

Ausgabe: Januar 2006**zuletzt geändert und ergänzt: März 2007**

Stand: August 2006

2-Amino-2-methylpropanol**(CAS-Nr.: 124-68-5)**

Zur Frage eines Kurzzeitwerts für 2-Amino-2-methylpropanol (AMP)

AMP muss (auch) als lokaler Reizstoff betrachtet werden. Bei lokal wirkenden Stoffen ist üblicherweise ein Überschreitungsfaktor von 2 vorzusehen. Zudem zeigt eine vergleichende Betrachtung mit anderen Aminen, dass für diese in der Regel ebenfalls ein Überschreitungsfaktor von 2 berücksichtigt ist, jedoch meist als Momentanwert (vgl. Tabelle unten). Angesichts des etwas niedrigeren AGW (1 ppm im Vergleich zu 2-5 ppm bei den meisten anderen Aminen) und da keine stoffspezifischen einschränkenden Informationen vorliegen, ist für AMP keine Eingrenzung auf einen Momentanwert erforderlich. Auch die bei AMP zu beachtende systemische Wirkung erfordert keine stärkere Begrenzung der Kurzzeitexposition.

Folglich ist für AMP

ein Überschreitungsfaktor 2 (I)

vorzusehen.

	TRGS 900 (2006)	Überschreitungsfaktoren / Spitzenbegrenzungen
2-Aminopropan	5 ppm	=2=(I)
Dimethylamin	2 ppm	2(I)
Methylamin	10 ppm	=1=(I)
Diethylamin	5 ppm	=2=(I)
Ethylamin	5 ppm	=2=(I)
2-Amino-2-methylpropanol	1 ppm	2(I) vorgeschlagen (August 2006)

Ausgabe: Januar 2006

Stand: Januar 2005

**2-Amino-2-methylpropanol (2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP))
(CAS-Nr.: 124-68-5)****1 Zusammenfassung**

Gegenstand des vorliegenden Gutachtens ist die Ausweisung eines Arbeitsplatzrichtwert (ARW) für 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP). Die Substanz ist zur Zeit eingestuft als R36/38-52/53 (Reizt die Augen und die Haut; Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben).

AMP dient als Korrosionsinhibitor in Kühlschmierstoffen.

Es liegen keine Daten zur Wirkung von AMP beim Menschen vor. Auch an Versuchstieren wurden nur wenige Untersuchungen durchgeführt.

Hinsichtlich Toxikokinetik und Metabolismus liegen ebenfalls kaum Angaben vor. AMP wird systemisch verteilt und in allen untersuchten Organen wiedergefunden. Nach Verabreichung von tritiummarkiertem AMP war die höchste Aktivität in Leber und Niere in der löslichen Fraktion nachzuweisen, daneben wurde Tritiummarkierung im unveränderten AMP auch in den Phospholipiden von Lebermitochondrien und -mikrosomen gefunden.

Bei der Prüfung auf akute letale Wirkungen im Tierversuch erweist sich die Substanz als wenig toxisch. Nach inhalativer Exposition von Mäusen gegenüber AMP-Aerosol wurden pulmonale Reizerscheinungen beobachtet und ein RD_{50P}^1 von 640 mg/m^3 ermittelt.

Ohne nähere Angaben berichten Übersichtsarbeiten von stark reizender Wirkung von AMP und AMP-95 (95-prozentige wässrige Lösung) auf die Haut. Dagegen verursachten verdünnte wässrige oder alkoholische Lösungen von AMP (0,22-2,5%) keine oder nur leichte Reizungserscheinungen. Unveröffentlichten Studien zufolge wirken AMP und AMP-95 im Draize-Test am Kaninchenauge ätzend.

Eine hautsensibilisierende Wirkung wurde nicht beobachtet; Berichte über Atemwegssensibilisierungen liegen nicht vor.

Tierexperimentelle Inhalationsstudien nach wiederholter Anwendung wurden mit Exposition gegenüber AMP-haltigen Haarsprays durchgeführt; dabei sind u.a. Wirkungen auf die Leber (erhöhtes relatives Organgewicht, erhöhter Lipidgehalt) beschrieben. Die Studien sind jedoch wegen der Mischexposition nicht bewertbar. Bei oraler Exposition gegenüber nicht neutralisierter Lösung von AMP stehen lokale gastrointestinale Effekte im Vordergrund. Bei oraler Verabreichung von (neutralem) AMP-Hydrochlorid traten bei Ratten und Hunden (nicht bei Mäusen) hepatotoxische Effekte auf (Vakuolisierung von Hepatozyten, Transaminasenaktivitätserhöhung, bei

¹ RD_{50} : Konzentration einer atemwegsreizenden Substanz, die im Versuchstier zu einer Verminderung der mittleren Respirationsrate um 50 % führt. Detwiler-Okabayashi und Schaper (1996) unterscheiden dabei anhand der beobachteten Veränderungen der Atmung zwischen einer sensorischen (RD_{50S}) und einer pulmonalen Reizung (RD_{50P}).

Hunden zusätzlich Gallenganghyperplasie und trendmäßig verkürzte Prothrombinzeit). Hunde erwiesen sich als empfindlichste Spezies, die höchste Dosis ohne hepatotoxische Wirkung nach einjähriger oraler Exposition von AMP-Hydrochlorid im Futter lag bei 2,8 mg AMP/(kg Körpergewicht und Tag) (NOAEL). Bei 15 mg/(kg und Tag) wurden in einer 3-Monatsstudie mit Hunden noch leichte Effekte in der Leber beobachtet (LOAEL). Aus Studien mit Ratten wurde geschlossen, dass AMP die Bildung freier Fettsäuren aus Lipiden beeinflusst und den Fettabbau hemmt. Eine Inkorporation in Phospholipide wird vermutet.

Daten zur Kanzerogenität liegen nicht vor. AMP zeigte keine mutagene Wirkung in verschiedenen Stämmen von *Salmonella typhimurium* und *Saccharomyces cerevisiae* D4.

Studien zur Reproduktionstoxizität liegen uns nicht vor.

Für AMP wurde alternativ die Ableitung eines ARW-Wert für systemische Effekte (Hepatotoxizität) und für lokale Effekte (Reizung des Atemtrakts) geprüft.

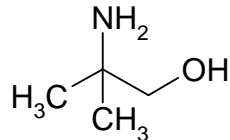
Wenn die hepatotoxischen Effekte nach längerfristiger Exposition von Hunden zugrundegelegt werden (NOAEL 2,8 mg/kg d), sind in Bezug auf diese Basis ein Allometriefaktor von 2 und ein Speziesfaktor von 3 (Inter- und Intraspeziesvariabilität) heranzuziehen (Gesamtextrapolationsfaktor 6). Der vom Defaultfaktor 5 (Inter- und Intraspeziesvariabilität) abweichende kleinere Faktor von 3 ist gerechtfertigt, da experimentelle Daten zu 3 Spezies vorliegen, die bei einer zusammenfassenden Betrachtung ein einheitliches Bild ohne starke innerartliche oder zwischenartliche Variabilität bieten. Bei Annahme eines Körpergewichts von 70 kg, eines Atemvolumens von 10 m³/Tag und einer Expositionsdauer über 5 Wochentage resultiert für AMP ein ARW-Wert von 4,6 mg/m³ (abgerundet 1 ppm).

