

n-, sec-, iso-, tert-Butylamin

n-Butylamin [109-73-9]
 sec-Butylamin [13952-84-6]
 iso-Butylamin [78-81-9]

Nachtrag 2016

MAK-Wert (2006)	2 ml/m³ (ppm) ≅ 6,1 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2006)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Momentanwert (2006)	5 ml/m³ (ppm) ≅ 15 mg/m³
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2006)	n-Butylamin: Gruppe C
	(2015) sec-, iso-Butylamin: Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
1 ml/m³ ≅ 3,035 mg/m³	1 mg/m³ ≅ 0,329 ml/m³

tert-Butylamin [75-64-9]

Nachtrag 2016

MAK-Wert (2015)	2 ml/m³ (ppm) ≅ 6,1 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2015)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Momentanwert (2015)	5 ml/m³ (ppm) ≅ 15 mg/m³
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2015)	Gruppe D

Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

1 ml/m³ ≅ 3,035 mg/m³1 mg/m³ ≅ 0,329 ml/m³

	n-Butylamin	sec-Butylamin	iso-Butylamin	tert-Butylamin
Molmasse [g/mol]	73,14	73,14	73,14	73,14
Schmelzpunkt [°C]	-50 ¹⁾	-104 ²⁾	-87 ²⁾	-66 ²⁾
Siedepunkt bei 1013 hPa [°C]	77–78 ¹⁾	63 ²⁾	68 ²⁾	44 ²⁾
Dampfdruck bei 25°C [hPa]	122–128 ¹⁾	237 ²⁾	184 ²⁾	495 ²⁾
log K _{OW}	0,97 ¹⁾	0,74 ²⁾	0,73 ²⁾	0,4 ²⁾
pKa	10,78 ¹⁾	10,6 ²⁾	10,7 ²⁾	10,7 ²⁾
Löslichkeit in Wasser	1000 g/l (k. w. A.) ¹⁾	112 g/l bei 20°C ²⁾	1000 g/l bei 25°C ²⁾	1000 g/l bei 25°C ²⁾

1) OECD 2004; 2) SRC 2005

Zur Ableitung von MAK-Werten für Stoffe, die auf den oberen Atemtrakt und die Augen wirken, zieht die Kommission seit dem Jahr 2014 ein auf physiologischen sowie empirischen Aspekten beruhendes Verfahren (Brüning et al. 2014) heran, in dem auch Kriterien für die Kategorisierung als sensorischer Reizstoff beschrieben sind. Daher wird der MAK-Wert überprüft.

Der MAK-Wert von n-, sec- und iso-Butylamin in Höhe von 2 ml/m³ wurde 2006 bezüglich der Irritation als kritischem Effekt aufgrund einer Struktur-Analogie mit den Daten anderer aliphatischer Amine abgeleitet. Da für tert-Butylamin keine Untersuchungen mit wiederholter Gabe vorlagen und eine über die Reizwirkung hinausgehende systemische Wirkung (v. a. Transmittereigenschaften) vermutet wurde, ist tert-Butylamin dem Abschnitt II b zugeordnet worden (Begründung 2007). Nun sind zwei Inhalationsstudien mit tert-Butylamin an Ratten zugänglich, die die Ableitung eines MAK-Wertes ermöglichen.

Es wurden unter anderem Daten aus den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2014) aufgenommen.

Erfahrungen beim Menschen

Bereits in der Begründung 2007 ist beschrieben, dass die tägliche Exposition von Arbeitern gegen 5 bis 10 ml n-Butylamin/m³ zu Reizungen in Nase, Hals und Augen führte und Kopfschmerzen auslöste. Expositionen gegen 10 bis 25 ml/m³ konnten nur einige Minuten ertragen werden. Keine Beschwerden traten bei Expositionen unterhalb von 5 ml n-Butylamin/m³ auf, wobei die Konzentrationen überwiegend zwischen 1 und 2 ml/m³ lagen. Es wurden keine weiteren Angaben zur Zahl der Arbeiter, zu Expositionszeiten oder den Konzentrationsspitzen gemacht (Beard und Noe 1981). Weitere Daten liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität

Inhalative Aufnahme

Bei unterschiedlichen Mäusestämmen wurden für n-Butylamin RD₅₀-Werte von 84 ml/m³ bis 246 ml/m³, für iso-Butylamin von 91 ml/m³ und für tert-Butylamin von 178 ml/m³ bestimmt (Begründung 2007). Zu sec-Butylamin liegen auch weiterhin keine Daten vor.

