

Ausgabe: April 2014

Stand: November 2013

n-Butylzinnverbindungen

1. AGW

Butylzinnverbindungen sind nicht als Kanzerogene legal eingestuft.

Da n-Butylzinnverbindungen insgesamt nicht gentoxisch sind und für die kanzerogenen Effekte Wirkschwellen zeigen und der NOAEL für die nichtkanzerogenen Effekte deutlich unter Dosierungen liegt, bei denen vermehrt Tumoren gefunden wurden, wird gemäß Leitfaden ein AGW abgeleitet.

AGW: 0,009 mg Zinn/m³ (0,0018 ppm Zinn)

Überschreitungsfaktor: Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1

Perkutane Aufnahme: H

Reproduktionstoxizität: Mono, Tetra: Y, Di, Tri: Z

2. Stoffcharakterisierung

Aus Dossiers der ECHA Website für repräsentative Vertreter

| | |
|--|---|
| Name: | Mono-n-butylzinntrichlorid MBTC |
| Formel: | C ₄ H ₉ SnCl ₃ |
| Molekulargewicht: | 282,2 g/mol |
| CAS-Nr.: | 1118-46-3 |
| EC-Nr.: | 214-263-6 |
| Schmelzpunkt: | -63°C |
| Siedepunkt: | 79°C (5,25 mmHg) |
| Wasserlöslichkeit: | mischbar (Zersetzung zum Hydroxid) |
| Verteilungskoeffizient (logP _{O/W}): | - |
| Umrechnungsfaktoren: | 42% Sn |

Einstufung nach Annex VI CLP 1272/008

keine

Di-n-butylzinnverbindungen

| | |
|--|--|
| Name: | Di-n-butylzinndichlorid DBTC |
| Formel: | C ₈ H ₁₈ SnCl ₂ |
| Molekulargewicht: | 303,8 g/mol |
| CAS-Nr.: | 683-18-1 |
| EC-Nr.: | 211-670-0 |
| Schmelzpunkt: | 37,7°C |
| Siedepunkt: | 148°C (16 hPa) |
| Wasserlöslichkeit: | - (Zersetzung) |
| Verteilungskoeffizient (logP _{O/W}): | 0,97 |
| Umrechnungsfaktoren: | 39% Sn |

Einstufung nach Annex VI CLP 1272/008
 Skin Corr 1B; H314
 Muta 2; H341
 Repr 1B; H360FD
 STOT RE 1; H372

| | |
|--|---|
| Name: | Di-n-butylzinndiacetat DBTA |
| Formel: | C ₁₀ H ₂₄ O ₄ Sn |
| Molekulargewicht: | 350,8 g/mol |
| CAS-Nr.: | 1067-33-0 |
| EC-Nr.: | 213-928-8 |
| Schmelzpunkt: | 9°C |
| Siedepunkt: | 146°C (1330 Pa) |
| Wasserlöslichkeit: | 0,4 g/l |
| Verteilungskoeffizient (logP _{O/W}): | 3,39 |
| Umrechnungsfaktoren: | 34% Sn |

Einstufung nach Annex VI CLP 1272/008
 keine

Tri-n-butylzinnverbindungen

| | |
|-------------------|--------------------------------------|
| Name: | Tributylzinchlorid TBTC |
| Formel: | C ₁₂ H ₂₇ SnCl |
| Molekulargewicht: | 325,5 |
| CAS-Nr.: | 1461-22-9 |
| EC-Nr.: | 215-958-7 |
| Schmelzpunkt: | < -20°C |

Siedepunkt: 233°C (Zersetzung)
 Wasserlöslichkeit: 75,8 mg/l (20°C)
 Verteilungskoeffizient (logP_{OW}): 2,21
 Umrechnungsfaktoren: 36% Sn

Einstufung nach Annex VI CLP 1272/008 (allg. Einstufung für Tributylzinnverbindungen)
 Skin Irrit2; H315
 Eye Irrit2; H319
 STOT RE 1; H372

Name: **Tributylzinnoxid**
 TBTO

Formel: C₂₄H₅₄OSn₂
 Molekulargewicht: 596,1
 CAS-Nr.: 56-35-9
 EC-Nr.: 200-268-0
 Schmelzpunkt: -45°C
 Siedepunkt: 180°C (2 mmHg)
 Wasserlöslichkeit: 71,2 mg/l
 Verteilungskoeffizient (logP_{OW}): 2,2
 Umrechnungsfaktoren: 40% Sn

Einstufung nach Annex VI CLP 1272/008 (allg. Einstufung für Tributylzinnverbindungen)
 Skin Irrit2; H315
 Eye Irrit2; H319
 STOT RE 1; H372

Tetra-n-butylzinn

Name: **Tetra-n-butylzinn**
 TTBT

Formel: C₁₆H₃₆Sn
 Molekulargewicht: 347,2 g/mol
 CAS-Nr.: 1461-25-2
 EC-Nr.: 215-960-8
 Schmelzpunkt: < -20°C
 Siedepunkt: > 163,2°C (Zersetzung)
 Wasserlöslichkeit: < 0,0964 mg/l (20°C)
 Verteilungskoeffizient (logP_{OW}): > 5,07
 Umrechnungsfaktoren: 34% Sn

Einstufung nach Annex VI CLP 1272/008
 keine

3. Einleitung

Für Organozinnverbindungen charakteristisch ist die Bindung des Zinns zu einer Alkyl/Arylgruppe sowie zu weiteren anionischen Liganden, wobei der Organozinnanteil eher die Toxizität, der anionische Ligand vorwiegend die physikochemischen Eigenschaften bestimmt.

In der vorliegenden Bewertung werden Butylzinnverbindungen mit einer unterschiedlichen Anzahl an n-Butylliganden adressiert; gemeinsames Strukturmerkmal ist die Kettenlänge des organischen Liganden, deren Anzahl aber die Toxizität wesentlich bestimmt.

Die Datengrundlage für die vorliegende Bewertung liefern die MAK-Bewertungen (DFG, 1990, 2008 und 2012), in denen sich ausführlichere Beschreibungen der relevanten toxikologischen Studien finden, die hier alle sekundär zitiert werden.

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Die Aufnahme von Tri-n-butylzinnoxid (TBTO) aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgt bei Ratten zu 20 bis 50%. Angaben zur oralen Resorption von Mono-, Di- oder Tetra-n-butylzinnverbindungen liegen nicht vor. Daher wird für alle n-Butylzinnverbindungen von einer oralen Resorption von 20% ausgegangen (analog zu den Octylzinnverbindungen). Aufgrund fehlender Daten zur inhalativen Resorption von n-Butylzinnverbindungen beim Menschen, wird als „Worst Case“ von einer inhalativen Resorption von 100% ausgegangen.

5. Akute Toxizität

Die Mono-n-Butylzinnverbindungen und Tetrabutylzinn zeigen eine geringe akute Toxizität. Orale LD₅₀-Werte bei der Ratte liegen zwischen 300 > 2000 mg/kg KG. Di- und vor allem Tri-n-butylzinnverbindungen sind mit oralen LD₅₀-Werten von 50 bis 500 mg/kg toxischer. Die dermale Toxizität für Ratten und Kaninchen ist mit LD₅₀-Werten von 600 und > 2000 mg/kg KG für Mono-, Di- und Tri-n-butylzinnverbindungen geringer. Die 4-h-LC₅₀ für Ratten von DBTC beträgt 59, für Dibutylzinnmaleat (DBTM) 317 mg/m³ und für TBTO 65 mg/m³.

6. Reiz-/Ätzwirkung

Mono-, Di- und Tri-n-butylzinnverbindungen sind in Abhängigkeit von den Liganden schwach reizend bis ätzend an der Haut und dem Auge von Kaninchen. Am stärksten wirksam sind die Fluoride, Chloride und TBTO für dessen 0,22%ige wässrige Lösung nekrotische Wirkungen am Auge beschrieben worden sind. Tetra-n-butylzinn ist leicht augenreizend, Daten zur Hautreizung fehlen (DFG 2008). In-vitro-Tests mit Tetra-n-butylzinn zeigen dagegen starke Augenreizung und Hautreizung an (ECHA Website). Alle oben genannten Verbindungen zeigen laut Selbsteinstufungen auf der ECHA Website bezüglich Augenreizwirkung ein starkes Reizpotenzial.

7. Sensibilisierung

Mono- und Di-n-butylzinn-2-ethylhexylmercaptoacetat erwiesen sich als sensibilisierend im Maximierungstest an Meerschweinchen. Bei den n-Butylzinnverbindungen

ist für eine sensibilisierende Wirkung nicht das Alkylzinnkation verantwortlich, sondern die organischen Liganden.

8. Toxizität nach wiederholter Belastung

Aufgrund der großen Anzahl an oralen Studien, die mit verschiedenen Butylzinnverbindungen durchgeführt worden sind, sind diese tabellarisch gelistet. Die inhalativen Studien sind in Textform beschrieben.

