

Methylamin

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland*

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Methylamin, Nase, Reizwirkung, Entwicklungstoxizität, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Momentanwert, Toxizität, Gefahrstoff

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated methylamine [74-89-5].

The critical effect is irritation of the nasal airways as observed in a 2-week study in rats with a NOAEC of 75 ml/m³. The RD₅₀ data for methylamine show that its irritation potency is lower than that of other aliphatic amines with a MAK value of 2 ml/m³. Overall, a MAK value of 5 ml/m³ has been derived from these data. As the critical effect is local irritation, Peak Limitation Category I has been retained. An excursion factor of 2 has been set by analogy with trimethylamine and cyclohexylamine. For both amines, a momentary value (ceiling limit) was set at two times the MAK value. Therefore, the momentary value of 10 ml/m³ for methylamine has been retained. The NOAELs for developmental toxicity obtained in an oral screening study in rats (230 mg/kg body weight and day) and a teratogenicity study with i.p. application in mice (155 mg/kg body weight and day) are sufficiently high. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and methylamine is classified in Pregnancy Risk Group C. Methylamine is not genotoxic. Carcinogenicity studies are not available. According to calculations, methylamine is not taken up via the skin in amounts that can induce systemic effects. There are no data that show that methylamine is a skin or airway sensitizer.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Methylamin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Jul;5(2):Doc028. DOI: [10.34865/mb7489d5_2ad](https://doi.org/10.34865/mb7489d5_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (2019)	5 ml/m³ ≙ 6,4 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2019)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
Momentanwert (2002)	10 ml/m³ ≙ 13 mg/m³
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Aminomethan
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	Methanamin
Formel	CH ₃ -NH ₂ CH ₅ N
Molmasse	31,06 g/mol
Schmelzpunkt	–93,4 °C (NLM 2018)
Siedepunkt bei 1013 hPa	–6,3 °C (NLM 2018)
Dampfdruck bei 20 °C	3140 hPa (ECHA 2018)
log K _{OW}	–0,57 (NLM 2018) –0,713 bei 25 °C (ECHA 2018)
Löslichkeit bei 25 °C	1080 g/l Wasser (NLM 2018)
pK _s -Wert bei 25 °C	10,787 (NLM 2018)
1 ml/m³ (ppm) ≙ 1,289 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,776 ml/m³ (ppm)

Für Methylamin liegen eine Begründung (Henschler 1984) und ein Nachtrag (Greim 2002) vor.

Dieser Nachtrag basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2018).

Methylamin ist ein sehr gut wasserlösliches Gas, es wird als 40%ige wässrige Lösung verkauft. Für die Bewertung der systemischen Wirkungen von Methylamin werden auch Studien mit dem Hydrochlorid herangezogen.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Methylamin wird endogen gebildet und zu Formaldehyd metabolisiert. Methylamin als wässrige Lösung ist aufgrund seiner Basizität ätzend an der Haut und am Auge. Ab 250 ml/m³ ist Methylamin bei zweiwöchiger Exposition reizend am Atemtrakt von Ratten. Der RD₅₀-Wert an der Maus beträgt 141 ml/m³.

In einer Studie gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten sind bei 1000 mg/kg KG und Tag die Anzahl von Corpora lutea und Implantationen sowie die Wurfgröße verringert. Methylamin ist nur bei sehr hohen Konzentrationen im Bereich der Toxizitätsgrenze im Maus-Lymphomtest genotoxisch. Studien zur Sensibilisierung und zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Die Reizwirkung ist durch die Basizität der Substanz bedingt. Die Umsetzung von Methylamin zu Formaldehyd durch die Semicarbazid-sensitive Aminoxidase im Atemtrakt dürfte für die Reizwirkung keine Rolle spielen, da die Reizwirkung von Formaldehyd (RD₅₀ 3–5 ml/m³; Greim 2000) am Atemtrakt erheblich höher ist als die von Methylamin (RD₅₀ 141 ml/m³; Abschnitt 5.1). Für das bei dieser Umsetzung ebenfalls entstehende Wasserstoffperoxid gilt Ähnliches. Dieses führt zu Lipidperoxidation, und der dabei auftretende Malondialdehyd konnte bei Ratten nach Gabe von Methylamin nachgewiesen werden (Deng et al. 1998).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Methylamin wird endogen gebildet. Vom Menschen werden 11 mg (1,68 bis 62,3 mg) pro Tag mit dem Urin ausgeschieden (Mitchell und Zhang 2001).