Die Daten zur lokalen Wirkung widersprechen diesem Wert nicht. Auf dem Hintergrund der respiratorischen Depression (pulmonale Reizung) kann bei der Maus trotz bestehender Unsicherheiten eine tolerierbare Raumlufkonzentration abgeschätzt werden: bei Anwendung eines in der Literatur vorgeschlagenen Faktors 60 auf die oben genannte Effektdosis für respiratorische Depression in der Lunge (RD₅₀P: 640 mg/m³) ergibt sich eine tolerierbare Raumlufkonzentration von 3 ppm (10,6 mg/m³). Obgleich nicht als Wert ausgewiesen ist abzuschätzen, dass der RD₅₀ für sensorische Reizung nicht niedriger als 200 mg/m³ liegt. Ein üblicher in der Literatur genannter Faktor zur Extrapolation auf eine tolerierbare Raumlufkonzentration am Arbeitsplatz auf Basis des RD₅₀S liegt bei 30. Statistische Auswertungen zeigen, dass mit dem Schutz vor sensorischen Reizungen in der überwiegenden Zahl der Fälle auch hinreichender Schutz vor zytotoxischen Effekten im oberen Atemtrakt gewährleistet ist. Im vorliegenden Fall liegt der Faktor RD₅₀S/ ARW bei einem Wert von ca. 60. Es ist also zu vermuten, dass bei dem ARW von 1 ppm auf Basis der Hepatotoxizität auch hinreichender Schutz vor lokaler Wirkung gegeben ist.

2 Toxikologisches Profil

2.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Substanz: 2-Amino-2-methyl-1-propanol
2-Aminoisobutanol



Isobutanolamin

AMP

CAS-Nr.: 124-68-5

Summenformel: $C_4H_{11}NO$

Molmasse: 89,14 g/mol

Siedepunkt: 165°C (bei 1013 hPa)

Schmelzpunkt: 30-31 C

-2 °C (AMP-95: Gemisch mit 5 % Wasser,

Handelsprodukt)

spezifische Dichte: 0,934 (bei 20 °C)

Dampfdruck: 1 mm Hg (1,33 hPa) (bei 20 °C); nach anderen Angaben < 1 hPa (bei 20 C)

pK_s : 10,2 (bei 10°C)

pH (5 %): 12 (berechnet)

Löslichkeit: leicht löslich in Wasser, löslich in Ethanol

$\log p_{ow}$: -0,74 (berechnet)

Flammpunkt: 67°C (physikalisch)

Umrechnungsfaktor: 1 mg/m³ - 0,27 ml/m³ (ppm)
1 ppm - 3,7 mg/m³

Aggregatzustand: fest, flüssig (AMP-95) (bei Raumtemperatur)

Stabilität: stabil bei Raumtemperatur, thermische Zersetzung bei > 360 °C

Farbe: farblos

Geruch: schwach, aminartig

Quelle: Angus, 1997; Greim, 1995; Merck, 2001; o.V., 1990; SRC, 2002

2.2 Metabolismus und Kinetik

2.2.1 Mensch

Es liegen uns keine Angaben vor.

2.2.2 Tier

Yue et al. (1970) untersuchten Verteilung und Ausscheidung binnen 0,5-96 Stunden nach i.p.-Verabreichung von ³H-markiertem AMP² an junge männliche Sprague-Dawley-Ratten. Tritium konnte 0,5 Stunden nach Injektion im Serum, allen untersuchten inneren Organen (Hirn, Skelett- und Herzmuskulatur, Darm, Milz sowie subzelluläre Fraktionen von Leber und Niere) und im Urin nachgewiesen werden. Die höchste Aktivität in den Organen wurde binnen 1-2 Stunden nach Applikation erreicht. In Leber und Niere war die höchste Aktivität in der löslichen Fraktion zu verzeichnen. Daneben wurde Tritium auch in den Phospholipiden von Lebermitochondrien und -mikrosomen nachgewiesen, wobei nach Hydrolyse der Lipide die Tritiummarkierung nur in unverändertem AMP gefunden wurde. Dieser Befund spricht dafür, dass AMP ohne weitere metabolische Umwandlung in Phospholipide inkorporiert und nach Hydrolyse wieder freigesetzt wird. Im Urin nahm die Aktivität bis zum Ende des Untersuchungszeitraums kontinuierlich zu; dabei konnte neben AMP kein weitere tritiumhaltige Substanz nachgewiesen werden.

2.3 Akute toxische Wirkung

2.3.1 Mensch

Es liegen uns keine Angaben vor.

2.3.2 Tier

Nach Befunden mehrerer unveröffentlichter, älterer Untersuchungen, die in o.V. (1990) zusammenfassend berichtet werden, ist die akut toxische Wirkung von AMP gering (Tabelle 1). In toxikologischen Prüfungen von Haarspray oder Kosmetikprodukten mit unterschiedlichem Gehalt an AMP wurden in einigen Versuchen nach oraler Verabreichung an Ratten letale Wirkungen beobachtet (Tabelle 1). Da Angaben über weitere Inhaltsstoffe und Eigenschaften dieser Produkte fehlen, sind diese Ergebnisse nicht bewertbar. Dies gilt gleichermaßen für die in o.V. (1990) zusammengefassten Studien mit inhalativer Exposition.

² Die Tritiumierung von AMP erfolgte nach der Wilzbach-Methode durch Inkubation von unmarkiertem AMP mit gasförmigem Tritium. Dabei erfolgt ein Isotopenaustausch H Ω T. Der Austausch ist wenig spezifisch, über den Grad der Substitution von H durch T an den jeweiligen Bindungsstellen liegen keine Informationen vor.

Tabelle 1: Akute Toxizität von AMP

Spezies (Stamm; Zahl ♂/♀)	Exposition	Parameter	Konzentration	Bemerkungen	Quelle
Ratte (Wistar; 5/5)	inhalativ und dermal, 1 h	LD*	200 g/m ³ Haarspray mit 0.59 % AMP	1/10 † binnen 2 Wochen nach Exposition	CTFA, 1979a
Ratte	inhalativ	LD*	200 g/m ³ Aerosol mit 0.25 % bzw. 2,5 % AMP	keine Letalität binnen 2 Wochen nach Exposition	CTFA, 1981a
Ratte (Wistar; 5/5 pro Gruppe)	inhalativ und dermal, 1 h	LD*	Je 5 ml/kg Kosmetikum mit: I. 0,58 % AMP II. 0,59 % AMP III. 0,58 % AMP	keine Letalität binnen 2 Wochen nach Exposition	CTFA, 1979b
Ratte (Wistar; 10/10)	inhalativ und dermal, 1 h	LD*	168,2 g/m ³ Haarspray mit 0.26 % AMP	verminderte Aktivität, erschwerte Atmung, verminderte Reflexe, keine Letalität	CTFA, 1980a
Maus	inhalativ, 3 h		185 - 1160 mg/m ³ (Aerosol und Dampf)	keine Letalität, sensorische und pulmonale Reizung	Detwiler-Okabayashi and Schaper, 1996
Ratte	oral, k.A.	LD ₅₀	2900 mg/kg	♂♂, fastend, keine weiteren Angaben	Pharmacology Laboratories, 1976
Ratte (k.A.; 5/5)	oral, Schlundsonde		5 ml/kg Haarspray mit 0,25 % AMP	zeitweilig verminderte Aktivität nach Verabreichung; 1/10 † binnen 2 Wochen nach Exposition;	CTFA, 1977a
Ratte (k.A.; 5/5)	oral, Schlundsonde		5 ml/kg Haarspray mit 0,58 % AMP	zeitweilig verminderte Aktivität nach Verabreichung; keine Letalität binnen 2 Wochen nach Exposition	CTFA, 1977b
Ratte (k.A.; 5/5)	oral, Schlundsonde		5 ml/kg Haarspray mit 0,59 % AMP	zeitweilig verminderte Aktivität nach Verabreichung; alle Tiere † binnen 2 Wochen nach Exposition; Nekropsie: Schleimhautreizung im Magen-Darm-Trakt	CTFA, 1979c
Ratte (k.A.; 5/5 pro Gruppe)	oral, Schlundsonde		Je 5 ml/kg Kosmetikum mit: I. 0,58 % AMP II. 0,59 % AMP III. 0,58 % AMP	zeitweilig verminderte Aktivität nach Verabreichung; keine Letalität binnen 2 Wochen nach Exposition	CTFA, 1979d
Maus (Cox)	oral, k.A.	LD ₅₀	2150 mg/kg	keine weiteren Angaben	CTFA, 1981a