Inhalation

Je 35 männliche und weibliche CD-Ratten wurden 28 Tage lang, 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, gegen ein Dampf-Aerosol-Gemisch von 0, 1, 10 oder 30 mg **MBTC**/m³ (Partikelgröße 0,98–1,7 µm) Ganzkörper-exponiert. Je zehn Tiere wurden direkt nach Expositionsende getötet, die anderen nach einer Beobachtungszeit von zwei bis vier Wochen. Bei 30 mg/m³ starben drei männliche Ratten und eine weibliche Ratte noch während der Exposition. Als Vergiftungssymptome traten schleimiger Nasenausfluss, Rasselgeräusche, Tränenfluss, Speichelfluss, stumpfes Fell, abdominale Blähungen (männliche Tiere) und anogenitale Fellverfärbungen auf. Es ist nicht auszuschließen, dass die Fellverfärbungen durch die Ausscheidung des gelb bis braun gefärbten MBTC selbst verursacht wurden. Während der Expositionszeit verringerte sich in allen Behandlungsgruppen das Körpergewicht bei allen männlichen Tieren und teilweise auch bei weiblichen Tieren. Hämoglobingehalt (bei männlichen und weiblichen Tieren), Erythrozytenzahl (männliche Tiere) und Hämatokritwert (weibliche Tiere) stiegen dosisabhängig ab 1 mg/m³ an. Die hämatologischen Befunde normalisierten sich innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Weitere Untersuchungen zeigten Verfärbungen und amorphes Material in der Lunge, alveoläre Ödeme, peribronchiale Ansammlungen lymphoider Zellen, perivaskuläre Infiltrationen lymphoider Zellen und eine Akkumulation von Makrophagen in den Alveolen. Histologische Untersuchungen von Thymus, Milz und Lymphknoten fanden nicht statt. Aus dieser Studie ist eine LOAEC von 1 mg/m³ ersichtlich. Eine NOAEC kann nicht angegeben werden (Parametrix Inc 2006 f in DFG 2008).

In einem Inhalationsversuch wurden je zehn juvenile männliche und weibliche Wistar-Ratten 29 bis 32 Tage lang, vier Stunden pro Tag, bei 21 bis 24 Expositionen, gegen **TBTO**-Dampf-Konzentrationen von 0; 0,03 oder 0,16 mg/m³ sowie gegen ein Aerosol von 2,8 mg TBTO/m³ exponiert. Bei 0,03 oder 0,16 mg TBTO/m³ traten keine substanzbedingten Effekte auf. Bei 2,8 mg TBTO/m³ starben fünf männliche und sechs weibliche Tiere. Als Vergiftungssymptome wurden Apathie, Nasenausfluss, Atemgeräusche, Dyspnoe, raues Fell und Abmagerung beobachtet. Bei den männlichen Tieren kam es zu einer signifikant verringerten Futteraufnahme, verbunden mit einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung. Es zeigte sich bei weiblichen Tieren im Serum eine erhöhte Anzahl der Erythrozyten und Thrombozyten und bei männlichen Tieren eine Abnahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten. Zudem erfolgten eine Abnahme der α- und β-Globuline sowie ein Anstieg des Albumin-Globulin-Verhältnisses. Histologisch wurden entzündliche Reaktionen im gesamten Atemtrakt sowie Veränderungen der lymphatischen Organe, wie Thymusrückbildung, Abnahme der Lymphozytenzahl in den Thymus-abhängigen Bereichen von Milz und Lymphknoten nachgewiesen. Aus dieser Studie ergibt sich eine NOAEC von 0,16 mg TBTO/m³ (Schering AG 1983 in DFG 2008).

Da nur eine 28-Tage-Studie vorliegt, der AGW aber für langfristige Exposition abgeleitet wird, wird das Ergebnis einer 13-Wochen-Studie mit dem ebenfalls stark reizenden Triphenylzinnhydroxid (TPTH) für die Bewertung der lokalen Reizwirkung mit herangezogen:

In einem subchronischen Inhalationsversuch führte TPTH bei Ratten, die 6 Std./Tag, 5 Tage/Woche über 13 Wochen einer Exposition über die Nase ausgesetzt waren, zu Veränderungen biochemischer und hämatologischer Parameter. Bei ca. 2 mg TPTH/m³ (0,65 mg Zinn/m³) kam es zu massiven Reizeffekten in den Atemwegen mit Todesfolge. 0,3 mg TPTH/m³ (0,11 mg Sn/m³) war die lokale NOAEC (AGW-Begründung Phenylzinnverbindungen).

Oral

| | | | |
|---|---|--|-----------------------------|
| MBTC | | | Lit. aus DFG 2008 |
| Ratte, Wistar, je 10 ♂, ♀ | 13 Wochen, 0, 300, 1500, 7500 mg MBTC/kg Futter (ca. 0, 20, 100, 529 mg/kg KG u. Tag) | ca. 100 mg/kg KG: NOAEL; bei ca. 529 mg/kg KG: rel. Lebergew. ↑, Serum: Aktivität von ALT ↑, AST ↑, γ-GT ↑, Gallensäuren ↓, Triglyzeride ↓, Phospholipide ↓, Kalium ↓, Prothrombinzeit ↑, ♂: Anzahl der Retikulozyten ↓, Leuko- u. Lymphozyten ↑, ♀: mittleres Erythrozytenvolumen ↓; keine auffälligen Befunde bei histopathologischer Untersuchung | Parametrix Inc 2006 f |
| DBTC | | | |
| Ratte, Wistar (juvenil), je 10 ♂, ♀ | 14 Tage, 0, 50, 150 mg DBTC/kg Futter (ca. 0, 5, 15 mg/kg KG u. Tag) | ab ca. 5 mg/kg KG: dosisabh. rel. Gew. von Thymus, Milz u. Lymphknoten ↓ (bei KG ↓), Lymphozytengehalt in lymphatischen Organen ↓, bes. in Thymusrinde ↓, humorale Immunität (AK-Bildung gegen Schafserythrozyten) ↓ bei ca. 15 mg/kg KG: zelluläre Immunität (Abstoßungsreaktion gegen implantierte Haut) ↓; rel. Lebergew. ↑; Leber: Proliferation der Epithelzellen der Gallengänge, Pericholangitis, periportale Fibrose; Niere unauffällig; keine weiteren Organe untersucht | Seinen et al. 1977 a |
| Ratte, Wistar, je 10 ♂ | 14 Tage, 0, 50, 100 mg DBTC/kg Futter (ca. 0; 5; 10 mg/kg KG u. Tag) | ab ca. 5 mg/kg KG: KG sig. ↓, rel. Thymus- u. Milzgew. sig. ↓ bei ca. 10 mg/kg KG: rel. Lebergew. sig. ↑, Mortalität: 2/10; Mangel der Lymphozyten in den lymphatischen Organen, besonders in Thymusrinde u. Milz; Leber: Proliferation der Epithelzellen der Gallengänge u. Pericholangitis; Niere unauffällig; keine weiteren Organe untersucht | Penninks und Seinen 1982 |
| Maus, Swiss (juvenil), je 10 ♂ | 14 Tage, 0, 50, 150 mg DBTC/kg Futter (ca. 0; 7,5; 22,5 mg/kg KG u. Tag) | ca. 22,5 mg/kg KG: NOAEL für Effekte auf KG, Thymus-, Milz- und Lymphknotengewichte; keine weiteren Untersuchungen | Seinen et al. 1977 a |
| TBTC | | | |
| Ratte, Wistar, je 10 ♂ | 14 Tage, 0, 15, 50, 100 mg TBTC/kg Futter (ca. 0; 1,5; 5; 10 mg TBTC/kg KG u. Tag) | ca. 1,5 mg/kg KG: NOAEL ab ca. 5 mg/kg KG: abs. u. rel. Thymusgew. sig. ↓, rel. Lebergew. sig. u. dosisabh. ↑, rel. Milzgew. sig. ↓; Lymphozytenzahl in Thymusrinde ↓ 10 mg/kg KG: KG-Entw. sig. ↓, Futteraufnahme sig. ↓, Gehirngew. sig. ↓ | Snoeij et al. 1985 |