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient, nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet, beträgt 24,7.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von 18 µmol ¹⁴C-markiertem Methylamin/kg KG betrug bei F344-Ratten für unmetabolisiertes Methylamin 69 %, die gesamte Resorption 93 %. Die Elimination von Methylamin aus dem Blut nach intravenöser Gabe von 3 µmol/kg KG war biphasisch und die terminale Halbwertszeit betrug 19,1 Minuten (Streeter et al. 1990). Methylamin wird im Magen protoniert, so dass auch für das Hydrochlorid eine orale Resorption von 93 % angenommen wird.

Zur Hautresorption liegen keine Daten vor. Die Daten zur akuten dermalen Toxizität sind wegen der Hautschädigung bei Applikation des ätzenden Stoffes nicht verwertbar.

Laut ECHA (2018) ist eine 40%ige wässrige Methylaminlösung an der Haut ätzend. Für solche Stoffe ist nach der Verordnung zur Klassifizierung, Kennzeichnung und Verpackung eine Hautreizung bei Konzentrationen ab 1 % anzunehmen. Für eine nicht mehr reizende 0,5%ige Lösung berechnen sich mit dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und dem Algorithmus des IH SkinPerm-Modells (Tibaldi et al. 2014) Fluxe von 13,7 bzw. 4,4 µg/cm² und Stunde bei Verwendung des log K_{OW} von -0,731. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche (Fläche von Händen und Unterarmen) würde dies Aufnahmemengen von 27,4 bzw. 8,8 mg entsprechen.

Bei Exposition gegen gasförmiges Methylamin in Höhe des MAK-Werts beträgt unter Berücksichtigung der Henry-Konstanten (H_{pc}) von 0,0000111 atm × m³/mol (NLM 2018) die Konzentration in einem wässrigen Film auf der Hautoberfläche 0,014 g/l. Bei dieser Konzentration würde eine 8-stündige Exposition des ganzen Körpers (18 000 cm²) nach dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) zu einer Aufnahme von 5,5 mg Methylamin über die Haut führen, mit der IH SkinPerm-Software (AIHA 2019) berechnet, zu einer Aufnahme von 20,2 mg.

Die K_m -Werte für den Metabolismus von Methylamin durch homogenisierte Nabelschnuraorta und Plasma betragen 832 bzw. 516 μM und die V_{max} -Werte 590 nmol/mg Protein und Stunde bzw. 48 nmol/ml Serum und Stunde. Der Metabolismus erfolgte über die Semicarbazid-sensitive Aminoxidase (Lyles et al. 1990).

Ein Freiwilliger, der 2, 4 oder 10 g Methylamin-Hydrochlorid oral einnahm, schied in 24 Stunden ca. 2 % der Dosis unverändert mit dem Urin aus (k. w. A.; US EPA 2008).

3.2 Metabolismus

Methylamin kann durch die Semicarbazid-sensitive Aminoxidase *in vitro* zu Formaldehyd, Wasserstoffperoxid und Ammoniak metabolisiert werden. Formaldehyd wurde als Metabolit auch bei Ratten nachgewiesen (Deng et al. 1998; US EPA 2008). Die Aktivität dieses Enzyms ist in der Lunge hoch, bei Menschen höher als bei Ratten (US EPA 2008).

Nach intraperitonealer Gabe von 75 μg ^{14}C -Methylamin-Hydrochlorid/kg KG an weibliche Wistar-Ratten wurden im 24-Stunden-Urin 14 % der applizierten Radioaktivität gefunden, davon 2 % als Methylharnstoff, 53 % wurden innerhalb von 24 Stunden als CO_2 abgeatmet. Intestinale Mikroorganismen spielten bei der Metabolisierung keine Rolle (Dar et al. 1985; US EPA 2008).

Bei intravenöser Gabe an Ratten wurden 11 % des Methylamins innerhalb von 72 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Weiterhin wurden Formaldehyd, Methylharnstoff und Formiat im Urin nachgewiesen (Streeter et al. 1990).

4 Erfahrungen beim Menschen

In Sekundärquellen werden Geruchsschwellen von 0,0009 bis 9,4 ml/m^3 und Reizschwellen von 7,9 und 18 ml/m^3 angegeben. Nähere Angaben liegen nicht vor (US EPA 2008). Nach einer Mitteilung soll eine Exposition gegen 10 ml/m^3 bei längerer Exposition nicht reizend gewesen sein, 20 bis 100 ml/m^3 sollen Nase, Augen und Hals gereizt haben und höhere Konzentrationen waren stark reizend (Greim 2002; US EPA 2008).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die RD_{50} bei Mäusen betrug 141 ml/m^3 (Gagnaire et al. 1989; Greim 2002).

