung herangezogen, vor allem, da Ratten hinsichtlich der toxischen Wirkungen der Phenylzinnverbindungen nicht die empfindlichste Spezies darstellten. Es wurde mit dem üblichen Abstand von 2 zur NOAEC im Tierversuch und dem „Preferred Value Approach“ ein MAK-Wert von 0,005 mg TPTH/m³ und umgerechnet auf das Zinn

ein Wert von 0,002 mg Zinn/m³ abgeleitet. Da jedoch das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen tierexperimentellen Bedingungen (1:2), würde sich aufgrund der nachgewiesenen Wirkungsverstärkung mit der Zeit bezüglich der Abnahme der Leukozytenzahl (1:2) rechnerisch eine Absenkung des MAK-Wertes auf 0,0005 mg Zinn/m³ ergeben. Vor allem durch die große Differenz zwischen der niedrigsten und der mittleren Expositionskonzentration liegt die NOAEC um mehr als das 20-Fache unterhalb der LOAEC. Daher geht die Kommission davon aus, dass bei diesem großen Konzentrationsabstand die Wirkungsverstärkung mit der Zeit und das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz durch den MAK-Wert bereits abgedeckt sind. Unterstützung für die Beibehaltung des bestehenden MAK-Wertes liefern die Ergebnisse aus einer 13-Wochen-Studie mit Verabreichung von TPTH-haltigem Futter an die für Phenylzinnverbindungen empfindlichste Spezies, dem Meerschweinchen (Verschuuren et al. 1966). Aus dieser lässt sich eine NAEC von 0,009 mg Zinn/m³ extrapolieren. Unter Berücksichtigung der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) und der möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1:2) errechnet sich eine Konzentration ohne Wirkung von 0,0022 mg Zinn/m³. Der MAK-Wert von 0,002 mg Zinn/m³ kann damit beibehalten werden.

Da bei den anderen Phenylzinnverbindungen ähnliche systemische Wirkungen aufgetreten sind und für diese nicht die Liganden, sondern das Phenylzinnkation verantwortlich ist, bleibt der MAK-Wert auch für alle anderen Phenylzinnverbindungen bestehen.

Spitzenbegrenzung. Die Daten zur Reizwirkung der Phenylzinnverbindungen waren nicht einheitlich, teilweise sogar widersprüchlich. Aus einem 13-Wochen-Inhalationsversuch an Ratten lässt sich eine NOAEC von 0,3 mg Triphenylzinnhydrid/m³ (0,1 mg Zinn/m³) für die Reizwirkung am Respirationstrakt ableiten. Aufgrund der im Vordergrund stehenden systemischen Wirkung wird für die Phenylzinnverbindungen die Spitzenbegrenzung nach Kategorie II und wegen der starken Zytotoxizität ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt (Begründung 2010).

Fruchtschädigende Wirkung. Phenylzinnverbindungen führten bei Ratten, Mäusen und Kaninchen zu Ossifikationsstörungen sowie zu pränataler und postnataler Mortalität. Da bei Kaninchen die Abstände zwischen NAEC (ca. 0,09 mg Zinn/m³) bzw. LAEC (ca. 0,26 mg Zinn/m³) für Entwicklungstoxizität (Begründung 2010) und dem MAK-Wert von 0,002 mg Zinn/m³ ausreichend groß sind, bleibt für die Phenylzinnverbindungen die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C bestehen.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Da zur kanzerogenen und keimzellmutagenen Wirkung keine neuen Studien vorliegen, wird die Einstufung in die Kategorie 4 für Kanzerogene beibehalten und es erfolgt auch weiterhin keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Die Phenylzinnverbindungen sind mit „H“ markiert (Begründung 2010). Da keine neuen Daten vorliegen, bleibt die Markierung bestehen.

Sensibilisierende Wirkung. Da zur haut- und atemwegssensibilisierenden Wirkung keine neuen Studien vorliegen, erfolgt weiterhin keine Markierung mit „Sh“ oder „Sa“.

1 Literatur

- HCC (Hoechst-Celanese Corporation) (1990) 28-day oral (diet) immunotoxicity study of triphenyltin hydroxide (TPTH), substance technical (Code HOE 029664 OFZD97 0004) in rats. Bericht L08252SN02 (A44054) des Life Science Research, Chicago, IL, USA, unveröffentlicht
- Hoechst AG (1989 a) Fentin hydroxide (TPTH) technical grade. Subchronic (90-days) repeated dose inhalation toxicity study in rats. Bericht 202353 (A40323) der RCC Research and Consulting Company AG, Carouge-Geneva, CH, unveröffentlicht
- Hoechst AG (1989 b) TPTH-technical (Code: HOE 029664 OF ZD97 0004) oncogenicity 80-week feeding study in mice. Bericht 047002 (A40467) der RCC Research and Consulting Company AG, Itingen, CH, unveröffentlicht
- TNO (Netherlands Organization for Applied Scientific Research) (1970) Chronic toxicity study with triphenyltin hydroxide in rats for two years. Bericht R-3138, TNO, Zeist, NL, unveröffentlicht
- Verschuuren HG, Kroes R, Vink HH, Van Esch GJ (1966) Short-term toxicity studies with triphenyltin compounds in rats and guinea-pigs. Food Cosmet Toxicol 4: 35–45

abgeschlossen am 05.10.2016