| | | | |
|---|--|--|-----------------------|
| Ratte, Wistar, je 4–8 ♂ | 28 Tage, 0, 0,5, 25 mg TBTC/kg Futter (ca. 0; 0,05; 2,5 mg TBTC/kg KG u. Tag) | ca. 0,05 mg/kg KG: NOAEL ca. 2,5 mg/kg KG: eine Woche nach Applikationsbeginn: Futterraufnahme sig. ↓, KG-Entw. sig. ↓, rel. Lebergew. sig. ↑; Thymus: Thymozytenzahl ↓, Epithelzellen ↑, Verkleinerung des Cortex ↓, Medullagröße ↑; 4 Wochen nach Applikationsbeginn: abs. u. rel. Thymusgew. sig. ↓; histolog. Untersuchung: keine Substanz-bedingten Veränderungen in Milz, Leber, Niere; blutige und teilweise atrophierte Lymphknoten | Bressa et al. 1991 |
| TBTO | | | |
| Ratte, Wistar (adult), je 5–12 ♂ | 5 Monate, 0; 0,5; 5; 50 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,025; 0,25; 2,5 mg/kg KG u. Tag) | ca 0,25 mg/kg KG: NOAEL ca. 2,5 mg/kg KG: Abwehr gegen <i>Listeria monocytogenes</i> in der Milz ↓, Reaktion auf Infektion mit <i>Trichinella spiralis</i> ↓, (IgE-Antwort, Larvenzahl im Muskel u. Ausscheidung reifer Stadien) unverändert bis ca. 2,5 mg/kg KG: KG, Milzgew.; natürliche Killerzell-Aktivität der Milz | Vos et al. 1990 |
| Ratte, Wistar (Ab- setzlinge), 5– 12 ♂ | 4–6 bzw. 15–17 Monate, 0; 0,5; 5; 50 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,05; 0,5; 5 mg/kg KG u. Tag) | ab ca 0,05 mg/kg KG: Aktivität der natürlichen Killerzellen aus Milz und Peritoneum: unverändert nach 4,5 Monaten, nach 16 Monaten sign. ↓ (nicht dosisabh.) ab ca. 0,5 mg/kg KG: Reaktion auf Infektion mit <i>Trichinella spiralis</i> ↓ (IgE Antwort, Larvenzahl im Muskel), Verhältnis von T- zu B-Lymphozyten im mesenterialen Lymphknoten ↓ ca. 5 mg/kg KG: Thymusgew. (nach 4,5 Monaten) ↓; Beseitigung von <i>Listeria monocytogenes</i> in Milz ↓ unverändert bis ca. 5 mg/kg KG: KG, Milzgew.; AK-Bildung gegen Schaferythrozyten, Spättyp-Reaktion auf Ovalbumin u. Tuberculin, IgM- u. IgG-Bildung gegen Ovalbumin und <i>Trichinella spiralis</i> , Stimulierbarkeit von Thymus- und Milzzellen durch Mitogene: Phytohämagglutinin, Concanavalin A, Pokeweed Mitogen, <i>E. coli</i> Lipopolysaccharid | Vos et al. 1990 |
| → Studie mit juvenilen Tieren nicht für Arbeitsplatz relevant | | | |
| Ratte, Wistar, je 60 ♂, ♀ | 2 Jahre, 0; 0,5; 5; 50 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,025; 0,25 oder 2,5 mg TBTO/kg KG u. Tag) | ca. 0,25 mg/kg KG: NOAEL ca. 2,5 mg/kg KG: Mortalität ↑, KG-Entw. ↓, Abmagerung, Apathie, Ataxie; Anämie, Lymphozytopenie, Thrombozytose, Hämoglobin u. Hämatokritwert ↓, Aktivitäten von AST, ALT u. alkalischer Phosphatase ↑, Nierenfunktion ↓, Serum-IgM- und -IgA-Konzentrationen ↑, aber IgG-Titer ♀ ↓; keine hormonellen Veränderungen; Nebennieren-, Hypophysen-, Leber-, Nierengew. ↑, Schilddrüsen- u. Thymusgew. ♀ ↓, Ovarien- und Milzgew. ♀ ↑, Herzgew. ♂ ↑; Zellhöhe der Schilddrüsenfollikel ↓; Nieren: Funktion ↓, Vakuolen u. Pigmente in Epithel der prox. Tubuli, Nephrose | Wester et al. 1990 |
| Hunde, Beagle, je 4 ♂, ♀ | 12 Monate, 0; 0,2; 1,0 oder 5,0 mg TBTO/kg KG u. Tag | 0,2 mg/kg KG: NOAEL ab 1,0 mg/kg KG: lokale Veränderungen: Rötung, Schwellung u. Schorfbildung der Haut als Folge längerer Ruhezeiten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes; Serum: alkalische Phosphatase ↑, ab 13. Woche Tendenz zu IgG ↓, IgA deutlich ↓, IgM ↓, Atrophie der corticalen u. paracorticalen Regionen der Darmbein- und Mesenterial-Lymphknoten, Atrophie | Schering AG 1992 |

| | | | |
|--|--|---|---------------|
| | | der Peyer'schen Plaques im Ileum; Wirkung auf IgA-Spiegel korreliert mit morphologischen Veränderungen des "gut-associated lymphoid tissue" (GALT), GALT-System bei Hunden (im Gegensatz zum Menschen) Hauptquelle des Serum-IgA | |
| | | 5,0 mg/kg KG: KG ↓, Futter- u. Wasserverbrauch ↓, Abmagerung, Exsikkose; Gangstörungen, Apathie; vorzeitige Tötung von 2♂ u. 3♀ aufgrund schlechten Allgemeinzustandes; Hämatokritwert u. Hämoglobingehalt leicht ↓, allgemeine Depression des Knochenmarks, erhebliche Thymusrückbildung, Milzatrophy, Thymus- u. Milzgew. ↓; Leber: isolierte herdförmige Degeneration, fettige Veränderung od. Vakuolisierung der Hepatozyten, Aktivitäten von alkalischer Phosphatase, ALT u. γ-GT ↑, Verschiebung der Serumproteine von Albumin zu Globulin, Fibrinogen-Spiegel ↑ | |
| Maus, CD1, je 50 ♂, ♀ | 18 Monate, 0, 5, 25, 50 mg TBTO/kg Futter (ca. 0; 0,8; 4,2; 8,5 mg TBTO/kg KG u. Tag) | ab ca. 0,8 mg/kg KG: Mortalität ↑; Leber: vergrößert u. leicht entfärbt; Inzidenz glomerulärer od. interstieller Amyloidose i. d. Niere ♀ ↑ ca. 8,5 mg/kg KG: Futteraufnahme ↓; abs. u. rel. Lebergewicht ♀ ↑ | BUA 2003 |
| TTBT | | | |
| Ratte, Wistar, je 12 ♂, ♀ | ♂: 33 Tage, ♀ Beginn 2 Wochen vor Verpaarung bis PND 4–5, 0, 100, 300, 2000, 10 ⁴ mg TTBT/kg Futter (ca. 0; 6,5; 19 119, 421 mg TTBT/kg KG u. Tag) | ca. 6,5 mg/kg KG: NOAEL für Effekte auf Milz u. Thymus ca. 19 mg/kg KG: rel. u. abs. Milzgew. sig. ↓, Thymusrückbildung dosisabh., Mangel an Lymphozyten in lymphatischen Organen ca. 119 mg/kg KG: KG-Entw. sig. ↓, Futteraufnahme sig. ↓; Anstieg der Thrombozytenzahl ↑, Prothrombinzeit ↓, Aktivität der γ-GT ↑, Cholesterin, Triglyzeride u. Phospholipide ↑; in Lymphknoten Hämosiderinablagerung u. Geweberückgang ca. 421 mg TTBT/kg KG: Verstärkung aller Effekte, bes. KG ↓ | ORTEP 2004 |

Zielorgane sind im Wesentlichen die Organe des Immunsystems. Für Effekte auf den Thymus, Milz und Lymphknoten durch DBTC ist in einer 14-Tage-Studie die Ratte (LOAEL 5 mg/kg KG) ca. 10mal empfindlicher als die Maus (NOAEL 22,5 mg/kg KG) (Seinen et al. 1977 in DFG 2008). Zur chronischen Wirkung liegen mit Dibutylzinnverbindungen keine Daten vor. Es ist davon auszugehen, dass auch bei chronischer Exposition die Ratte empfindlicher als die Maus reagiert. NOAELs für Ratte und Hund in chronischen Studien mit TBTO sind mit 0,25 mg/kg KG und 0,2 mg/kg KG ähnlich. Für die Maus liegt eine unveröffentlichte 18-Monate-Karzinogenitätsstudie vor, in deren Beschreibung Thymus, Milz und Lymphknoten nicht als Zielorgane erwähnt sind.

9. Reproduktionstoxizität

Mono-n-butylzinnverbindungen

Zur Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung der Mono-n-butylzinnverbindungen wird der niedrigste NOAEL für die Entwicklungstoxizität von 50 mg **Mono-n-butylzinn(2-ethylhexylmercaptoacetat)** (MBT(2-EHMA))/kg KG und Tag (7,5 mg Sn/kg KG) aus dem OECD-Screening-Test 422 an Ratten herangezogen (Parametrix Inc 2006 g in DFG 2008).

Di-n-butylzinnverbindungen

Zur Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung der Di-n-butylzinnverbindungen werden 2,5 mg DBTC/kg KG und Tag als NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität (Missbildungen) an Ratten (Ema et al. 1991 in DFG 2008) herangezogen. Diese Dosis erwies sich aber auch als LOAEL bei Affen mit erhöhter Fetomortalität (Ema et al. 2007 in DFG 2012).

Tri-n-butylzinnverbindungen

Bezüglich der pränatalen Entwicklungstoxizität erwiesen sich Kaninchen mit einem NOAEL von 1 mg TBTO/kg KG und Tag als am empfindlichsten (WHO 1990 in DFG 2008). Der NOAEL für postnatale entwicklungstoxische Effekte liegt bei 0,3 mg TBTO/kg KG und Tag (BUA 1988 in DFG 2008). Allerdings ist nicht zu beurteilen, ob es bei dieser Dosierung nicht bereits zu immunologischen Veränderungen bei den Nachkommen kommt. Der NOAEL für immunologische Veränderungen nach prä- und postnataler Exposition beträgt 0,025 mg TBTC/kg KG und Tag (0,009 mg Sn/kg KG) (Tryphonas et al. 2004 in DFG 2008).