Die 1-Stunden- LC_{50} für Ratten lag bei 7110 ml/m^3 , die 4-Stunden- LC_{50} für Wistar-Ratten zwischen 2100 und 2900 mg/m^3 (1630 und 2250 ml/m^3). Es traten Reizwirkungen am Atemtrakt und an den Augen auf (ECHA 2018).

5.1.2 Orale Aufnahme

Für eine 40%ige Lösung war die orale LD_{50} an Wistar-Ratten 698 mg/kg KG (ECHA 2018).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Jeweils zehn männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden zwei Wochen lang, sechs Stunden pro Tag an fünf Tagen pro Woche gegen 0, 75, 250 oder 750 ml Methylamin/m³ (99,9 %) nur über die Nase exponiert. Nach Expositionsende wurden jeweils fünf Tiere histopathologisch untersucht, die übrigen fünf Tiere zwei Wochen später. Ab 75 ml/m³ zeigten sich nach zweiwöchiger Exposition roter Nasenausfluss, fokale interstitielle Pneumonitis (jedoch auch in der Recovery-Gruppe der Kontrollen) und Tracheitis (jedoch nicht in der nächsthöheren Konzentrationsgruppe). Laut Angaben der Autoren war bei den Tieren der 75-ml/m³-Gruppe eine leichte Reizung der Nasenmuscheln festzustellen, aus der Tabelle geht jedoch nicht hervor, dass die Inzidenzen der entsprechenden histopathologischen Befunde gegenüber der Kontrolle erhöht sind. Ab der mittleren Konzentration war der Urin-pH-Wert verringert, die Erythrozytenzahl erhöht (bei 250 ml/m³ nur nicht signifikant) und das relative Nierengewicht um 19 % höher. Es kam zu Nekrosen oder Ulzeration und zu Regeneration oder Metaplasie in der respiratorischen Mukosa. Diese histopathologischen Befunde waren schlecht reversibel. Bei 750 ml/m³ zeigten die Tiere deutliche klinische Zeichen einer Reizwirkung, Körpergewichtsabnahme und Mortalität. Ferner wurden erhöhte relative Herz-, Testes- und Lungengewichte, verminderte Milzgewichte und veränderte Blutparameter beobachtet. Nach den Autoren entsprachen 75 ml/m³ fast der NOAEC für systemische und lokale Effekte (Kinney et al. 1990 a).

Bei bis zu zehnwöchiger kontinuierlicher Exposition von Ratten (k. w. A.) gegen 589 mg Methylamin/m³ (490 ml/m³) kam es zu intraalveolären und interstitiellen Ödemen und interstitieller Pneumonitis (Sriramachari und Jeevaratnam 1994).

5.2.2 Orale Aufnahme

Methylamin als 40%ige Lösung wurde männlichen Wistar-Ratten 21, 45, 65 oder 90 Tage lang täglich verabreicht. Die Dosen betragen 10 mg/kg KG und Tag per Schlundsonde oder 100 mg/kg KG und Tag per Futter. Es traten keine Effekte auf Körpergewichte sowie auf die Gewichte von Leber, Herz, Lungen, Nieren und Nebennieren auf. In den Organen wurden keine makroskopischen Veränderungen beobachtet. Auch die Aktivitäten von Alanin- und Aspartat-Aminotransferase, Lactatdehydrogenase und alkalischer Phosphatase waren nicht verändert (Sarkar und Sastry 1990). Da keine histopathologischen Untersuchungen durchgeführt wurden, kann aus der Studie kein NOAEL festgelegt werden.

In einer Studie gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 422 (Test auf Toxizität nach wiederholter Gabe einschließlich Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screening) an CrI:CD[®](SD)IGS BR-Ratten wurde Methylamin-Hydrochlorid (Molmasse 67,52 g/mol) per Schlundsonde täglich in Dosierungen von 0, 250, 500 oder 1000 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG und Tag verabreicht. Ab 250 mg/kg KG und Tag waren das absolute und das relative Lebergewicht der männlichen Tiere erhöht (absolut: 14, 15, 17 %, relativ: 11, 13, 21 %), ab 500 mg/kg KG und Tag auch bei den weiblichen Tieren (absolut: 18, 11 %, relativ: 20, 15 %). Bei 1000 mg/kg KG und Tag kam es bei verminderten Körpergewichten zu erhöhten relativen Nierengewichten, Plattenepithelmetaplasie der trachealen Mukosa und fokaler mucoider Metaplasie des Drüsenmageneithels als Zeichen lokaler Reizung. Bei dieser Dosis waren das parentale Körpergewicht und die Futteraufnahme im Vergleich zu den Kontrolltieren vermindert. Der systemische NOAEL betrug 500 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (230 mg Methylamin/kg KG), da bei 1000 mg/kg KG und Tag Futteraufnahme und Körpergewichte beeinträchtigt und die relativen Nierengewichte erhöht waren (OECD 2011).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Verflüssigtes Methylamin ist ätzend an der Haut von Meerschweinchen (ECHA 2018).