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Zu diesem Abschnitt liegen weiterhin keine Daten für sec- und iso-Butylamin vor.

n-Butylamin

In einer bereits in der Begründung 2007 beschriebenen Vorstudie zu einer Entwicklungstoxizitätsstudie wurden trächtige weibliche Ratten an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage lang gegen 0, 12, 41 oder 117 ml n-Butylamin/m³ exponiert. Bei 117 ml/m³ kam es zu klinischer Reizwirkung jedoch ohne Befunde an den Nasenepithelien, weitere Wirkungen traten nicht auf.

In der ebenfalls bereits in der Begründung 2007 beschriebenen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 wurden trächtige Wistar-Ratten an 14 aufeinander folgenden Tagen an sechs Stunden pro Tag gegen 0, 17, 50 bzw. 152 ml n-Butylamin/m³ exponiert und bei je zehn Tieren pro Konzentrationsgruppe wurde der Atemtrakt histopathologisch untersucht. Die LOAEC betrug 17 ml/m³, da ab dieser Konzentration konzentrationsabhängig Entzündungszellen (bei 3, 9, 10 von 10 Tieren), Plattenepithelmetaplasien (bei 1, 5, 10 von 10 Tieren) und Hyperplasien der Übergangszellen (bei 1, 6, 0 von 10 Tieren) im respiratorischen Epithel der Muttertiere auftraten, jedoch keiner dieser Befunde bei den Tieren der Kontrollgruppe beobachtet wurde. Bei 152 ml n-Butylamin/m³ waren auch Nekrosen in der Mukosa (bei 5 von 10 Tieren) und am Nasenknochen (bei 1 von 10 Tieren) vorhanden (Begründung 2007).

Die Daten dieser Studie wurden erneut geprüft. Es ist auffallend, dass bei keinem der Tiere in der Kontrollgruppe Befunde auftraten, wodurch die Dosis-Wirkungs-Beziehung steil verläuft. Da es sich um trächtige Tiere handelte, die eine höhere Atemfrequenz als nicht-trächtige Tiere haben, ist die Belastung am Atemtrakt höher als bei nicht-trächtigen Tieren. Zudem kann die Tatsache, dass die Tiere an 14 aufeinander folgenden Tagen exponiert wurden und ihnen somit die zweitägige Regenerationsphase nach fünftägiger Exposition fehlte, effektverstärkend wirken. Aus diesen Gründen liegt die Konzentration von 17 ml/m^3 gerade an der Grenze zwischen NOAEC und LOAEC und wäre wahrscheinlich für nicht-trächtige Tiere bei einer Exposition an fünf Tagen pro Woche bereits eine NOAEC.

tert-Butylamin

Hierzu lagen für die Begründung 2007 noch keine Daten vor.

In einer 28-Tage-Inhalationsstudie mit je 15 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde eine NOAEC von $66 \text{ ml tert-Butylamin/m}^3$ erhalten. Bei 165 ml/m^3 trat eine verminderte Hämoglobinkonzentration und bei 661 ml/m^3 schlechter Allgemeinzustand, Atembeschwerden, Reizungen von Nase und Konjunktiva sowie Befunde im Magen-Darm-Trakt auf. Alle Expositionen erfolgten gegen tert-Butylamin-Dampf (siehe Tabelle 1; BASF 1988). Da keine Angabe zur Zahl der Schnittebenen von Nasentubinalien und Trachea erfolgte, ist vermutlich nur eine Schnittebene untersucht worden. Dadurch könnten möglicherweise Effekte an der Nase durch das reizend wirkende Amin übersehen worden sein, wie sie in der 13-Wochen-Studie auftraten. Der Larynx war zu dieser Zeit kein vorgeschriebenes Untersuchungsgut, sodass auch hier leichte Befunde übersehen worden sein könnten, die jedoch vor allem nach Aerosol-Exposition beobachtet werden.