Tetra-n-butylzinn

Zur Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung von Tetra-n-butylzinn wird der niedrigste NOAEL für Entwicklungstoxizität von 19 mg TTBT/kg KG und Tag (6,46 mg Sn/kg KG) aus dem OECD-Screening-Test 422 an Ratten herangezogen (Ema et al. 1996 in DFG 2008).

10. Genotoxizität

Aus DFG 2008:

in vitro

In bakteriellen Testsystemen erwiesen sich n-Butylzinnverbindungen als nicht mutagen. Eine Ausnahme waren die Untersuchungen von Hamasaki et al. (1993), in denen **MBTC**, Monobutylzinnoxid (**MBTO**), **DBTC** und **TBTC** als positiv im Salmonellatyphimurium-Stamm TA100 beschrieben wurden. Hier kam es jedoch zu weniger als einer Verdopplung der Anzahl der Spontanmutationen. Andere Studien, unter anderem mit dem gleichen Stamm, waren negativ.

Ein weiterer positiver Befund für **MBTO**, **DBTC** und **TBTC** wurde von der gleichen Autorengruppe (Hamasaki et al. 1992) im sogenannten Rec-Assay berichtet. Dieser Test misst das präferentielle Absterben Rekombinations-negativer Bakterien gegenüber Rekombinations-positiven Bakterien, also keine Mutationen. Er gilt als Screening-Indikator-Test für genotoxische Chemikalien in Bakterien. Dieser Befund bestätigt nicht die negativen Ergebnisse von einer anderen Autorengruppe, die in einer groß angelegten Studie **TBTO** an den verschiedensten Endpunkten getestet hatten (Davis et al. 1987).

Im sogenannten Fluktuationstest mit *S. typhimurium* TA100 verursachte **TBTO** ein positives Ergebnis erst im toxischen Bereich, und eine klare Dosisabhängigkeit war nicht zu erkennen (Davis et al. 1987).

MBTC, **MBTO**, **DBTC** erwiesen sich im SOS-Chromotest als positiv (Hamasaki et al. 1992). Es ist bekannt, dass dieser Test auf Inhibitoren der DNA-Synthese, die nicht die DNA schädigen, anspricht.

In Hefezellen wurden durch n-Butylzinnverbindungen keine Genmutationen und keine mitotischen Genkonversionen induziert (Davis et al. 1987).

In Säugerzellen zeigten sich durch **MBTC**, **DBTC** und **TBTO** keine Mutationen im HPRT-Test oder im Maus-Lymphoma-Test. Eine Ausnahme bildet die Studie von Li et al. (1982), in der **DBTC** im weitgehend zytotoxischen Bereich positiv war.

TBTO induzierte Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen, jedoch nur bei stark toxischen Konzentrationen, bei der keine Koloniebildung mehr beobachtet wurde (Davis et al. 1987). Der mit **DBTC** erhaltene positive Befund hinsichtlich der Induktion von Chromosomenaberrationen in Lymphozyten (Parametrix Inc 2006 a) kann nicht diskutiert werden, da die Originalstudie nicht zu beschaffen war. In einer gut dokumentierten Studie mit **TBTO** wurden keine Chromosomenaberrationen in Lymphozyten verursacht (Reimann und Lang 1987).

Insgesamt zeigen die In-vitro-Untersuchungen, dass positive Testergebnisse nur bei zytotoxischen Konzentrationen auftreten, oder dass positive Untersuchungsergebnisse von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnten.

in vivo

Ein nach OECD-Prüfrichtlinie 474 durchgeführter Mikronukleustest an ICR-Mäusen führte nach einmaliger oraler Verabreichung von 0, 10, 50 oder 250 mg **MBTC**/kg KG bei 250 mg/kg KG nach 48 Stunden zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Anzahl der Mikronuklei in 1000 polychromatischen Erythrozyten (1,3 gegenüber 0,6 in der Kontrolle, keine Zytotoxizität) des Knochenmarks. Nach 24 und 72 Stunden wurde kein Unterschied bei der Anzahl der Mikronukleus-enthaltenden Erythrozyten bei behandelten und unbehandelten Tieren beobachtet. Dem Befund nach 48 Stunden wurde keine biologische Signifikanz beigemessen (k.^w.^A.; Parametrix Inc 2006 f).

In einem Mikronukleustest an ICR-Mäusen (gemäß OECD-Prüfrichtlinie 474) mit einmaliger oraler Verabreichung von 175, 350 oder 700 mg **MBT(2-EHMA)**/kg KG (männliche Tiere) bzw. 225, 450 oder 900 mg/kg KG (weibliche Tiere) wurde keine erhöhte Anzahl der Mikronuklei in Knochenmarkszellen gefunden (Parametrix Inc 2006 g).

Ein weiterer an ICR-Mäusen mit 0, 2, 10 oder 50 mg **DBTC**/kg KG durchgeführter Mikronukleustest war dagegen positiv. Eine Dosis von 50 mg DBTC/kg KG erwies sich als allgemein- und myelotoxisch und induzierte nach 48 und 72 Stunden eine signifikant vermehrte Anzahl an Mikronuklei (3,5 und 5,3 gegenüber 0,6 und 1,4 bei der Kontrolle) in Knochenmarkszellen (Atochem North America Inc 1991). Ein im gleichen Zeitraum (1991) an NMRI-Mäusen mit **DBTC** durchgeführter Mikronukleustest zeigte bei 50, 100 oder 200 mg DBTC/kg KG keinen Anstieg der Mikronukleus-häufigkeit und keine Zytotoxizität in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks (Parametrix Inc 2006 a).

Je fünf männliche Swiss-Mäuse erhielten in einem entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 474 durchgeführten Mikronukleustest mit der Schlundsonde 0, 75, 150 oder 300 mg **TBTC**/kg KG. Bei 150 mg/kg KG wurden bei je einem Tier gesträubtes Fell oder Lidkrämpfe beobachtet. Bei der höchsten Dosierung traten Trägheit, Lidkrämpfe und gesträubtes Fell auf. Drei Tiere starben vor dem Versuchsende. Nur in der höchsten Dosis kam es nach 48 Stunden zu einem signifikanten Anstieg der polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei. Jedoch wurde dies nicht als positives Ergebnis gewertet, da in der Kontrollgruppe die Zahl der Zellen mit Mikronuklei un-

erwartet niedrig ausfiel und bei den Hochdosis-behandelten Tieren eine signifikant erhöhte Zytotoxizität in den Knochenmarkszellen ersichtlich war (ORTEP 2003 a).

Bei einmaliger Verabreichung von 0, 30 oder 60 mg **TBTO**/kg KG an männliche und weibliche BALB/c-Mäuse wurde nach 48 Stunden bei 60 mg/kg KG nur bei männlichen Tieren ein Anstieg der Mikronukleus-Häufigkeit in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks bestimmt. Es trat keine Zytotoxizität in den Knochenmarkszellen auf (Davis et al. 1987). Bei einer Nachuntersuchung der Proben wurde das positive Ergebnis nicht bestätigt (Schering AG 1986).

NMRI-Mäuse erhielten einmalig mit der Schlundsonde 0; 31,25; 62,5; 125 oder 250 mg **TBTO**/kg KG. Die Untersuchung des Knochenmarks erfolgte nach 24, 48 oder 72 Stunden. Bei 250 mg/kg KG war die Mortalität so hoch, dass die Knochenmarkszellen der überlebenden Tiere nicht ausgewertet wurden. Bei 125 mg/kg KG starben von den je fünf eingesetzten männlichen und weiblichen Mäusen ein männliches und drei weibliche Tiere. Bei den Knochenmarkszellen zeigte sich nur nach 48 Stunden ab 62,5 mg/kg KG eine signifikante Verringerung der Zahl der polychromatischen Erythrozyten und damit Zytoxizität. Eine signifikante Erhöhung der Anzahl der Mikronuklei wurde bei keiner Dosierung nachgewiesen (Reimann und Lang 1987).

Die Häufigkeit der durch Mitomycin C hervorgerufenen Mikronuklei in peripheren Retikulozyten der Maus wurde durch die Verabreichung von 50 mg **TBTO**/kg KG um etwa 50% erhöht. TBTO allein induzierte in dieser Studie keine Mikronuklei (BUA 2003).

Bei männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen, die 0, 50, 158 oder 500 mg Tributylzinnnaphthenat (**TBTN**)/kg KG erhalten hatten, wurden nach 24, 48 und 72 Stunden keine erhöhte Zahl der Mikronuklei und keine Zytotoxizität in den Knochenmarkszellen beschrieben (Reimann und Lang 1987).

TTBT erwies sich in einem gemäß OECD-Prüfrichtlinie 474 durchgeführten Mikronukleustest an männlichen Swiss-Mäusen mit einmaliger oraler Verabreichung von 0, 500, 1000 oder 2000 mg TTBT/kg KG als negativ. In den Knochenmarkszellen zeigte sich keine Zytotoxizität (ORTEP 2003 b).