Spezies (Stamm; Zahl ♂/♀)	Exposition	Para- meter	Konzentration	Bemerkungen	Quelle
Maus	oral, k.A.	LD ₅₀	2400 mg/kg	95 % AMP, keine weiteren Angaben	CTFA, 1981a
Kaninchen	dermal, k.A.	LD ₅₀	> 2000 mg/kg	keine weiteren Angaben	ECB, 2000
Maus	i.p.	LD ₅₀	325 mg/kg	keine weiteren Angaben	Greim, 1995
Maus	i.p.	LD ₅₀	230 mg/kg	95 % AMP, keine weiteren Angaben	Greim, 1995

k.A.: keine Angaben

* wegen unzureichenden Aussagen zur Zusammensetzung der Zubereitung und Exposition sind keine quantitativen Einordnungen der Letalität möglich

Nach den Einstufungskriterien der EU (EWG, 2002; Anhang VI der RL 67/548/EWG) erfordern diese Letalitätsdosen bzw. -konzentrationen keine Einstufung als „gesundheitsschädlich“.

2.4 Reizung

2.4.1 Mensch

Berichte über atemwegreizende Wirkungen von AMP liegen uns nicht vor.

Cipolla et al. (1997) beschreiben zwei Fälle bei Arbeitern, die bei der Herstellung von Haarfärbemitteln einem 75 °C heißen Vorprodukt AMP zusetzten. Daten zur AMP-Konzentration am Arbeitsplatz liegen nicht vor. Beide Beschäftigte litten unter periorbitalem Oedem, Gesichtsrötung und Hautjucken, das sich während der Arbeit verschlimmerte und übers Wochenende besserte. Im Patch-Test zeigten nach topischer Applikation von 10 % und 20 % AMP beide Personen wie auch weitere in der Firma Beschäftigte eine deutliche Hautreizung (Erytheme, Oedeme), während geringere Konzentrationen ohne feststellbare Wirkung blieben. Die Effekte sind als irritative und nicht als allergische Kontaktdermatitis zu betrachten.

Nach zusammenfassenden Angaben in o.V. (1990) führte ein Kosmetikprodukt mit 0,22 % AMP nach einmaliger topischer Applikation mit Okklusion bei einem von 15 Getesteten zu einer fraglichen Reaktion auf der Haut.

2.4.2 Tier

Atemtrakt:

In einer Studie wurde die sensorische und pulmonale Reizwirkung (RD) von AMP auf den Atemtrakt von Mäusen (Swiss-Webster, männlich, 4 Tiere/Gruppe) untersucht (Detwiler-Okabayashi & Schaper, 1996; Schaper & Detwiler-Okabayashi, 1995). Für die Untersuchungen wurden vier Plethysmographen mit jeweils einer darin befindlichen Maus mit der Testkammer verbunden und die Tiere „nose only“ exponiert. Die Testsubstanz wurde mit Hilfe eines Aerosolgenerators vernebelt und teilweise verdampft und in die Testkammer geleitet (2,5 l; Durchstrom 20 l/min). Der MMAD des Aerosols lag im Bereich von 1-2 µm (GSD ca. 2).

Die Tiere wurden gegenüber fünf verschiedenen Konzentrationen exponiert. Die in Luftproben aus der Expositionskammer mit Hilfe eines Infrarotspektrometers bestimmten AMP-Konzentrationen lagen zwischen 185 und 1160 mg/m³.

Während der 3-stündigen Exposition wurden Atemfrequenz und Veränderungen der Atemweise aufgezeichnet, anhand der zwischen einer sensorischen Reizung der oberen Atemwege (RD-S) und einer pulmonalen Reizung (RD-P) unterschieden wurde. Beobachtet wurden sensorische Reizung über den gesamten Zeitraum sowie eine pulmonale Reizung, beginnend nach 2 Stunden, bis zum Ende des Versuchs. Eine Plateauphase wurde nach 2 Stunden erreicht. Die Erholung der Tiere, bewertet anhand des Verlaufs der Atemfrequenz binnen 20 Minuten nach Ende des Versuchs, wurde als „poor“ bezeichnet (d.h. keine oder kaum Anzeichen eines Anstiegs der Atemfrequenz in Richtung Kontrollniveau, keine weiteren Angaben). Histologische Untersuchungen

wurden nicht vorgenommen.

Insgesamt lag die beobachtete Verminderung der Atemfrequenz zwischen ca. 20 % und 70 %. Die aus den Daten für AMP errechnete RD_{50P} betrug 640 mg/m^3 (95 % Konfidenzintervall 508 - 915 mg/m^3).

Die RD_{50S} wurde nicht ausgewiesen.

Haut:

Es liegen mehrere Befunde unveröffentlichter Studien an Kaninchen vor, die in Sekundärquellen zusammengefasst dargestellt sind.

Ohne nähere Angaben berichten ECB (2000) sowie Greim (1995), dass AMP und AMP-95 auf der Haut stark reizend wirken.

Dagegen verursachten im okklusiven Patch-Test 0,25 und 2,5 % AMP als wässrige oder alkoholische Lösung keine messbaren Reizungserscheinungen (Greim, 1995; o.V., 1990). Auch an der offenen Haut (abraded skin) wurden bei 0,25 % AMP in Alkohol im okklusiven Patch-Test keine Reizungserscheinungen festgestellt (o.V., 1990). In einer weiteren okklusiven Patch-Test mit zwei Formulierungen, die 0,26 % AMP enthielten (keine näheren Angaben), traten 24 bzw. 72 h nach Auftragen auf die intakte oder verletzte Haut leichte, vorübergehende Reizungen mit Erythemen, Desquamation und gelegentlicher Ödembildung auf (PII 1,13 und 1,31 von max. 8). In weiteren Studien mit kosmetischen Produkten, insbesondere Haarsprays, die 0,22 - 0,59 % AMP enthielten (keine näheren Angaben), wurden keine bis leichte Reizungserscheinungen beobachtet (PII 0 - 1,40).

Im Gastrointestinaltrakt verursachen nicht neutralisierte AMP-Lösungen Reizungserscheinungen und Blutungen (siehe 2.5.2).

Auge:

Unveröffentlichten Studien zufolge, deren Befunde ohne nähere Angaben in ECB (2000) sowie Greim (1995) zusammenfassend berichtet werden, wirken AMP und AMP-95 im Draize-Test am Kaninchenauge ätzend.

Weiterhin wird berichtet, dass AMP als 0,25%-ige wässrige Lösung am Kaninchenauge zu vorübergehenden, binnen höchstens vier Tagen abklingenden Reizungen führte (o.V., 1990). Eine schwach basische Formulierung (pH 8,3) mit 0,26 % AMP und ebenso Kosmetikprodukte mit 0,22 - 0,59 % AMP führten am Kaninchenauge ebenfalls vorübergehend zu Konjunktivitis und Korneatrübung, die nach sieben Tagen nicht mehr nachweisbar waren (o.V., 1990).