In einer 13-Wochen-Inhalationsstudie wurden je 15 männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten gegen 0, 200, 500 oder $2010 \text{ mg tert-Butylamin/m}^3$ ($0, 66, 165, 661 \text{ ml/m}^3$) exponiert. Die meisten Organe wurden nur bei den Tieren aus der Kontrollgruppe und der höchsten Konzentrationsgruppe histopathologisch untersucht, Knochenmark und Nasentubinalien jedoch in allen Konzentrationsgruppen. Da keine Angabe zur Zahl der Schnittebenen erfolgte, ist vermutlich auch in dieser Studie nur ein Schnitt durch die Nasentubinalien durchgeführt worden. Die männlichen Tiere der niedrigsten Konzentrationsgruppe mit 66 ml/m^3 waren z. T. hypoaktiv, hatten reduziertes relatives Lebergewicht, Nasenausfluss und Atembeschwerden (siehe Tabelle 1). Drei Tiere hatten eine chronische Entzündung der Tubinalien, in der nächsthöheren Konzentrationsgruppe allerdings nur ein Tier. Bei weiblichen Tieren war 66 ml/m^3 die NOAEC. Ab 165 ml/m^3 traten bei beiden Geschlechtern Atembeschwerden und eine Reizwirkung am Auge und am oberen Atemtrakt auf; am Atemtrakt war die Reizwirkung bei der höchsten Konzentration massiv. Es wurden keine Effekte an der Lunge beobachtet. Die verminderten Lebergewichte, insbesondere in der höchsten Konzentrationsgruppe, wurden als wahrscheinlich substanzbedingt gewertet, da sie mit erhöhten Leberenzymen im Blut einhergingen. Histopathologische Veränderungen oder klinisch-chemische Begleitbefunde traten in der Leber nicht auf. Die anderen Organgewichtsveränderungen wurden als sekundäre Wirkung der allgemeinen Toxizität gesehen, die sich in vermindertem Körpergewicht zeigte (BASF 1985). Der Larynx war in dieser Studie von 1985 kein Untersuchungsgut. Für die Trachea wurde keine NOAEC erhalten, da nur die höchste Konzentrationsgruppe untersucht wurde, bei der Entzündungen auftraten. Somit ist insgesamt

eine Wirkung bei 66 ml/m³ auch bei weiblichen Tieren nicht auszuschließen. Diese Konzentration wird wegen der Befunde bei männlichen Tieren insgesamt als LOAEC bewertet.