Insgesamt waren die Untersuchungen auf Induktion von Mikronuklei durch MBTC im Knochenmark negativ. Bei DBTC zeigte sich in einem Mikronukleustest an Mäusen ein positiver Befund bei allgemein- und myelotoxischen Konzentrationen; bei einem weiteren ergab sich ein negatives Ergebnis. TBTO induzierte in einer Untersuchung bei einer Konzentration und nur bei männlichen Mäusen Mikronuklei; die Nachuntersuchung bestätigte jedoch das Ergebnis nicht. Ein weiterer mit TBTO durchgeführter Mikronukleustest war negativ. TBTN und TTBT riefen im Knochenmark von Mäusen keine erhöhte Anzahl an Mikronuklei hervor.

Keimzellen

DBTA (Woodruff et al. 1985) und **TBTO** (Davis et al. 1987) und verursachten in *Drosophila melanogaster* keine X-Chromosomen-gebundenen rezessiven Letalmutationen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend liegen im Wesentlichen negative Ergebnisse aus den vorliegenden Genotoxizitätstests in vitro und in vivo vor. Für DBTC ergab sich in einem Mikronukleustest an Mäusen zwar ein positiver Befund bei 50 mg/kg KG und dieser führte

zur Einstufung in die Mutagenitätskategorie 2. Der Befund war aber an allgemein- und myelotoxische Dosierungen gebunden, und in einem weiteren, höher dosierten Maus-Mikrokernest mit DBTC (bis 150 mg/kg KG) sowie in den weiteren Mikrokern-tests mit n-Butylzinnverbindungen wurden negative Ergebnisse erhalten. Daher kann die Genotoxizität insgesamt als negativ beurteilt werden, und es ergibt sich kein Hinweis auf einen genotoxischen Wirkungsmechanismus der n-Butylzinnverbindungen.

11. Kanzerogenität

11.1 Tierexperimentelle Daten

inhalativ

Keine Daten

oral

Dibutylzinn

Je 50 männliche und weibliche Fischer-344-Ratten wurden 0; 66,5 oder 133 mg **DBTA**/kg Futter (ca. 0; 3,3 oder 6,6 mg/kg KG und Tag) 78 Wochen lang verabreicht. Danach erhielten die Tiere weitere 26 Wochen lang Normalfutter. Zur Kontrolle wurden jeweils 20 Tiere eingesetzt. B6C3F1-Mäuse bekamen 78 Wochen lang 0, 76 oder 152 mg DBTA/kg Futter (ca. 0; 11,4 oder 22,8 mg DBTA/kg KG und Tag). Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Wochen. Bei männlichen Ratten und weiblichen Mäusen kam es zu einem dosisabhängigen und statistisch signifikanten Anstieg der Mortalität (keine Zahlenangaben). Weitere Vergiftungssymptome wurden nicht beschrieben.

Dennoch zeigten sich bei den untersuchten B6C3F1-Mäusen in der höchsten Dosisgruppe (22,8 mg DBTA/kg KG und Tag) eine erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen (siehe Tabelle 1). Obwohl männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse den gleichen Tumortyp zeigten und die Entstehung dieser Tumoren von den Autoren als substanzbedingt angesehen wurden, wurde das kanzerogene Potential von ihnen mit "no conclusive evidence" bewertet.

Tab. 1 Tumorinzidenzen bei B6C3F1-Mäusen nach 78-wöchiger oraler DBTA-Aufnahme (berechnet aus NCI 1978 in DFG 2008)

| | | DBTA [mg/kg KG und Tag] | | |
|--------------------------------------|---|-------------------------|-------------|---------------|
| | | 0 | 11,4 | 22,8 |
| Geschlecht | | Inzidenz (%) | | |
| hepatozelluläre Adenome u. Karzinome | ♂ | 2/19 (11%) | 11/49 (22%) | 15/49 (31%)* |
| | ♀ | 1/20 (5%) | 4/47 (9%) | 12/43 (28%)** |

* p=0,08; ** p<0,05

Bei den hoch dosierten weiblichen Ratten beeinträchtigte ein Verlust von Uterus-Gewebeproben die Aussagekraft der Studie, besonders da es bei niedrig dosierten Ratten zu einer erhöhten Inzidenz von Adenokarzinomen im Uterus (3/49 gegenüber 0/20 bei den Kontrolltieren) gekommen war. Aufgrund des gemeinsamen Tumortyps bei männlichen und weiblichen Mäusen und der statistisch signifikanten Erhöhung der hepatozellulären Adenome und Karzinome bei weiblichen Tieren zeigt diese Studie ein kanzerogenes Potential von DBTA. Lebertumoren bei der B6C3F1-Maus sind aufgrund ihrer hohen stammspezifischen Hintergrundinzidenz nicht für eine Risikoableitung geeignet. Ratten wiesen keine Lebertumoren auf.

Tributylzinn

Bei männlichen und weiblichen Wistar-Ratten, die zwei Jahre lang 0; 0,5; 5 oder 50 mg **TBTO**/kg Futter (ca. 0; 0,025; 0,25 oder 2,5 mg/kg KG und Tag) erhalten hatten, wurde in der hohen Dosisgruppe eine signifikant erhöhte Inzidenz von benignen Tumoren der Hypophyse (männliche und weibliche Tiere), Phäochromozytomen der Nebenniere (männliche und weibliche Tiere) und Adenomen der Nebenschilddrüse (männliche Tiere) gefunden. Zudem wurde bei einigen weiblichen Tieren das sehr seltene anaplastische Karzinom im exokrinen Pankreas nachgewiesen (Wester et al. 1990 in DFG 2008).

Tab. 2 Tumorinzidenz bei Wistar-Ratten nach zweijähriger oraler TBTO-Aufnahme (Wester et al. 1990 in DFG 2008)

| | | TBTO [mg/kg KG und Tag] | | | |
|---|---|-------------------------|-------------|-------------|---------------|
| | | 0 | 0,025 | 0,25 | 2,5 |
| Geschlecht | | Inzidenz (%) | | | |
| Tumoren der Hypophyse | ♂ | 34/50 (68%) | 39/50 (78%) | 29/50 (58%) | 43/50 (86%)* |
| | ♀ | 22/50 (44%) | 32/50 (64%) | 22/50 (44%) | 35/50 (70%)** |
| Phäochromozytome der Nebenniere | ♂ | 16/50 (32%) | 13/50 (26%) | 14/50 (28%) | 33/50 (66%)** |
| | ♀ | 3/50 (6%) | 3/50 (6%) | 3/50 (6%) | 34/50 (68%)** |
| Adenome der Nebenschilddrüse | ♂ | 0/39 (0%) | 2/50 (4%) | 1/51 (2%) | 6/43 (12%)* |
| | ♀ | 0/64 (0%) | 0/44 (0%) | 1/40 (2%) | 1/44 (2%) |
| anaplastisches Karzinom im exokrinen Pankreas | ♀ | 0/50 (0%) | 1/50 (2%) | 0/50 (0%) | 2/50 (4%) |

* p<0,05; ** p<0,01, *** p<<0,001

Bei den Tumoren der Hypophyse und den Pankreaskarzinomen wurden keine klaren Dosis-Wirkungs-Beziehungen beobachtet. Daher ist eine Substanzwirkung fraglich. Die Phäochromozytome sind substanzbedingt, als Mechanismus wurde Nephrotoxizität mit Störung endokriner Funktionen beschrieben (Greim et al. 2009). Die Adenome in der Nebenschilddrüse könnten ebenfalls infolge einer Störung endokriner Funktionen entstanden sein (Wester et al. 1990 in DFG 2008).

In einer weiteren Studie wurden bei jeweils 50 männlichen und weiblichen CD1-Mäusen, die 18 Monate lang **TBTO** mit dem Futter in Konzentrationen von 0, 5, 25 oder 50 mg (97,1%iges TBTO)/kg Futter (männliche Tiere ca. 0; 0,7; 3,7 oder 7,7 mg TBTO/kg KG und Tag, weibliche Tiere ca. 0; 0,9; 4,8 oder 9,2 mg/kg KG und Tag) erhalten hatten, keine statistisch signifikanten Unterschiede der Tumorinzidenz zwischen den behandelten und den unbehandelten Tieren beobachtet (WHO 1999 in DFG 2008).

Die Dosis von 2,5 mg TBTO/kg KG der 2-Jahre-Fütterungsstudie entspricht nach toxikokinetischer Umrechnung $2,5 \text{ mg/kg KG} \times 0,2 / 4 \times 7 \text{ d/5 d} \times 70 \text{ kg/10 m}^3 = 1,2 \text{ mg TBTO/m}^3$.

dermal

Keine Daten

11.2 Humandaten

Keine Daten

12. Vorherrschendes Wirkprinzip

12.1. Nicht-neoplastische Effekte

Das Wirkprinzip der immuntoxischen Effekte (u.a. Verringerung des Thymusgewichts) ist in der Literatur nur unzureichend untersucht.