2.5 Sensibilisierung

2.5.1 Mensch

Berichte über atemwegssensibilisierende Wirkungen liegen uns nicht vor.

In einer klinischen Studie wurde ein kosmetisches Produkt zur Haarpflege, das 0,22 % AMP-95 enthielt, an 86 Frauen und 11 Männern getestet (neunmalige topischer

Applikation von 0,1 ml des Produkts vor der Auslösung). Unter diesen Bedingungen zeigte sich keine kontaktsensibilisierende Wirkung (o.V., 1990). Weitere Angaben liegen uns nicht vor.

2.5.2 Tier

Berichte über atemwegssensibilisierende Wirkungen liegen uns nicht vor.

Im Maximierungstest am Meerschweinchen (Induktion mit 0,5 ml: je 1x 0,5 und 1 % AMP, 8x 0,1 %; Auslösung mit 0,1 ml einer Lösung mit 0,01 oder 0,05 % AMP) wurde nach zusammenfassenden Angaben in o.V. (1990) keine hautsensibilisierende Wirkung von AMP festgestellt. Nach weiteren zusammenfassenden Angaben (Greim, 1995) wurde auch im Bühler-Test nach Applikation von 0,5 ml einer 5%-igen Lösung keine hautsensibilisierende Wirkung beobachtet.

2.6 Toxizität nach wiederholter Verabreichung

2.6.1 Mensch

Es liegen uns keine Angaben vor.

2.6.2 Tier

Aus Übersichtsdarstellungen (ECB, 2000; Greim, 1995; o.V., 1990) liegen zusammenfassend berichtete Daten aus unveröffentlichten Originalarbeiten an Affen, Hunden, Mäusen und Ratten vor (Tabelle 2).

Weiterhin liegen einige zusammenfassende Angaben aus Untersuchungen mit inhalativer Exposition AMP-haltiger Haarsprays und anderer Kosmetika bei Affen und Ratten vor (Tabelle 2). Dabei wurden neben verminderter Gewichtszunahme Veränderungen klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter sowie Wirkungen auf Leber (erhöhtes relatives Organgewicht, erhöhter Lipidgehalt) und Lunge (vermehrte Anzahl von Alveolarmakrophagen, Alveolitis) beschrieben. Der Sekundärliteratur sind wichtige Angaben (pH-Wert des Produkts, Angaben weiterer Inhaltsstoffe, Expositionsbedingungen, Verifizierung der Expositionskonzentration) nicht zu entnehmen. Außerdem liegt in diesen Inhalationsstudien eine Mischexposition von Komponenten der untersuchten Zubereitungen vor. Somit ist unklar, inwieweit beobachtete Effekte dem AMP zuzuschreiben sind, und eine Bewertung der Toxizität von AMP auf Basis dieser Daten ist nicht möglich. Aus diesem Grund wurde auf die Beschaffung der Originalarbeiten und eine detaillierte Auswertung verzichtet.

Bei oraler Verabreichung alkalischer, nicht neutralisierter Lösungen von AMP (pH 11) stehen die lokale gastrointestinale Schädigung und der daraus resultierende Blutverlust im Vordergrund. An gastrointestinalen Blutungen verstirbt in einem Versuch mit zwei Rhesusaffen das mit der höheren Dosis (1000 mg/kg KG · d) behandelte Tier nach der dritten Verabreichung (Albany MC, 1977a), in einem weiteren Versuch an Ratten versterben zwei von fünf Tieren nach fünf Verabreichungen von 1000 mg/kg KG d und alle Tiere nach der dritten Verabreichung von 2500 mg/kg KG d (Albany MC, 1976,

1977a). In einer 90-d-Studie mit Verabreichung alkalischer AMP-Lösung an Ratten führt der Blutverlust zu einer Verminderung des Hämatokrit (Hk) sowie einem Absinken der Konzentration roter Blutkörperchen (RBC) und des Hämoglobins (Hb); die Mortalität steigt nach Verabreichung von 500 - 1700 mg/kg KG d dosisabhängig an (keine Angabe der Zahl gestorbener Tiere) (Albany MC, 1977b, 1979; Greim, 1995). Dagegen ist im selben Versuch die Mortalität nach Verabreichung gleich hoher, jedoch auf pH 7 eingestellter AMP-Lösungen nicht erhöht (Albany MC, 1977b; Greim, 1995).

Bei oraler Verabreichung von AMP-Hydrochlorid mit dem Futter wurden bei Ratten und Hunden, nicht aber bei Mäusen, als Wirkungen auf die Leber Vakuolisierung von Hepatozyten beobachtet (Tabelle 2). Außerdem war die Aktivität von Transaminasen (ALT, AST, OCT) und LDH im Serum als Zeichen einer Leberschädigung erhöht. Dabei scheinen Hunde auf die orale Verabreichung von AMP-HCl empfindlicher als Ratten zu reagieren. Bei Hunden wurden in einer 3-Monats-Studie außer Vakuolisierung und Anstieg von Enzymen im Serum Lipid- und Pigmentablagerungen sowie Gallenganghyperplasie beschrieben, außerdem eine Tendenz zu verminderter Prothrombinzeit (IMCC, 1981). Bei 62,5 mg/kg KG d korrelierte der massive Anstieg der Enzyme im Serum mit der bei allen Tieren dieser Dosisgruppe histologisch erkennbaren Leberschädigung. Bei 15 mg/kg KG d war in dieser Studie eine Tendenz zu erhöhtem Lebergewicht sowie der Trend zu einer Verkürzung der Prothrombinzeit erkennbar; jedoch waren nur bei zwei männlichen Tieren histologisch geringe Veränderungen auszumachen. Dafür, dass diese histologischen Veränderungen ebenfalls expositionsbedingt sind, spricht die Beobachtung, dass sie in einer anderen Studie bei ähnlicher Dosierung von ca. 20mg/kg KG d bereits bei subakuter Verabreichung über 28 Tage beobachtet wurden (IRDC, 1976a). Fraglich erscheint dagegen, ob die nur bei einem Weibchen nach subchronischer Exposition bei 0,63 mg/kg KG d beobachteten leichten histologischen Veränderungen der Leber (bei unveränderten Serumparametern) auf substanzbedingte Effekte zurückzuführen sind. Gegen einen substanzbedingten Effekt bei dieser Dosierung spricht insbesondere, dass in einer Studie an Hunden mit oraler Verabreichung von AMP-Hydrochlorid im Futter für 1 Jahr bis zur höchsten eingesetzten Dosierung (ca. 2,8 mg/kg KG d) keine substanzbedingten Effekte festgestellt wurden (Coulston Int. 1990). In allen anderen untersuchten Organen (u.a. Niere, Hoden, Ovarien, Milz, Hirn) wurden in den genannten Studien keine substanzbedingten Veränderungen beobachtet.

Ergänzend erwähnt seien noch Befunde älterer Studien an Ratten, in denen die Wirkung cholinarer Ernährung und der Einfluss verschiedener Substanzen auf den Leberstoffwechsel dieser Tiere untersucht wurden. Aus derartigen Untersuchungen wurde geschlossen, dass AMP bei diesen Tieren den Fettgehalt der Leber erhöht, die Bildung freier Fettsäuren aus Lipiden beeinflusst und den Fettabbau hemmt (Hume et al., 1965; Mulford and Outland, 1956; Russell et al., 1965). Weiterhin wurde geschlossen, dass AMP in Phospholipide inkorporiert wird (siehe auch Yue et al. [1970] in Abschnitt 2.2.2).