Studien mit wässrigen Lösungen liegen nicht vor. Wegen der Basizität sind wässrige Lösungen von Methylamin als ätzend, das Gas als hautreizend eingestuft (ECHA 2018).

5.3.2 Auge

Studien hierzu liegen nicht vor. Aufgrund der Basizität ist eine ätzende Wirkung am Auge anzunehmen.

Der Stoff ist als Gas oder in wässriger Lösung als ätzend am Auge eingestuft (ECHA 2018).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer Studie gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 422 (Test auf Toxizität nach wiederholter Gabe einschließlich Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screening) an jeweils 12 CrI:CD®(SD)IGS BR-Ratten wurde Methylamin-Hydrochlorid per Schlundsonde in Dosierungen von 0, 250, 500 oder 1000 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG und Tag 98 bis 119 Tage lang verabreicht (siehe auch Abschnitt 5.2.2). Bei 1000 mg/kg KG und Tag wurde eine reduzierte Anzahl von Corpora lutea und Implantationen sowie eine geringere Wurfgröße festgestellt. Des Weiteren kam es bei dieser Dosis zu Erniedrigungen des Körpergewichts und der Futteraufnahme. Der NOAEL für Effekte auf die Fertilität und Parentaltoxizität betrug damit 500 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (230 mg Methylamin/kg KG und Tag) (OECD 2011). Laut OECD-Prüfrichtlinie erfolgt die Dosierung 7 Tage pro Woche.

Sechs weibliche Wistar-Ratten erhielten 5 mg Methylamin/kg KG und Tag als wässrige Lösung oral verabreicht, und sie wurden mit nicht behandelten männlichen Tieren verpaart. Die durchschnittliche Wurfgröße der Behandlungsgruppe von 6,33 war im Vergleich zur Kontrollgruppe von 8,83 erniedrigt. Es wurden keine Auffälligkeiten des Östruszyklus, der Fertilitätsparameter, der Trächtigkeit, der Lebendgeburten, der Laktation und des durchschnittlichen Geburtsgewichts festgestellt (k. w. A.; Sarkar und Sastry 1990). Aufgrund der mangelnden Methoden- und Ergebnisbeschreibung ist die Studie nicht zur Bewertung der Wirkung auf die Fertilität geeignet.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der Begründung von 1984 wurde bereits auf die methodischen Mängel einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten hingewiesen (Henschler 1984).

In einer weiteren Entwicklungstoxizitätsstudie erhielten jeweils 6 bis 8 CD1-Mäuse (29 Kontrolltiere) vom 1. bis zum 17. Gestationstag Methylamin-Hydrochlorid intraperitoneal in Dosierungen von 0; 0,25; 1,0; 2,5 oder 5 mmol/kg KG und Tag, entsprechend etwa 0, 8, 31, 78 oder 155 mg Methylamin/kg KG und Tag, injiziert. Die Kontrolltiere wurden mit Kochsalzlösung behandelt. Muttertiere und Feten wurden am 18. Gestationstag untersucht. Es trat keine maternale Toxizität auf, die Körpergewichte waren ebenfalls nicht verändert. Die Anzahl der Resorptionen pro Wurf, die Anzahl lebender Feten pro Wurf und das Fetengewicht blieben durch die Behandlung unbeeinträchtigt. Skeletale oder viszerale Anomalien zeigten sich in dieser Studie nicht (Guest und Varma 1991). Diese Studie erlaubt die Aussage, dass Methylamin-Hydrochlorid in den getesteten Dosierungen nicht zu teratogenen oder entwicklungs-

xischen Effekten führt. Aufgrund des unphysiologischen Verabreichungsweges können jedoch die eingesetzten Dosierungen nicht für eine quantitative Abschätzung der fruchtschädigenden Wirkung bei Einhaltung des MAK-Werts herangezogen werden.