Tab. 1. Wirkung von tert-Butylamin nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 15 ♂, ♀	28 Tage, 0, 200, 500, 1980 mg/m ³ (0, 66, 165, 651 ml/m ³), Dampf, 6 h/d, 5 d/w	Studie von 1981, nur eine Schnittebene bei Nasenturbinalien u. Trachea, keine Untersuchung des Larynx; 66 ml/m³: NOAEC (♀), rel. Gehirngew. ↓ (♂), Hb-Konzentration ↓ (♂); 165 ml/m³: Hb-Konzentration ↓, abs. Gehirngew. ↓ (♀), abs. Gew. linke Niere ↓ (♀); 651 ml/m³: schlechter Allgemeinzustand, Mortalität (1 ♂), KG-Zunahme ↓, Atembeschwerden, ZNS-Depression, Nase: Reizungen, verkrustetes Blut, subakute Rhinitis, Ausfluss, Entzündungen in Nasenpassage, <u>Auge:</u> Entzündungen Konjunktiva, <u>klinische Parameter:</u> spez. Uringew. ↑, Ketone und Protein im Urin ↑, ALT ↑ (♂), WBC ↓ (♂), Blutzucker ↓ (♂), Urinvolumen ↓ (♂), pH-Wert des Urins ↓ (♂), <u>Organgewichte:</u> abs. Nierengew. ↓, rel. Gehirngew. ↑, abs. Testisgew. ↓, rel. Testisgew. ↑, abs. Gehirngew. ↓ (♂), abs. Herzgew. ↓ (♂), abs. Lebergew. ↓ (♂), rel. Nebennierengew. ↑ (♂), abs. Milzgew. ↓ (♀) Magen-Darmtrakt ohne histopathologisches Korrelat: Verstopfung, Erweiterungen, mit Gas gefüllter Darm, Ablagerungen mesenterialen Fettes	BASF 1988; ECHA 2014
Ratte, Sprague Dawley, 15 ♂, ♀	13 Wochen, 0, 200, 500, 2010 mg/m ³ (0, 66, 165, 661 ml/m ³), Dampf, 6 h/d, 5 d/w (insgesamt 62 Expositionstage)	nur eine Schnittebene bei Nasenturbinalien u. Trachea, keine Untersuchung des Larynx, nur Knochenmark und Nasenturbinalien in allen Konzentrationsgruppen untersucht, die anderen Organe nur in höchster Konzentrations- und Kontrollgruppe; bei 66 ml/m³: NOAEC (♀); LOAEC (♂), <u>allgemein:</u> ≥ 25% der Tiere hypoaktiv, Atembeschwerden u. Niesen (♂), <u>Nase:</u> chronische Entzündung Nasenturbinalien bei 3/15 (♂), Nasenausfluss bei 1/15 (♂), <u>klinische Parameter:</u> Blutzuckerspiegel leicht ↑ (♂), <u>Organgewichte:</u> rel. Lebergew. ↓ (♂), abs. Lebergew. dosisabhängig ↓ (♂); ab 165 ml/m³: <u>allgemein:</u> 25% der Tiere Atembeschwerden, Piloerektion, Abrasion (k. w. A.), einige Tiere Reizwirkung an Auge und Nase und Trachea, <u>Nase:</u> Nasenausfluss, chronische Entzündung Nasenturbinalien bei 1/15 (♂),	BASF 1985; ECHA 2014

Tab. 1. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
		<p><u>Hämatologie</u>: neutrophile Leukozyten im Knochenmark ↑, <u>Organgewichte</u>: abs. u. rel. Hypophysengew. ↓ (♀); 661 ml/m³: allgemein: Mortalität ab 43. Tag: 4 ♂ u. 7 ♀, ≥ 75% der Tiere hypoaktiv, ≥ 75% der Tiere Atembeschwerden, Niesen, Fellverfärbungen, schlechter physischer Allgemeinzustand, Piloerektion, Verhaltensauffälligkeiten, Ataxie, unnormale Urinfarbe, Urin am Fell, KG-Zunahme ab 1. Woche ↓, terminales KG 23% (♀) bzw. 44% (♂) ↓, Körperfett ↓, mit Gas gefüllter Darm, <u>Nase</u>: Nasenausfluss, Salivation, starke chronische Entzündungen in Nasentubinalien bei allen ♂ u. ♀ Tieren, Infiltration von Lymphozyten in die Mukosa der Nase, Proliferation der submukösen Schleimzellen, Entzündungen im oberen Respirationstrakt, Entzündungen in der Trachea, <u>Auge</u>: alle Tiere Augenreizungen: Cornea-Opazität, klinische Parameter: Lymphopenie, Neutrophilie, Blutzuckerspiegel ↓, alkalische Phosphatase ↑, AST ↑, BUN ↑ (♂), ALT ↑ (♀), neutrophile Leukozyten im Knochenmark ↑ (Gesamtzahl an Knochenmarkszellen konstant), <u>Organgewichte</u>: abs. u. rel. Nebennierengew. ↑, rel. Gehirngew. ↑, rel. Herzgew. ↑, rel. Nierengew. ↑, abs. Gehirngew. ↓ (♂), abs. Herzgew. ↓ (♂), abs. Nierengew. ↓ (♂), abs. u. rel. Milzgew. ↓ (♂), abs. u. rel. Testisgew. ↓, rel. Hypophysengew. ↑ (♂), abs. Lebergew. ↓ (♀), wegen Messproblemen keine validen WBC und Erythrozyten</p>	

ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, BUN: Blut-Harnstoff-Stickstoff, WBC: Zahl weißer Blutkörperchen, ZNS: zentrales Nervensystem

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

n-Butylamin

n-Butylamin wirkt reizend an der Haut und ätzend am Auge von Kaninchen (Begründung 2007).

sec- und iso-Butylamin

Zu sec-Butylamin und iso-Butylamin liegen weiterhin keine Daten vor. Aufgrund der ähnlichen Basizität wie für n-Butylamin ist von einer ätzenden Wirkung auszugehen.

tert-Butylamin

Haut

tert-Butylamin wirkt ätzend an der Haut von Kaninchen (k. w. A.; BASF 1988). In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 404 an Neuseeländer-Kaninchen aus dem Jahr 1992 führte die 3-minütige semiokklusive Applikation von unverdünntem tert-Butylamin auf die rasierte Rückenhaut zu Nekrosen an der Haut. Ödeme wurden nur bei 2 von 3 Tieren beobachtet: Der Bewertungsgrad betrug nach 3 Minuten 1 und 3 von maximal 4, nach einer Stunde bei einem Tier 1 von maximal 4 und nach 4 Stunden 2 von maximal 4, ansonsten immer 0 von maximal 4. Der Bewertungsgrad für Erytheme betrug nach 3 Minuten und einer Stunde 3 von maximal 4, ab der 4. Stunde nach der Behandlung und bis zum Ende der Beobachtungszeit 4 von maximal 4. Auf der gesamten Applikationsstelle zeigte sich nach 72 Stunden Schorf, Nekrose mit Fissuren und abstehenden Ecken (ECHA 2014). tert-Butylamin wirkt auch in dieser Untersuchung ätzend.

Auge

tert-Butylamin wirkt ätzend am Auge von Kaninchen (k. w. A.; BASF 1988). Der Stoff führt innerhalb der ersten Stunde nach der Applikation zu chemischer Verbrennung des Glaskörpers, der Nickhaut und der Konjunktiva, nach 72 Stunden auch zu Vereiterungen und Chemose des umliegenden Gewebes. Nach 7-tägiger Beobachtungszeit traten Nekrosen und Schwellungen der Augenlider, Blepharophimose (Lidspaltenenge) und totale Vereiterung des Auges mit Linsenverlust auf (ECHA 2014).

Entwicklungstoxizität

n-Butylamin

n-Butylamin führte bei Wistar-Ratten in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 bis zur höchsten inhalativ getesteten Konzentration von 152 ml/m³ zu keinen Effekten bei den Nachkommen, die Muttertiere wiesen ab der niedrigsten Konzentration von 17 ml/m³ ausschließlich Befunde im Nasenepithel auf (siehe Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“). In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondengabe lag der NOAEL für die Muttertiere bei der höchsten eingesetzten Dosis von 667 mg/kg KG und Tag und für die Nachkommen bei 67 mg/kg KG und Tag, da bei 267 mg/kg KG und Tag die Häufigkeit von Weichteilmissbildungen zunahm (Begründung 2007).

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

sec-, iso-Butylamin

Mit diesen Isomeren liegen auch weiterhin keine Daten vor.

tert-Butylamin

In der Begründung 2007 ist eine nicht validierte Untersuchung beschrieben, die nicht zur Bewertung heranziehbar ist.

Hierzu liegen keine weiteren Daten vor.

Bewertung

Kritischer Effekt ist die Reizwirkung von n-Butylamin, iso-Butylamin, sec-Butylamin und tert-Butylamin.