Tabelle 2: Toxizität von AMP bei wiederholter Verabreichung

Spezies (Stamm; Zahl ♂/♀ je Dosis)	Exposition	Befund	Quelle
Rhesusaffe (1 Tier/Dosis)	oral, in Wasser (pH >11); bis zu 5 d; 500; 1000mg/kg KG x d	<u>500</u> : KG ↓; Serum Ca □, BUN, Kreatinin, ALT, CK, OCT □, WBC □ <u>1000</u> : KG ↓; Tod nach 3. Verabreichung infolge gastrointestinaler Blutungen	Albany MC, 1977a
Maus (CD-1; 10/10)	oral, Futter; 8 w 0; 200; 400; 800; 1600; 3200 mg/kg Futter (36/39 - 500/685 mg/kg KG x d)	keine mikroskopisch erkennbaren Leberschäden, kein Einfluss auf KG-Entwicklung und Futterverbrauch, keine Letalität	IRDC, 1976b
Ratte (Long-Evans; 5/5)	oral, Schlundsonde; 5 d 0; 500; 1000; 2500 mg/kg KG x d	<u>500</u> : keine substanzbedingten Effekte <u>1000</u> : 2/5 ♀♀ tot am 1. bzw. 6. d nach letzter Verabreichung <u>2500</u> : alle Tiere tot nach 3. Verabreichung	Albany MC, 1976, 1977a
Ratte (CD; 10/10)	oral, Futter; 8 w 0; 1000; 2000; 4000; 8000; 16000 mg/kg Futter (78/89 - 1355/1355 mg/kg KG x d)	≥ 1000: Vakuolisierung der Hepatozyten <u>16000</u> : Auszehrung, raues Fell, Hautläsionen, Haarverlust, Tod von 2 ♀	IRDC, 1976c
Ratte (Long-Evans; 10/10)	oral, Schlundsonde (pH 7); 90 d 500; 750; 1100; 1700 mg/kg KG x d	keine substanzbedingte Letalität oder makroskopisch erkennbaren Organveränderungen; KG-Zunahme normal; dosisabhängig WBC ↓, AST ↑, OCT ↑ <u>1700</u> : ♂ Hk ↓, Hb ↓	Albany MC, 1977b; Greim, 1995
Ratte (Long-Evans; 10/10)	oral, Schlundsonde (pH > 11); 90 d 500; 750; 1100; 1700 mg/kg KG x d	dosisabhängig Hyperventilation, Hypererregbarkeit u. -aktivität, Mortalität ↑; <u>500</u> : RBC ↓; Proteinurie <u>1100</u> : abdominale Schwellung, Blutungen, Haarverlust; ♂ Hk ↓, RBC ↓, Hb ↓; ♀: Schleimhautveränderungen im Magen	Albany MC, 1977b, 1979; Greim, 1995
Ratte (CD, 20/20)	oral, Futter, 90 d; AMP-95 ≡ HCl 25; 150; 250; 2500 mg/kg Futter (ca. 1,9 - 190 mg/kg KG x d)	<u>1,9</u> : ♂ AST ↓ BUN ↓ <u>188</u> : ♂ u. ♀: LDH ↑, Hepatozyten vakuolisiert (3/20 %; 4/20 &); rel. Nierengew. ↑; ♀: AST ↑, ALT ↑, Protein u. Globulin ↓, rel. Lebergew. ↑; keine histopath. Befunde in 36 weiteren Geweben	IMC, 1981
Hund (Beagle; 1/1)	oral, Futter; 28 d; AMP-HCl mg/kg Futter mg AMP /kg KG x d ¹ 600 20/19	<u>600</u> : ♂ kein Effekt; ♀ Lebergewicht ↓, Hepatozyten vakuolisiert, z.T. nekrotisch, Pigmentablagerungen, zentrilobulär entzündliche Infiltrate, Atrophie des Parenchyms und Fibrosierung <u>1800</u> : Diarrhoe, ALT ↑, AP ↑, Effekte auf die Leber (s.o.) auch bei ♂ <u>5400</u> ♂: KG ↓, Anorexie, Nase/Maul trocken	IRDC, 1976a

Spezies (Stamm; Zahl ♂♂/♀♀ je Dosis)	Exposition	Befund	Quelle
	1800 54/70 5400 66/183 16200 92/122	<u>5400</u> : AST ↑, % Neutropenie <u>16200</u> ♂/♀: KG ↓, Anorexie, Nase/Maul trocken; &: Hb ↑, Hk ↑, RBC ↑, AST ↑; alle Dosierungen: keine Letalität, Urinwerte o.B.	
Hund (Beagle; 4/4)	oral, Futter (4,5h/d angeboten); 96-99 d; AMP-95 ≡ HCl/kg (pH 7) mg/kg Futtermg AMP/kg KG x d 0 0 25 0,63 600 15,0 2500 62,5	<u>alle Gruppen</u> : keine Letalität; Futteraufnahme unbeeinflusst; Urinanalyse unverändert <u>0,63</u> : Leber: bei 1 ♀ leichte histologische Veränderungen wie bei 62,5 mg/kg KG <u>15</u> : abs. u. rel. Nierengewicht (nur ♀) ↑; abs. u. rel. Lebergewicht ↑ (geringfügig), Hepatozyten mit minimaler Lipidablagerung (2 ♂, klinisch-chemische Parameter korrelieren nicht mit histologischem Befund); ♂: Prothrombinzeit leicht ↓ (p 0,01); <u>Trend 15 & 62,5</u> : Prothrombinzeit (♂ u. ♀) ↓ <u>62,5</u> : KG zum Ende ca. 10 % ↓; abs. u. rel. Nierengewicht □; abs. u. rel. Lebergewicht ↑ (geringfügig); Leber bei 3/8 Tieren verfärbt, bei allen Tieren: vakuolisiert mit Fettablagerung, periportale Zirrhose, Gallenganghyperplasie; Serum (klinisch-chemische Parameter korrelieren mit histologischem Befund in der Leber), signifikant: AST 2-4 fach ↑, ALT 12-28fach ↑, AP 5-6fach ↑; Bilirubin leicht ↑, Gesamtcholesterol leicht ↓; Prothrombinzeit leicht ↓ (nur ♂; p 0,01); Hb leicht ↓ (nur ♀; p 0,05)	IMCC, 1981
Hund (Beagle; 6/6)	oral, Futter (24 h/d angeboten); 1 a; AMP-47 ≡ HCl/kg mg/kg Futter mg AMP/kg KG x d (%/&) 0 0 1,1 0,03/0,03 11 0,3/0,3 110 2,8/2,6	2/6 Tieren pro Gruppe nach 6 Monaten untersucht; <u>alle Dosen, 6 & 12 Monate</u> : keine Letalität, kein Einfluss auf Futteraufnahme, KG, keine substanzbedingten Effekte auf Serumparameter, Hämatologie, Urinanalyse, Organgewichte, Histologie; keine Neoplasien, keine sichtbaren Anzeichen pharmakologischer Effekte; <u>2,6 mg/kg</u> : Krampfanfälle bei 2 ♀, a) erstmalig am 113. d nach Beginn, bis zum Ende, b) einmalig am 289. d; substanzbedingter Zusammenhang unwahrscheinlich	Coulston Int. 1990
Cynomolgus- Affe (3/6)	inhalativ , ? h/d, 90 d; 0; 6,63; 6,06 mg/m ³ Haarspray mit 0,4 % AMP	<u>6,63</u> u. <u>6,06</u> : keine Letalität, Blut: CO ₂ ↑, zeitweilig BUN ↓, ALT ↑, histologisch keine substanzbedingten Effekte <u>6,06</u> : keine KG-Zunahme, rel. Lebergew. ↑	Hazelton Lab., 1977