Dialkylzinnverbindungen verursachen eine rasche, reversible Thymusatrophie wahrscheinlich über eine direkte Hemmung der Thymozytenproliferation und Induktion von Apoptose (Penninks et al., 1985).

12.2. Neoplastische Effekte

Die Lebertumoren mit **Dibutylzinn-diacetat** bei der B6C3F1-Maus sind aufgrund ihrer hohen stammspezifischen Hintergrundinzidenz nicht für eine Risikoableitung geeignet. Ratten wiesen keine Lebertumoren auf. Die mit **TBTO** beobachteten Tumoren in endokrinen Organen von Ratten dürften auf einer Störung von endokrinen Funktionen in Zusammenhang stehen. Bei Mäusen wurden keine erhöhten Tumorinzidenzen beobachtet. n-Butylzinnverbindungen sind nicht genotoxisch.

13. Ableitung des AGW

Da n-Butylzinnverbindungen insgesamt keine relevante Kanzerogenität zeigten, und das Wirkprinzip nicht durch gentoxische, sondern durch nichtgentoxische Eigenschaften geprägt ist, und der NOAEL für die nichtkanzerogenen Effekte deutlich unter Dosierungen liegt, bei denen vermehrt Tumoren gefunden wurden, wird gemäß Leitfaden ein AGW abgeleitet.

Wie schon bei der akuten Toxizität sind auch bei wiederholter Gabe die Tributylzinnverbindungen am toxischsten. Der systemische NOAEL von 0,25 mg TBTO/kg KG der 2-Jahre-Fütterungsstudie entspricht nach toxikokinetischer Umrechnung (Allometriefaktor 4, 20% orale Resorption, 100% inhalative Resorption, tägliche Exposition per Futter) $0,25 \text{ mg/kg KG} / 4 \times 0,2 \times 7 \text{ d} / 5 \text{ d} \times 70 \text{ kg} / 10 \text{ m}^3 = 0,12 \text{ mg TBTO/m}^3$. Die Ratte ist empfindlicher als die Maus. Der NOAEL für Hunde (12-Monate) und Ratten (2-Jahre) ist mit 0,2 bzw. 0,25 mg/kg KG etwa gleich. Nach Allometrierung ist der NOAEL von der Ratte am niedrigsten (0,25 mg/kg KG/4; 0,2 mg/kg KG/2). Die Ratte ist also die empfindlichste von drei Spezies. Analog zu Octylzinnverbindungen wird daher ein Variabilitätsfaktor von 3 verwendet, woraus sich ein systemischer AGW von $0,04 \text{ mg TBTO/m}^3$ ($0,016 \text{ mg Sn/m}^3$) ergibt.

Die inhalative NOAEC für lokale und systemische Effekte von TBTO aus einer 4-Wochen-Studie beträgt $0,16 \text{ mg/m}^3$ ($0,064 \text{ mg Sn/m}^3$). Ab der nächsthöheren Konzentration von $2,8 \text{ mg/m}^3$ (Aerosol) kam es zu Mortalität, Entzündungen des Atemtrakts, Thymusrückbildung sowie Lymphozytenmangel in den Thymus-abhängigen Bereichen von Milz und Lymphknoten. Wegen des großen Abstands zwischen NOAEC und LOAEC könnte die tatsächliche NOAEC auch höher liegen. Bei der Effektkonzentration lag der Stoff als Aerosol vor, was die Wirkung durch die hohe lokale Konzentration der Tröpfchen im Vergleich zur gleichmäßigen Verteilung des Dampfes der unteren beiden Konzentrationen zusätzlich erhöht haben könnte. Für das ebenfalls stark reizende Triphenylzinnhydroxid (TPTH) ergab sich in einer 13-Wochen-Studie mit Ratten eine lokale NOAEC von $0,11 \text{ mg Sn/m}^3$. Wie für TBTO war auch bei TPTH ein Aerosol mit 2 mg/m^3 letal. Wegen der ähnlichen Wirkstärke der Reizung, der Strukturähnlichkeit, der längeren Expositionsdauer und da NOAEC und LOAEC näher beieinanderliegen, wird die NOAEC von $0,11 \text{ mg Sn/m}^3$ als Startpunkt für die AGW-Ableitung für Butylzinnverbindungen benutzt. Für die Zeitextrapolation wird der Faktor 2 für subchronisch zu chronisch verwendet. Die Reizwirkung beruht nicht auf einer metabolischen Aktivierung oder Inaktivierung, da TBTO und TPTH auch im Draize-Test ätzend am Auge wirken. Somit wäre ein reduzierter Variabilitätsfaktor von 3 zu begründen. Das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz wird mit Faktor 2 berücksichtigt, woraus sich ein lokaler AGW von $0,009 \text{ mg Sn/m}^3$ ergibt ($0,11/2/3/2$). Die lokale Wirkung ist also grenzwertbestimmend.

Da sowohl Mono-, als auch Di- und Tributylzinnchloride und -fluoride sowie Tetra-butylzinn stark reizend sind, gilt dieser AGW für alle n-Butylzinnverbindungen.

13.1. Plausibilitätsbetrachtung bezüglich der krebserzeugenden Wirkung

Nach Leitfaden wird eine Berechnung der BMD01 für die relevanteste Tumorlokalisation (Nebenschilddrüse) durchgeführt und die BMD01/10 mit dem AGW verglichen.

| Modell | BMD01 | BMDL01 | BMD/BMDL > 10 | AIC |
|------------------------|--------|-----------------------|---------------|-------|
| Gamma restr | 1,4 | 0,1 | x | 69,75 |
| Gamma non-restr | 1,4 | 5×10^{-20} | x | 69,75 |
| logistic | 0,5 | 0,31 | | 67,77 |
| log-logistic | 0,0027 | $2,4 \times 10^{-16}$ | x | 67,59 |
| log-logistic restr | 1,7 | 0,09 | x | 69,75 |
| multistage 2 restr | 0,7 | 0,102 | | 67,76 |
| multistage 2 not restr | 0,8 | 0,03 | x | 69,76 |
| Probit | 0,4 | 0,27 | | 67,78 |
| logProbit | 0,003 | $1,2 \times 10^{-17}$ | x | 67,78 |
| logProbit restr | 1,3 | 0,52 | | 69,75 |
| quant-lin | 0,2 | 0,1003 | | 67,92 |
| Weibull | 1,7 | $1,2 \times 10^{-19}$ | x | 69,75 |
| Weibull restr | 1,7 | 0,1 | x | 69,75 |

Die Modelle mit BMD01/BMDL01 > 10 fallen weg. Das multistage-Modell hat den Niedrigsten AIC-Wert, dessen BMD01 wird für die weitere Berechnung verwendet.

Die BMD01 für Nebenschilddrüsenadenome der männlichen Ratten für TBTO beträgt 0,7 mg/kg KG, die BMDL 0,1 mg/kg KG (Multistage 2-stage). $BMD01/10 = 0,07$ mg TBTO/kg KG = $0,028$ mg Zinn/kg KG/Tag / $4 \times 0,2 / 10$ m³/Tag x 70 kg x 75/40 x 7/5 x 52/48 = $0,028$ mg Zinn/m³.

Diese Konzentration liegt dreifach über dem AGW, der auf Basis lokaler und systemischer Effekte abgeleitet wurde, und damit über der anzunehmenden Schwelle für nichtkanzerogene Effekte, denen auch eine maßgebliche Wirkung für die Entstehung von Tumoren zugeschrieben wird.

14. ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

Von der Arbeitsstoffkommission der DFG wurde für n-Butylzinnverbindungen ein MAK Wert von $0,02$ mg/m³ (als Zinn) mit einer Spitzenbegrenzung der Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1, sowie Hinweisen auf Hautresorption „H“ abgeleitet. Basis für die Ableitung war die 4-Wochen-Inhalationsstudie mit TBTO (DFG, 2008).

n-Butylzinnverbindungen wurden von der Arbeitsplatzkommission der DFG bezüglich krebserzeugender Wirkungen in die Kategorie 4 eingestuft und bezüglich fruchtschädigender Wirkungen wie folgt: Mono-n-Butylzinnverbindungen Gruppe C, Di-n-Butylzinnverbindungen Gruppe B, Tri-n-Butylzinnverbindungen Gruppe B, Tetra-n-Butylzinnverbindungen Gruppe C (DFG, 2012).

SCOEL (2011): Tributylzinnverbindungen: $0,008$ mg Sn/m³ (4-Wochen-Studie TBTO und 5-Monats-Studie von Vos et al. mit Unsicherheitsfaktor 10)

Weitere Arbeitsplatzgrenzwerte:

In Österreich: Zinnverbindungen, organische (außer Tri-n-butylzinnverbindungen) (als Sn berechnet): TWA (8-Stunden) 0,1 mg/m³, STEL (4x15 min) 0,2 mg/m³.

ACGIH: Zinnverbindungen, organische (als Sn berechnet): TWA (8-Stunden) 0,1 mg/m³, STEL 0,2 mg/m³

15. Schlussfolgerung

Da n-Butylzinnverbindungen insgesamt keine relevante Kanzerogenität zeigten, und das Wirkprinzip nicht durch gentoxische, sondern durch nichtgentoxische Eigenschaften geprägt ist, und der NOAEL für die nichtkanzerogenen Effekte unter Dosierungen liegt, bei denen vermehrt Tumoren gefunden wurden, wird gemäß Leitfaden ein AGW abgeleitet.