MAK-Wert.

n-Butylamin

Es liegen seit der Begründung von 2007 keine neuen für die Ableitung des MAK-Wertes relevanten Untersuchungen mit n-Butylamin vor. Bei trächtigen Ratten traten bei n-Butylamin-Exposition an 14 aufeinander folgenden Tagen Entzündungen im respiratorischen Epithel auf, die NOAEC war 17 ml/m^3 (siehe Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“). Nach dem Vorgehen von Brüning et al. (2014) errechnet sich für eine Übertragung von Befunden am respiratorischen Epithel der Ratte auf den Menschen eine Konzentration von 6 ml/m^3 . Da die NOAEC für histopathologische Effekte am Nasenepithel bei fünftägiger Exposition mit 117 ml/m^3 deutlich höher war, muss von einer Wirkungsverstärkung mit der Zeit ausgegangen werden, sodass aus der Konzentration von 6 ml/m^3 ein Luftgrenzwert von 1 ml/m^3 berechnet wird. Dieser Wert liegt in der gleichen Größenordnung wie der bisherige MAK-Wert von 2 ml/m^3 . Nach arbeitsmedizinischen Erfahrungen führte die tägliche Exposition von Arbeitern gegen 5 bis $10 \text{ ml n-Butylamin/m}^3$ zu Reizungen in Nase, Hals und Augen und löste Kopfschmerzen aus. Keine Beschwerden traten bei Expositionen unterhalb von $5 \text{ ml n-Butylamin/m}^3$ auf, wobei die Konzentrationen meist zwischen 1 und 2 ml/m^3 lagen (Beard und Noe 1981). Da für das strukturell verwandte Cyclohexylamin eine NOAEC von 2 ml/m^3 mit Spitzenkonzentrationen von bis zu 4 ml/m^3 im Probandenversuch bezüglich sensorischer Reizwirkung ermittelt wurde (Juran et al. 2012) und dieser Stoff im RD_{50} -Test an Mäusen mit einer RD_{50} von 51 ml/m^3 (Gagnaire et al. 1993) eine etwas höhere Reizwirkung als n-Butylamin mit einer RD_{50} von 84 bis 112 ml/m^3 (Gagnaire et al. 1989, 1993) aufweist, ist die für Arbeiter berichtete NOAEC im Bereich von $2 \text{ ml n-Butylamin/m}^3$ plausibel. Auch bei anderen aliphatischen Aminen mit einer RD_{50} von maximal 100 ml/m^3 wurde aufgrund der Reizwirkung ein MAK-Wert von 2 ml/m^3 festgesetzt (Begründung Dimethylamin 1993; Begründung Cyclohexylamin 2003). Wie schon in der Begründung von 2007 beschrieben, stehen die Daten der 14-Tage-Studie nicht im Widerspruch zum bisherigen MAK-Wert und die RD_{50} -Werte sind vor allem konsistent mit der NOAEC in der Probandenstudie mit Cyclohexylamin und dem aus den arbeitsmedizinischen Beobachtungen mit n-Butylamin abgeleiteten MAK-Wert von 2 ml/m^3 , der daher bestätigt wird.

sec- und iso-Butylamin

Mit sec- und iso-Butylamin liegen keine neuen Untersuchungen vor. Es ist anzunehmen, dass auch bei diesen Isomeren die lokale Wirkung aufgrund der Basizität für die MAK-Wert-Festlegung ausschlaggebend ist. In den Untersuchungen von Gagnaire et al. (1993) zeigt iso-Butylamin mit 90 ml/m^3 einen ähnlichen RD_{50} -Wert wie n-Butylamin mit 84 ml/m^3 , und sec- und iso-Butylamin haben mit 0,74 und 0,73 sehr ähnliche $\log K_{\text{OW}}$ -Werte. Da sich die Datenlage seit 2007 nicht geändert hat und wegen des vermutlich ähnlichen lokalen Wirkprofils wird der bisherige MAK-Wert von 2 ml/m^3 für sec- und iso-Butylamin weiterhin vorläufig beibehalten.