Spezies (Stamm; Zahl ♂♂/♀♀ je Dosis)	Exposition	Befund	Quelle
Cynomolgus- Affe (4/4)	inhal., 1 h/d, 90 d; 0; 2,73; 27 mg/m ³ Haarspray mit 0,21 % AMP	2,73 u. 27: Lunge: Alveolarmakrophagen ↑, Leber: Lipide ↑ 27: Lunge: Alveolitis; sonst keine substanzbedingten Effekte auf KG- Zunahme, Organgewichte, hämatologische, klinisch-chemische u. respiratorische Parameter	CTFA, 1980b
Ratte (Wistar; 8/8)	inhal., 1 h/d, 5 d/w, 2 w; 200 g/m ³ Haarspray mit 0,58 % AMP*	leicht verminderte Aktivität, keine Organveränderungen, normale Gewichtszunahme; keine substanzbedingte Letalität	CTFA, 1977c
Ratte (CD; 11/11)	inhal., 4 h/d, 5 d/w, 13 w; 0,23 mg/m ³ (in Haarspray mit 0,44 % AMP)	keine Letalität; zeitweilig: KG-Zunahme ↓, Hk ↑, Hb ↑, Glukose im Serum ↑, BUN ↓ ♀: Gew. Uterus, Lunge ↓, rel. Gew. Herz, Leber ↑ keine substanzbedingten Organveränderungen im mikroskopischen Bild	CTFA, 1981b

* entspricht rechnerisch 1,16 mg/m³; k.A.: keine Angaben; BUN: Blood Urea Nitrogen; ALT: Alaninaminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartataminotransferase; CK: Creatinkinase; Hb: Hämoglobin; Hk: Hämatokrit; LDH: Laktatdehydrogenase; OCT: Ornithincarbamoyltransferase; RBC: Red Blood Corpuscles; WBC: White Blood Corpuscles

1: in Greim (1995) angegebene Umrechnungen für %/&; gerundet.

2.7 Kanzerogenität

Es liegen uns keine Angaben vor.

2.8 Gentoxizität

AMP (0,01 - 5 µl/Platte) zeigte mit und ohne metabolische Aktivierung im Mutagenitätstest an *Salmonella typhimurium* TA98, 100, 1535, 1537, 1538 sowie an *Saccharomyces cerevisiae* D4 keine mutagene Wirkung (ECB, 2000; o.V. 1990).

2.9 Reproduktionstoxizität

Es liegen uns keine Angaben vor.

3 Ableitung eines Arbeitsplatzrichtwertes (ARW)

3.1 Vorgehen bei der Ableitung eines Arbeitsplatzrichtwertes (ARW)

Im Allgemeinen gelten die unten angegebenen Defaultfaktoren für die Ableitung von ARW-Werten (Tabelle 3). Im Falle von AMP ist zu prüfen, ob eine Abweichung vom Standard /Default gerechtfertigt ist (Kapitel 3.2).

Tabelle 3: Übersicht über bei der ARW-Ableitung verwendeten Extrapolationsfaktoren

Extrapolationsschritt		Extrapolationsfaktor	
Allometriefaktor	Verschlucken (oral)	Hund	2
		Ratte	4
		Maus	7
	Einatmen (inhalativ)		1
Speziesvariabilität		Tier	5
Zeitextrapolationsfaktor	Systemische und lokale Effekte	subakut - chronisch	6
		subchronisch - chronisch	2
		subakut - subchronisch	2

3.2 Prüfung der Ableitung eines ARW für AMP

3.2.1 Ableitung eines ARW auf Basis von Humandaten

Es liegen uns keine für die Ableitung verwertbaren Daten vor.

3.2.2 Ableitung eines ARW auf Basis von Tierdaten

Folgende Ansätze sind bei der Eingrenzung eines möglichen ARW für AMP zu berücksichtigen:

1. Systemische Effekte (Hepatotoxizität) in Tierstudien mit wiederholter Verabreichung von AMP-Hydrochlorid

Verwertbare Daten aus Studien mit inhalativer Exposition von AMP liegen nicht vor, jedoch Daten aus Studien mit oraler Verabreichung. Bei fortgesetzter oraler Verabreichung von AMP-Hydrochlorid an Ratten und Hunden treten histologisch erkennbare Leberschäden auf, die bei stärkerer Ausprägung mit einer erhöhten Aktivität von Leberenzymen im Serum als Ausdruck der zytotoxischen Schädigung einhergehen (vgl. Abschnitt 2.6.2, Tabelle 2). Dabei scheinen Hunde empfindlicher als Ratten zu reagieren. Aus einer subchronischen Studie an Beagle-Hunden ergibt sich ein LOAEL in Höhe von 15 mg/kg KG x d. In derselben Studie wurden bei der nächst niedrigeren Dosierung von 0,63 mg AMP/kg KG x d keine eindeutig substanzbedingten Effekte gesehen. In einer weiteren Studie an Hunden traten bei chronischer Verabreichung auch bei der höchsten verwendeten Dosis von umgerechnet 2,8 mg/kg KG x d weder Leberzellveränderungen noch andere substanzbedingte Effekte auf.

Dieser Wert von 2,8 mg/kg KG x d für die systemische Toxizität wird von uns als NOAEL zur Ableitung eines möglichen ARW herangezogen. Folgende Extrapolationsfaktoren werden zur Berechnung verwendet:

Zeit	nicht berücksichtigt	(Studie mit 1 Jahr bei Hunden)
Spezies	3	
Allometrie	2	
Gesamt	6	

Der gegenüber dem Defaultwert von 5 reduzierte Speziesfaktor von 3 für Inter- und Intraspeziesvariabilität wurde gewählt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass drei Tierspezies getestet wurden, die bei einer zusammenfassenden Betrachtung ein einheitliches Bild ohne starke innerartliche oder zwischenartliche Variabilität geben. Es resultiert eine Dosis von 0,47 mg/kg KG x d, die bei Annahme vollständiger Resorption, einem Atemvolumen von 10 m³/d, 5 statt 7 Expositionstagen/Woche und einem Körpergewicht von 70 kg einer AMP-Konzentration in Luft von (70 kg KG x 7/5 x 0,47 mg/kg KG x d): 10 m³/d = 4,6 mg/m³ (1,25 ppm), gerundet auf 1 ppm entspricht.

2. Irritative Wirkung von AMP im Tierversuch

Die mit der basischen Wirkung von AMP zusammenhängende Reizung auf Haut- und Schleimhäute ist in Tierversuchen belegt. Beim Menschen liegen Befunde über irritative Kontaktdermatitis vor.

Zum Schutz von Personen gegenüber Atemwegsreizungen wurde wiederholt von Angaben zur sensorischen Reizung im Tierversuch ausgegangen, wobei eine gute logarithmische Korrelation (89 Chemikalien) zwischen 0,03 x RD₅₀S und TLV-ACGIH gezeigt wurde (Detwiler-Okabayashi und Schaper, 1996; Bos et al., 1992).

Bos et al. (1992) weisen darauf hin, dass zwischen sensorischer und pulmonaler Reizung nicht strikt unterschieden werden könne, da die Effekte u.a. abhängig von Konzentration, Dauer der Einwirkung und Spezies sind. Außerdem hängen Absorption bzw. Deposition und damit auch Wirkort und -stärke davon ab, ob die Substanz unter den gewählten Bedingungen als Gas oder/und Aerosol (und im Falle eines Aerosols, mit welchem aerodynamischen Durchmesser) vorliegt.