Entsprechend der MAK-Ableitung wird für kurzzeitige Expositionsspitzenkonzentrationen ein Überschreitungsfaktor von 1 (Kategorie I) übernommen.

Reprotox

vorbehaltlich der Übernahme des MAK-Wertes als AGW wurden vom AK Reprotox folgende Schwangerschaftskategorien zur Abstimmung im UAIII vorgeschlagen:

- Mono-Butylzinn-Verbindungen: Schwangerschaftskategorie Y (Faktor >> 10)
- Di-Butylzinn-Verbindungen: Schwangerschaftskategorie Z (Faktor 17 bzw. 14; jedoch nur Faktor 2 zwischen NOAEL und LOAEL, wobei beim LOAEL Missbildungen ohne maternale Toxizität beobachtet wurden; Affenstudie zeigte nur LOAEL mit Faktor 39 zum MAK-Wert; Effektausmaß in Affenstudie so, dass nicht sichergestellt ist, dass eine NOAEL Extrapolation mit Faktor 3 ausreichend ist)
- Tri-Butylzinn-Verbindungen: Schwangerschaftskategorie Z (Faktor < 10; aufgrund eines pränatalen Effekts (Thymusatrophie), der sich postnatal äußert)
- Tetra-Butylzinn-Verbindungen: Schwangerschaftskategorie Y (Faktor >>10)

Da der AGW-Vorschlag niedriger ist als der MAK-Wert, ergibt sich für Mono-n-butylzinnverbindungen und Tetrabutylzinn Schwangerschaftsgruppe Y.

Di-n-butylzinnverbindungen

Der NOAEL für Entwicklungstoxizität an Ratten liegt bei 2,5 mg DBTC/kg KG und Tag (0,98 mg Zinn/kg KG und Tag) (Ema et al. 1991 in Begründung 2008). Bei Affen wurden in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie zwar keine Missbildungen beobachtet, ab der niedrigen Dosierung von 2,5 mg DBTC (0,98 mg Zinn/kg KG und Tag) zeigten sich jedoch Fetomortalität und vermehrt Variationen bei maternal verringertem Futteraufnahme (Ema et al. 2007). Somit kann beim Affen für Entwicklungstoxizität kein NOAEL, sondern nur ein LOAEL angegeben werden. Der NOAEL bzw. der LOAEL entspricht einer Konzentration von 0,34 bzw. 0,78 mg Zinn/m³ in der Luft. Der Abstand des NOAEL der Rattenstudie zum AGW ist größer als 10, der Abstand des LOAEL der Affenstudie zum AGW 87. Es ist zum einen unklar, ob dieser Abstand des LOAEL der Affenstudie zum AGW ausreichend ist, zum anderen kann die

Einhaltung des AGW aufgrund der Messtechnik derzeit nicht garantiert werden, so dass Di-n-butylzinnverbindungen in Schwangerschaftsgruppe Z eingestuft werden.

Tri-n-butylzinnverbindungen.

Der NOAEL für postnatale entwicklungstoxische Effekte bei Ratten liegt in einer 2-Generationenstudie bei 0,3 mg TBTO/kg KG und Tag (BUA1988 in Begründung 2008). In einer Studie mit spezifischer Untersuchung immunologischer Effekte bei den Nachkommen nach prä- und postnataler Exposition wurden jedoch noch bei 0,25 mg TBTC/kg KG und Tag vereinzelt leichte Thymusatrophie und veränderte immunologische Parameter beobachtet (Tryphonas et al. 2004 in Begründung 2008). Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bereits durch die pränatale Exposition immunologische Veränderungen bei den Nachkommen hervorgerufen werden, und spezifische Studien hierzu nicht vorliegen, wird diese Studie zur Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung am Arbeitsplatz herangezogen. Der NOAEL beträgt 0,025 mg TBTC/kg KG und Tag. Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Angaben entspricht dieser NOAEL einer Konzentration in der Luft von 0,009 mg TBTC/m³ bzw. 0,003 mg Zinn/m³; die Dosis mit ersten immunologischen Veränderungen bei den Nachkommen entspricht 0,03 mg Zinn/m³. Da der Abstand des NOAEL zum AGW < 10 ist, erfolgt eine Zuordnung der Tri-n-butylzinnverbindungen zur Schwangerschaftsgruppe Z.

Hautresorption

Eine relevante Hautaufnahme von n-Butylzinnverbindungen ist auf Basis toxikokinetischer Daten zu beachten: H („skin“-Notierung)

Sensibilisierung

Aus DFG 2008:

Die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen reichen nicht aus, eine kontaktsensibilisierende oder atemwegssensibilisierende Wirkung der n-Butylzinnverbindungen zu belegen. Es erfolgt daher keine Markierung mit „Sa“ oder „Sh“. Jedoch gelten für n-Butylzinnverbindungen, deren organische Liganden bereits mit „Sa“ oder „Sh“ markiert worden sind, diese Markierungen ebenfalls.

Zusammenfassung

AGW: 0,009 mg Zinn/m³ (0,0018 ppm Zinn)

Überschreitungsfaktor: Kategorie I (Überschreitungsfaktor 1)

Perkutane Aufnahme: H

Reproduktionstoxizität: Mono, Tetra: Y, Di, Tri: Z

Analytik

Die derzeitigen Methoden sind nur im Bereich 0,042 - 0,2 mg Sn/m³ validiert (SCOEL 2011). Die Methoden sind also nicht ausreichend empfindlich, um die Einhaltung des AGW zu garantieren und müssten verbessert werden.

16. Literatur

Aus DFG 1990, 2008 und 2012

Atochem North America Inc (1991) Initial submission. Dibutyl tin chloride – assessment of clastogenic action on bone marrow erythrocytes in the micronucleus test. Report No 91/0357, Auftragsinstitut: Life Science Research Ltd, unveröffentlicht

Bressa G, Hinton RH, Price SC, Isbir M, Ahmed RS, Grasso P (1991) Immunotoxicity of tri-n-butyltin oxide (TBTO) and tri-n-butyltin chloride (TBTC) in the rat. *J Appl Toxicol* 11: 397–402

BUA (1988) Tributylzinnoxid, BUA Bericht 36, VCH, Weinheim

BUA (2003) Tributylzinnoxid, BUA Bericht 238 (Ergänzungsberichte IX), Hirzel, Stuttgart

Davis A, Barale R, Brun G, Forster R, Gunther T, Hautefeuille H, van der Heijden CA, Knaap AG, Krowke R, Kuroki T, Loprieno N, Malaveille C, Merker HK, Monaco M, Mosesso P, Neubert D, Norppa H, Sorsa M, Vogel E, Voogd CE, Umeda M, Bartsch H (1987) Evaluation of the genetic and embryotoxic effects of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO), a broad-spectrum pesticide, in multiple in vivo and in vitro short-term tests. *Mutat Res* 188: 65 –95

DFG (1990) Tributylzinnverbindungen, MAK-Begründung, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb68873vere0001/pdf>

DFG (2008) n-Butylzinnverbindungen, MAK-Begründung, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb68873verd0044/pdf>

DFG (2012) n-Butylzinnverbindungen, MAK-Begründung, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb68873verd0052/pdf>

ECHA Website <http://echa.europa.eu/search-chemicals?>

Ema M, Itami T, Kawasaki H (1991) Teratogenicity of di-n-butyltin dichloride in rats. *Toxicol Lett* 58: 347 – 356

Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y (1996) Comparative developmental toxicity of di-, tri-, and tetrabutyltin compounds after administration during late organogenesis in rats. *J Appl Toxicol* 16: 71 –76

Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T (2007) Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol* 23: 12–19

Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H (1993) The mutagenicity of organotin compounds as environmental pollutants. *Mutat Res* 300: 265 –271

Li AP, Dahl AR, Hill JO (1982) In vitro cytotoxicity and genotoxicity of dibutyltin dichloride and dibutylgermanium dichloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 64: 482 –485

ORTEP (Organotin Environmental Programme) (2003 a) Tributylchlorostannane [CAS # 1461-22- 9]: micronucleus test in bone marrow cells of mice. TNO Report V 4404/02, 16. Juli 2003, unveröffentlicht, Zeist, NL

ORTEP (Organotin Environmental Programme) (2003 b) Tetrabutylstannane [CAS # 1461-25-2]: micronucleus test in bone marrow cells of mice. TNO Report V 4404/04, 2. April 2003, unveröffentlicht, Zeist, NL

ORTEP (Organotin Environmental Programme) (2004) Tetrabutylstannane [CAS # 1461-25-2]: Combined oral repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test in rats. Volumes I and II, TNO Report V 4904, 29. Januar 2004, unveröffentlicht, Zeist, NL

Parametrix Inc (2006 a) Dibutyltin dichloride. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA

Parametrix Inc (2006 f) n-Butyltin trichloride. IUCLID data set 13.10.2000, update IUCLID 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA

Parametrix Inc (2006 g) 2-Ethylhexyl-4-butyl-10-ethyl-4-[[2-[(2-ethylhexyl)oxy]-2-oxoethyl]thio]- 7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate. IUCLID data set, 13.10.2000, update 24.07.2006, prepared for the Organotin Environmental Programme (ORTEP), Bellevue, WA, USA

Penninks A, Kuper F, Spit BJ, Seinen W (1985) On the mechanism of dialkyltin-induced thymus involution. *Immunopharmacology* 10, 1-10.