tert-Butylamin

In einer in der Begründung 2007 noch nicht verfügbaren 13-Wochen-Inhalationsstudie aus dem Jahr 1985 mit Ratten führte die niedrigste Konzentration von 66 ml tert-Butylamin/m³ bei den männlichen Tieren zu einem verminderten absoluten und relativen Lebergewicht und bei einigen Tieren zu klinischen Reizwirkungen und einer chronischen Entzündung der Nasentubinalien. Eine Neurotransmittereigenschaft von tert-Butylamin zeigte sich jedoch nicht. Für die weiblichen Tiere war 66 ml/m³ bezüglich der lokalen und systemischen Wirkungen die NOAEC. Da jedoch nur eine Schnittebene in der Nase untersucht, die NOAEC für die Trachea nicht bekannt ist, da die Trachea nur bei den Tieren der höchsten Konzentrationsgruppe histopathologisch untersucht wurde und der Larynx kein Untersuchungsgut war, ist auch bei weiblichen Tieren nicht auszuschließen, dass histopathologische Befunde am Atemtrakt bei 66 ml/m³ auftraten. Aus einem Vergleich mit den Befunden der 28-Tage-Studie zeigt sich eine Wirkungsverstärkung mit der Zeit, da bei kürzerer Expositionszeit deutliche Befunde erst bei der höchsten Konzentration von 651 ml/m³, in der 13-Wochen-Studie jedoch bereits bei der mittleren Konzentration von 165 ml/m³ auftraten. Insgesamt ist 66 ml/m³ als LOAEC zu betrachten.

Aus der subchronischen LOAEC für Entzündungen an den Nasenepithelien von 66 ml/m³ lässt sich eine NAEC von 22 ml/m³ ableiten. Dabei ist nicht angegeben, ob es sich um ein respiratorisches oder ein olfaktorisches Epithel handelte, deshalb wird angenommen, dass das respiratorische Epithel betroffen war. Wegen der leichten Wirkungsverstärkung mit der Zeit ist nach dem Verfahren von Brüning et al. (2014) anzunehmen, dass die chronische NAEC bei ca. 11 ml/m³ liegt. Für eine Übertragung von Befunden am respiratorischen Epithel der Ratte auf den Menschen errechnet sich eine Konzentration von 4 ml/m³. Eine geringere Reizwirkung von tert-Butylamin ist aufgrund der RD₅₀ an Mäusen mit 178 ml/m³ im Vergleich zu der von n-Butylamin mit 84 bis 112 ml/m³ (Gagnaire et al. 1989, 1993) plausibel. Wegen des Preferred Value Approach wird auch für tert-Butylamin ein MAK-Wert von 2 ml/m³ festgesetzt. Dieser MAK-Wert würde auch dann schützen, wenn die Lebergewichtsverminderung bei 66 ml/m³ der kritische adverse Effekt wäre.

Spitzenbegrenzung.

n-, sec-, iso-Butylamin

Es liegen keine neuen Daten vor, sodass die Spitzenbegrenzung nach Kategorie I mit Überschreitungsfaktor von 2 und der Momentanwert von 5 ml/m³ beibehalten werden.

tert-Butylamin

In der 13-Wochen-Inhalationsstudie mit tert-Butylamin traten bei der niedrigsten getesteten Konzentration von 66 ml/m³ bei den männlichen Tieren sowohl Lebergewichtsverminderung ohne histopathologisches Korrelat als auch bei drei von 15 Tieren Entzündungen in den Nasentubinalien auf. Es kann also nicht entschieden werden, ob die lokale Wirkung am Atemtrakt oder die systemische Wirkung für die Festlegung der Spitzenbegrenzungskategorie heranzuziehen ist. Daher wird in Analogie zu den anderen Isomeren auch für tert-Butylamin die Spitzenbegrenzung nach Kategorie I mit Überschreitungsfaktor 2 und der Momentanwert von 5 ml/m³ übernommen.