Für AMP wurde sowohl sensorische (RD-S) als auch pulmonale Reizung (RD-P) beschrieben. Der RD_{50S} ist für AMP nicht ausgewiesen. Für pulmonale Reizung ist vorgeschlagen worden, $0,017 \times RD_{50P}$ (d.h. $1/60 RD_{50P}$) zu verwenden (Detwiler-Okabayashi und Schaper, 1996). Weiterhin wird von denselben Autoren ein Faktor 60 diskutiert, basierend auf Befunden anderer Untersuchungen zum Schutz vor akuter pulmonaler Reizung durch Isocyanate (nicht Sensibilisierung bzw. Schutz von Sensibilisierten vor allergischen Reaktionen!). Dieser Faktor besitzt nur eine begrenzte Absicherung, wird jedoch für eine Reihe von Substanzen bestätigt (AAMA, 1996). Für AMP ergäbe sich mit einem Faktor 60 aus den Daten von Detwiler-Okabayashi und Schaper (1996) als $1/60 RD_{50P}$ ein Wert von $640 \text{ mg/m}^3 : 60 = 11 \text{ mg/m}^3$ (ca. 3 ppm).

Mit einem in der Literatur genannten Faktor von 30 zum Schutz vor sensorischen Reizungen auf den RD_{50P} ergäbe sich eine Konzentration von $640 \text{ mg/m}^3 : 30 = 21 \text{ mg/m}^3$ (ca. 6 ppm). Es ist jedoch möglich, dass der RD_{50S} kleiner als der RD_{50P} liegt. Auf Basis a) üblicher Verhältnisse zwischen RD_{50P} und RD_{50S} , b) entsprechender Korrelationen zum $\log P_{OW}$ und c) der Kettenlänge bei verwandten Verbindungen wurde die Größenordnung des RD_{50S} abgeschätzt und im niedrigsten Falle ein Wert von 200 mg/m^3 für RD_{50S} ermittelt (nicht gezeigt). Bei dieser Abschätzung ergäbe sich unter Berücksichtigung eines Extrapolationsfaktors von 30: $200 \text{ mg/m}^3 : 30 = 6,6 \text{ mg/m}^3$ (ca. 2 ppm). Mit Schutz vor sensorischer Reizung als empfindlichen Endpunkt lokaler Wirkung kann vermutet werden, dass auch vor anderen lokalen Wirkungen (insbesondere zytotoxischer Reizwirkung) im oberen Atemtrakt geschützt wird (Buckley et al., 1984, Detwiler-Okabayashi und Schaper, 1996).

3. Zusammenhang zwischen Reizung und Basizität unter Einbeziehung von Daten zu weiteren basischen Substanzen

AMP ist eine stark basische reagierende Substanz; aus dem pK_s von 10,2 lässt sich für eine 5 %ige Lösung (0,56 mol/l) ein pH von 12 errechnen. Für Monoethanolamin (pK_s 9,44; Greim, 1996) errechnet sich für eine entsprechende Lösung ein geringfügig niedrigerer pH von 11,6.

In der MAK-Begründung zu 2-Aminoethanol wird ausgeführt (Greim, 1996), dass „... beim Menschen auch die Reizwirkung der stark basischen Substanz als kritischer Effekt anzusehen [ist]. Untersuchungen hierzu fehlen. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass ein MAK-Wert von 2 ml/m^3 für 2-Aminoethanol auch vor einer Reizwirkung schützt, da er in der Größenordnung der MAK-Werte für andere stark basische Substanzen (z.B. NaOH, Ethylamin, Diethylamin) liegt.“

In der MAK- und BAT-Werte-Liste werden für Alkanolamine folgende MAK-Werte angegeben (DFG, 2002):

	MAK-Wert	Spitzenbegrenzung
Ethylamin	5 ppm	10 ppm
Diethylamin	5 ppm	10 ppm
Aminobutan (alle Isomere)	5 ppm	10 ppm
2-Aminoethanol	2 ppm	4 ppm

Eine Analogiebetrachtung zu diesen MAK-Werten würde für AMP zu einem Arbeitsplatzrichtwert zwischen $7,5 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) bzw. 19 mg/m^3 (5 ppm) führen. Der Vergleich mit diesen MAK-Begründungen ist jedoch nur begrenzt aussagefähig, da nur zu Diethylamin direkte Daten vorliegen. Die Werte für Ethylamin, Aminobutan und 2-Aminoethanol wurden ebenfalls über Analogiebetrachtungen bzw. über eine Grobabschätzung mittels RD_{50} ermittelt.

Dennoch ist somit auf Basis der Höhe des RD_{50P} , der geschätzten Untergrenze des RD_{50S} und der Daten zu Diethylamin vermuten, dass der auf Basis der Hepatotoxizität abgeleitete ARW-Wert auch vor lokalen Wirkungen im Respirationstrakt schützt.

Fazit: Auf Basis der chronischen oralen Exposition gegenüber AMP-HCl im Tierversuch ist der aus einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ermittelte Wert von $4,6 \text{ mg AMP /m}^3$ (1 ppm) als ARW zur Begrenzung der Exposition am Arbeitsplatz heranzuziehen.

3.2.3 Einstufung nach EU

Die Substanz ist zur Zeit eingestuft als R36/38-52/53 (Reizt die Augen und die Haut; Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben) (EWG, 2002).

4 Analysenmethode

Serbin und Birkholz (1995) beschreiben ein Verfahren zum Nachweis von primären und sekundären Alkanolaminen. Dazu wird mit Hilfe einer Pumpe ein definiertes Luftvolumen durch ein Röhrchen mit Silikagel gesaugt. Nach Desorption mit Methanol/Wasser, gegebenenfalls unter Zusatz von Salzsäure, erfolgt Derivatisierung mit 9-Fluorenylmethylchlorformiat und Bestimmung mit Hilfe von reverse phase HPLC. Als Nachweisgrenze wird $1 \mu\text{g}$ pro Probe angegeben. Das Verfahren wurde für 2-Ethanolamin, Diethanolamin und Diisopropylamin beschrieben; für AMP liegen bisher keine Erfahrungen vor.

In o.V. (1990) wird eine weitere, ältere Methode erwähnt, wonach Alkanolamine einschließlich AMP nach Acetylierung mit Hilfe von Gas-Flüssig-Chromatografie bestimmt werden können (Champion und Jones, 1971).

Ferner liegt eine Analysemethode von OSHA/NIOSH vor (<http://www.skcinc.com/NIOSH1/FILE 0114.html>).