Penninks AH, Seinen W(1982) Comparative toxicity of alkyltin and estertin stabilizers. *Food Chem Toxicol* 20: 909 – 916

Reimann R, Lang R (1987) Mutagenicity studies with tributyltin compounds. In: *Toxicology and analytics of the tributyltins – the present status*. ORTEP Association, Vlissingen-Oost, NL, 66 –90

Schering AG (1983) Repeated dose inhalation study of ZK 21.955 in the rat for 29 – 32 days (21–24 exposures). *Pharma Forschungsbericht*, IC 1/83, Schering AG, Berlin, 17.1.1983, unveröffentlicht

Schering AG (1986) Re-evaluation of a „mouse micronucleus test on TBTO“; a confidential report of the Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland, dated Sept. 30, 1984. *Pharma Forschungsbericht*, IC 7/86, Schering AG, Berlin, 21.11.1986, unveröffentlicht

SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for tributyltin chloride SCOEL/SUM/138 March 2011

Seinen W, Vos JG, van Spanje, I, Snoek M, Brands R, Hooykaas H (1977 a) Toxicity of organotin compounds. II. Comparative in vivo and in vitro studies with various organotin and organolead compounds in different animal species with special emphasis on lymphocyte cytotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 42: 197 –212

Snoeij NJ, van Iersel AAJ, Penninks AH, Seinen W(1985) Toxicity of triorganotin compounds: comparative in vivo studies with a series of trialkyltin compounds and triphenyltin chloride in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 81: 274 –286

Tryphonas H, Cooke G, Caldwell D, Bondy G, Parenteau M, Hayward S, Pulido O (2004). Oral (gavage), in utero and post-natal exposure of Sprague-Dawley rats to low doses of tributyltin chloride. Part II: effects on the immune system. *Food Chem Toxicol* 2: 221–235

Vos JG, De Klerk A, Krajnc EI, van Loveren H, Rozing J (1990) Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide in the rat: Effects on thymus-dependent immunity and on non-specific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 105: 144 –155

Wester PW, Krajnc EI, van Leeuwen FXR, Loeber JG, van der Heijden CA, Vaessen HAMG, Helleman PW (1990) Chronic toxicity and carcinogenicity of bis(tri-n-butyltin)oxide (TBTO) in the rat. *Fd Chem Toxicol* 28: 179 –196

WHO (World Health Organization) (1990) Tributyltin compounds. IPCS – Environmental health criteria Nr 116, WHO, Genf, CH

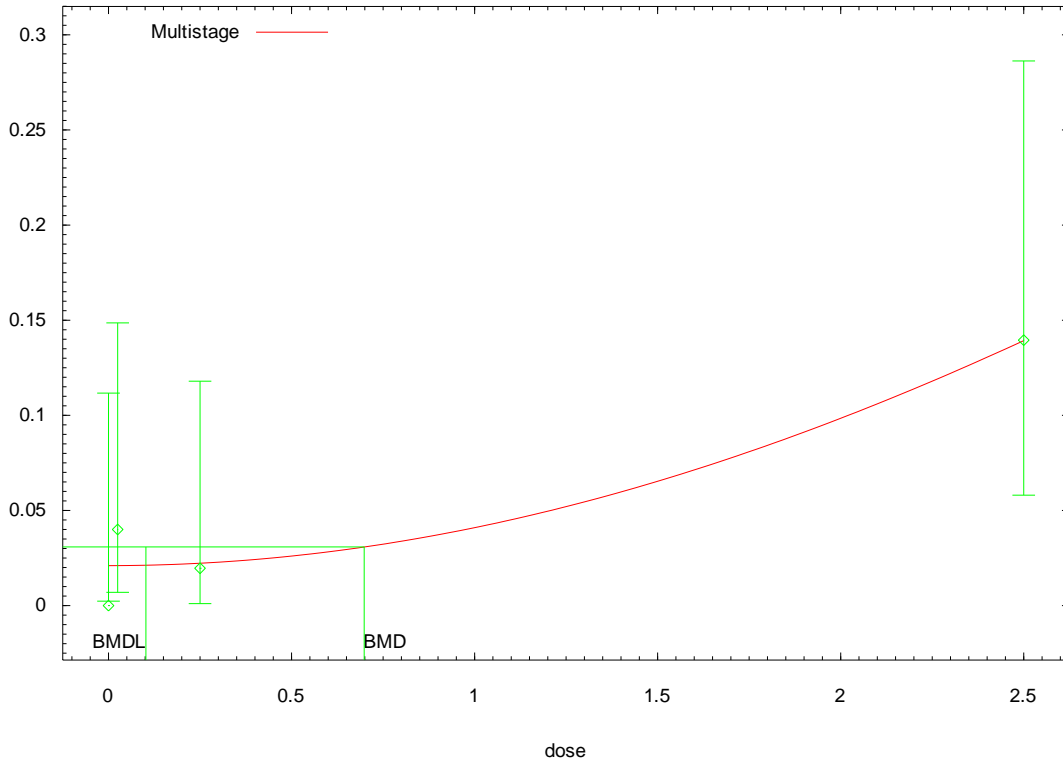
Woodruff RC, Mason JM, Valencia JM, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ Mutagen* 7: 677 –702

Anhang

Detailberechnungen und Detailtabellen

Benchmarkberechnung Multistage-Modell

Multistage Model with 0.95 Confidence Level



16:55 08/02 2013

=====
Multistage Model. (Version: 2.8; Date: 02/20/2007)

Input Data File: D:\WINWORD6\BKTOX\AK CM\N-BUTYLZINNVERBINDUNGEN\TBTO. (d)

Gnuplot Plotting File: D:\WINWORD6\BKTOX\AK CM\N-BUTYLZINNVERBINDUNGEN\TBTO.plt

Fri Aug 02 16:55:38 2013

=====
BMDS MODEL RUN

~~~~~  
The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1-\text{background}) * [1-\text{EXP}(-\text{beta1}*\text{dose}^1-\text{beta2}*\text{dose}^2)]$$

The parameter betas are restricted to be positive

Dependent variable = COLUMN3

Independent variable = COLUMN1

Total number of observations = 4

Total number of records with missing values = 0

Total number of parameters in model = 3

Total number of specified parameters = 0

Degree of polynomial = 2

Maximum number of iterations = 250

Relative Function Convergence has been set to: 1e-008

Parameter Convergence has been set to: 1e-008

Default Initial Parameter Values

Background = 0.0189574

Beta(1) = 0.00762172

Beta(2) = 0.0179307

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

( \*\*\* The model parameter(s) -Beta(1) have been estimated at a boundary point, or have been specified by the user, and do not appear in the correlation matrix )

|            |         |       |  |
|------------|---------|-------|--|
| Background | Beta(2) |       |  |
| Background | 1       | -0.47 |  |
| Beta(2)    | -0.47   | 1     |  |

Parameter Estimates

95.0% Wald Confidence Interval

| Variable   | Estimate  | Std. Err. | Lower Conf. Limit | Upper |
|------------|-----------|-----------|-------------------|-------|
| Background | 0.0210246 | *         | *                 | *     |
| Beta(1)    | 0         | *         | *                 | *     |
| Beta(2)    | 0.0206112 | *         | *                 | *     |

\* - Indicates that this value is not calculated.

Analysis of Deviance Table

| Model         | Log(likelihood) | # Param's | Deviance | Test d.f. | P-value |
|---------------|-----------------|-----------|----------|-----------|---------|
| Full model    | -30.6962        | 4         |          |           |         |
| Fitted model  | -31.88          | 2         | 2.36744  | 2         | 0.3061  |
| Reduced model | -35.8853        | 1         | 10.3781  | 3         | 0.01561 |

AIC: 67.7599

| Goodness of Fit |            |          |          |      |                 |
|-----------------|------------|----------|----------|------|-----------------|
| Dose            | Est._Prob. | Expected | Observed | Size | Scaled Residual |
| 0.0000          | 0.0210     | 0.820    | 0        | 39   | -0.915          |
| 0.0250          | 0.0210     | 1.052    | 2        | 50   | 0.934           |
| 0.2500          | 0.0223     | 1.137    | 1        | 51   | -0.130          |
| 2.5000          | 0.1394     | 5.992    | 6        | 43   | 0.003           |

Chi<sup>2</sup> = 1.73      d.f. = 2      P-value = 0.4216

## Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.01

Risk Type = Extra risk

Confidence level = 0.95

BMD = 0.698295

BMDL = 0.102116

BMDU = 1.18491

Taken together, (0.102116, 1.18491) is a 90 % two-sided confidence interval for the BMD