Fruchtschädigende Wirkung.

n-Butylamin

Bei trächtigen Ratten wurden bei Exposition gegen bis zu 450 mg n-Butylamin/m³ (150 ml/m³) lokale Effekte an der Nase nachgewiesen, aber keine substanzspezifischen Befunde bei den Nachkommen. Bei oraler Applikation von n-Butylamin als Hydrochlorid an trächtige Ratten zeigte sich bei Dosierungen ab 400 mg/kg KG und Tag (267 mg n-Butylamin/kg KG und Tag) eine teratogene Wirkung. Der NOAEL lag in dieser Untersuchung bei 100 mg n-Butylaminhydrochlorid/kg KG und Tag (67 mg n-Butylamin/kg KG und Tag). Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 117 mg n-Butylamin/m³ (39 ml/m³) in der Luft. Da der Abstand dieser Konzentration zum MAK-Wert von 2 ml/m³ das 19,5-Fache beträgt und somit ausreichend groß ist, wird die Zuordnung von n-Butylamin zur Schwangerschaftsgruppe C beibehalten.

sec-, iso-Butylamin

Es liegen weiterhin keine Entwicklungstoxizitätsstudien mit iso- und sec-Butylamin vor. Da sich in anderen Untersuchungen gezeigt hat, dass eine kleine Änderung in der Molekülstruktur zu einer deutlich veränderten Wirkung auf den sich entwickelnden Feten führen kann, erfolgt nunmehr keine Bewertung in Analogie zu einem anderen Isomer. Iso- und sec-Butylamin werden daher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

tert-Butylamin

Es liegt keine Untersuchung zur entwicklungstoxischen Wirkung mit tert-Butylamin vor. Da sich in anderen Untersuchungen gezeigt hat, dass eine kleine Änderung in der Molekülstruktur zu einer deutlich veränderten Wirkung auf den sich entwickelnden Feten führen kann, erfolgt auch hier keine Bewertung in Analogie zu einem anderen Isomer. Auch tert-Butylamin wird daher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Literatur

- BASF (1985) 13-week inhalation study of tertiary butylamine vapors to male and female Sprague Dawley rats. Monsanto Co, St. Louis, MO, USA, NTIS/OTS 0538640, EPA/OTS Doc ID 88-920007720, NTIS, Alexandria, VA, USA, <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults.xhtml>
- BASF (1988) Letter from Sterling Chemicals responding to a TSCA ITC request for information on t-butylamine with attachments, dated 12/28/88. Sterling Chemicals Inc, Monsanto, St. Louis, MO, USA, NTIS/OTS 0001015, EPA/OTS Doc ID FYI-OTS-0794-1015, NTIS, Alexandria, VA, USA, <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults.xhtml>
- Beard RR, Noe JT (1981) Aliphatic and alicyclic amines. In: Clayton GC, Clayton FE (Hrsg) Patty's industrial hygiene and toxicology, Wiley & Sons, New York, 3135–3173
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. Arch Toxicol 88: 1855–1879

- ECHA (European Chemicals Agency) (2014) Information on registered substances. Dataset on tert-butylamine (CAS Number 75-64-9), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 30.06.2014,
<http://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals>
- Gagnaire R, Azim S, Bonnet P, Simon P, Guenier JP, De Ceaurriz J (1989) Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol* 9: 301–304
- Gagnaire R, Azim S, Simon P, Cossec B, Bonnet P, De Ceaurriz J (1993) Sensory and pulmonary irritation of aliphatic amines in mice: a structure-activity relationship study. *J Appl Toxicol* 13: 129–135
- Juran SA, van Thriel C, Kleinbeck S, Schäper M, Falkenstein M, Iregren A, Johanson GI (2012) Neurobehavioral performance in human volunteers during inhalation exposure to the unpleasant local irritant cyclohexylamine. *Neurotoxicology* 33: 1180–1187

abgeschlossen am 25.02.2015