5 Literatur

- [1] AAMA, 1996 Symposium Proceedings: The Industrial Metalworking Environment. Assessment and Control, Nov 13-16, Dearborn, MI (1996), Seite:90
- [2] Albany Medical College, 1976 Morphological changes in male and female rats after oral administration of aminomethylpropanol (AMP) for five days Unpublished data. FDA FOI request no. F86-38214. Document No. 000179-000198, zitiert nach o.V., 1990
- [3] Albany Medical College, 1977a A study on the toxic effects of 2-amino-2-methyl-1-propanol in rats and monkeys Unpublished data. FDA Freedom of Information (FOI) request no. F86-38214. Document No. 000174-000179, zitiert nach o.V., 1990
- [4] Albany Medical College, 1977b A 90-day safety evaluation study of 2-amino-2-methyl-1-propanol (AMP) in rats Unpublished data. FDA FOI request no. F86-38214. Document No. 000257-000397, zitiert nach o.V., 1990
- [5] Albany Medical College, 1979 Microscopic changes in 58 male and female rats after 90 days of oral administration of 0,1700 mg/kg of amino-methyl-propanol at pH 7 and pH11 Unpublished data. FDA FOI request no. F86-38214. Document No. 000490-000618, zitiert nach o.V., 1990
- [6] Angus, 1997 Technical Data Sheet AMP-95. Angus Chemical Company, Buffalo Grove, IL, USA, 1997 BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2001 Bekanntmachung der Liste der gefährlichen Stoffe und Zubereitungen nach ' 4a der Gefahrstoffverordnung. Rw 23 Diskettenversion 09/01, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 2001
- [7] Bos, P. M. J., Zwart, A., Reuzel, P. G. J., Bragt, P. C., 1992 Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk CRC Critical Reviews in Toxicology, Vol. 21, 1992, S. 423-450
- [8] Buckley, L. A., Jiang, X. Z., James, R. A., Morgan, K. T., Barrow, C. S., 1984 Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 74, 1984, S. 417-429
- [9] Champion, M. H., Jones, J. H., 1971 Gas-liquid chromatographic identification and determination of alkanolamines. I. Application to aerosol hair sprays Journal of the Association of Official Analytical Chemists, Vol. 54, 1971, S. 1175-1178, zitiert nach o.V., 1990
- [10] Cipolla, C., Belisario, A., Sassi, C., Nucci, M. C., Palermo, A., Pescarelli, A., Solina, G., Raffi, G. B., 1997 Airborne contact dermatitis from 2-amino-2-methyl-1-propanol in a cosmetic company Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju, Vol. 48, 1997, S. 205-209
- [11] Coulston Research Incorporated, 1993 A one-year oral toxicity study of AMP in dogs Amendment to final report, April 1993
- [12] CTFA, 1977a Acute oral toxicity study in albino rats of a hair spray containing 0.25% AMP Study No. 7779. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990

- [13] CTFA, 1977b Acute oral toxicity study in albino rats of a hair spray containing 0.58% AMP Study No. 77395-1. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [14] CTFA, 1977c Subacute inhalation toxicity study in albino rats of a hair spray containing 0.58% AMP Study No. 77395-1. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [15] CTFA, 1979a Acute inhalation toxicity study in albino rats of a hair spray containing 0.59% AMP Study No. 78391. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [16] CTFA, 1979b Acute inhalation toxicity study of three cosmetic formulations containing AMP Study No. 78435. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [17] CTFA, 1979c Acute oral toxicity study in albino rats of a hair spray containing 0.59% AMP Study No. 78391. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [18] CTFA, 1979d Acute oral toxicity study in albino rats of cosmetic formulations containing 0.58, 0.59, and 0.58% AMP Study No. 78435. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [19] CTFA, 1980a Modified FHSA inhalation test - albino rats Study No. 6003. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [20] CTFA, 1980b Subacute inhalation study in cynomolgus monkeys of a hair spray containing 0.21% AMP Study No. 6020. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [21] CTFA, 1981a Aminomethylpropanol, aminomethylpropanediol: Summary of unpublished safety data Working draft dated 1/5/81 from CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [22] CTFA, 1981b Thirteen week subchronic inhalation toxicity study in albino rats Proj. code 0161. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [23] Detwiler-Okabayashi, K. A., Schaper, M. M., 1996 Respiratory effects of a synthetic metalworking fluid and its components Archives of Toxicology, Vol. 70, 1996, S. 195-201
- [24] DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2002 MAK- und BAT-Werte-Liste 2002. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 38 WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2002
- [25] ECB, European Chemicals Bureau, 2000 IUCLID, International Uniform Chemical Information Database. Edition II European Commission, 2000
- [26] EWG, Europäische Wirtschaftsgemeinschaft, 2002 Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe vom 27. Juni 1967 (EG-Amtsblatt Nr. L 196 S. 1) Richtlinie 67/548/EWG (inkl 8. Änderung und 27. Anpassung), Artikel 1-6 und 22-27, Anhänge II, III, IV, VI und IX, Anhang I: (28. Anpassung), 2002

- [27] Greim, H., 1995 Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 21. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim, 1995
- [28] Greim, H., 1996 Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 22. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim, 1996
- [29] Hazelton Laboratories, 1977 90-day inhalation toxicity study of pump spray formulations in cynomolgus monkeys Project No. 223-103. Submission of unpublished data to CTFA, zitiert nach o.V., 1990
- [30] Hume, J. W., Mulford, D. J., Russell, P. J., 1965 Effect of 3-amino-propanol on choline deficiency in rats Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 118, 1965, S. 430-433
- [31] IMC, 1981 A three month feeding study of AMP in rats Bio/Dynamics, Project No. 80-2503. Unveröffentlichte Untersuchung, zitiert nach Greim, 1995
- [32] IMCC, 1981 A three month in diet toxicity study of 2-amino-2-methyl-1-propanol in dogs
- [33] Unpublished study, Dec. 1981
- [34] IRDC, International Research and Development Corporation, 1976a Twenty eight day dietary range finding study in dogs Unpublished data. FDA FOI request no. F86-38214. Document No. 000209-000229, zitiert nach o.V., 1990
- [35] IRDC, International Research and Development Corporation, 1976b Eight week tolerance study in mice Unpublished data. FDA FOI request no. F86-38214. Document No. 000231-000241, zitiert nach o.V., 1990
- [36] IRDC, International Research and Development Corporation, 1976c Eight week tolerance in rats Unpublished data. FDA FOI request no. F86-38214. Document No. 000243-000255, zitiert nach o.V., 1990
- [37] Kalberlah, F.; Schneider, K.; Schuhmacher, U. S.; Voss, J.-U.; Ioannidis, I.; Oltmanns, J., 1999 Zeitextrapolation und Interspeziesextrapolation bei lokal wirksamen Stoffen mit begrenzter Datenlage Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Fb 862 Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1999
- [38] Longmore, W. J., Kohl, H. H., Hume, J. W., Mulford, D. J., 1962 Effect of amino alcohols and methyl donors on liver fat of rats fed low-choline diets containing 2-amino-2-methylpropanol Journal of Nutrition, Vol. 78, 1962, S. 295ff
- [39] Merck, 2001 ChemDat. Die Merck Chemie Datenbank Merck KGaA, Darmstadt, 2001.
- [40] Mulford, D. J., Outland, C. E., 1956 The effect of 2-amino-2-methyl-1-propanol on the incidence of kidney lesions in male rats of different ages fed diets low in choline Journal of Nutrition, Vol. 61, 1956, S. 381-388
- [41] o.V., 1990 Final report on the safety assessment of aminomethylpropanol and aminomethylpropanediol Journal of the American College of Toxicology, Vol. 9, 1990, S. 203-228

- [42] o.V., 1998 Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage Bundesarbeitsblatt, Vol. 10, 1998, S. 74-76
- [43] Pharmacology Laboratories, 1976 Acute oral toxicity of AMP in the rat Unpublished data. FOI request No. F86-38214. Doc. No. 000171, zitiert nach o.V., 1990
- [44] Russell, P. J., Greene, S. T., Mulford, D. J., 1965 The effect of 2-amino-2-methylpropanol on rat-liver mitochondria *Biochimica et Biophysica Acta*, Vol. 98, 1965, S. 445-453
- [45] Schaper, M. M., Detwiler-Okabayashi, K. A., 1995 An approach for evaluating the respiratory irritation of mixtures: application to metalworking fluids *Archives of Toxicology*, Vol. 69, 1995, S. 671-676
- [46] Serbin, L., Birkholz, D., 1995 A sensitive analytical procedure for the determination of primary and secondary alkanolamines in air *American Industrial Hygiene Association Journal*, Vol. 56, 1995, S. 66-69
- [47] SRC PhysProp Database <http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> (Suche vom 12.12.2002)
- [48] Yue, K. T. N., Muford, D. J., Russell, P. J., 1970 Metabolism of 2-amino-2-methylpropanol in young rats *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Vol. 136, 1970, S. 47-53