In Embryonenkulturen führte Methylamin-Hydrochlorid zu konzentrationsabhängigen Abnahmen des Dottersack-Durchmessers, der Scheitel-Steiß-Länge, der Kopflänge, der Somitenzahl und des Überlebens (Guest und Varma 1991).

In der im Abschnitt 5.5.1 beschriebenen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten (OECD 2011) wurde gemäß der Prüfrichtlinie keine vollständige Untersuchung auf Teratogenität vorgenommen.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Bis zur höchsten nicht toxischen Dosis von 2000 µg/Platte war Methylamin nicht mutagen in *S. typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537 und TA1538 sowie in *E. coli* WP2uvrA und WP2uvrA/pKM101 mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung (ECHA 2018).

Im TK^{+/-}-Test an L5178Y-Maus-Lymphomzellen verursachte eine 40%ige Methylaminlösung ohne S9-Mix bei Konzentrationen von 200 und 300 nl/ml (2,6–3,9 mM) positive Resultate bei maximal 2,5-facher Mutantenhäufigkeit und 40 % relativem Wachstum im Vergleich zur Kontrolle. Es wurden mehr kleine als große Kolonien induziert, was auf chromosomale Schäden hindeutet. 400 nl/ml waren toxisch (Caspary und Myhr 1986). Eine direkte klastogene Wirkung ohne metabolische Aktivierung erscheint aufgrund der Struktur des Stoffes unwahrscheinlich. Für diesen Test ist bekannt, dass pH-Wert-Änderungen Klastogenität hervorrufen können (Cifone et al. 1987). Daher könnte das positive Resultat aufgrund einer pH-Wert-Änderung des Mediums durch das basische Methylamin verursacht worden sein.

5.6.2 In vivo

Im Mikronukleustest nach OECD-Prüfrichtlinie 474 erhielten je 5 männliche NMRI-Mäuse einmalig 0, 500, 1000 oder 2000 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG (230, 460, 920 mg Methylamin/kg KG) per Schlundsonde. Die Auswertung nach 24 Stunden ergab keine erhöhte Inzidenz an Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks. Dies galt auch für weitere 5 Tiere, die 2000 mg/kg KG erhielten und nach 48 Stunden untersucht wurden. Das Verhältnis polychromatische Erythrozyten/normochromatische Erythrozyten war nicht verändert, 2000 mg/kg KG führten zu klinischen Anzeichen von Toxizität. Die Positivkontrollen zeigten ein funktionierendes Testsystem an (ECHA 2018).

In einem Dominant-Letaltest wurden Ratten gegen 0; 0,004; 0,01; 0,053 oder 0,270 mg Methylamin/m³ exponiert. Die Expositionsdauer wird mit 1,4 bis 428 Stunden und mit 5 bis 180 Tagen, 4 Stunden pro Tag, angegeben (k. w. A.). Es kam zu konzentrationsabhängigen Postimplantationsverlusten ab 0,01 mg/m³. Weiterhin waren die Samenqualität verringert, das testikuläre Epithel atrophiert und die Zyklusdauer verlängert (ECHA 2018; Henschler 1984). Die Ergebnisse widersprechen der in Abschnitt 5.5.1 beschriebenen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422. Diese Studie, die in russischer Sprache publiziert wurde, wird wegen Dokumentationsmängeln nicht zur Bewertung der Genotoxizität von Methylamin verwendet.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Kritischer Effekt ist die lokale Reizwirkung.

MAK-Wert. Valide Untersuchungen zur Reizwirkung beim Menschen liegen nicht vor. Aus der 2-Wochen-Studie an Ratten (Kinney et al. 1990 a) resultiert eine LOAEC von 250 ml/m³ und eine NOAEC von 75 ml/m³ für Befunde an den nasalen Epithelien. Aus dieser NOAEC ergibt sich nach den Vorschlägen von Brüning et al. (2014) zur Extrapolation einer subakuten auf eine chronische Exposition (1:6) und zur Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen bei lokalen Wirkungen (1:3) eine Arbeitsplatzkonzentration von 4 ml/m³.

Von denselben Autoren wurde auch Trimethylamin untersucht (Kinney et al. 1990 b). Hier zeigten sich bei 75 ml/m³ etwas stärkere lokale Effekte. Der MAK-Wert für Trimethylamin wurde auf 2 ml/m³ in Analogie zu Cyclohexylamin festgesetzt, für das es valide Daten zur sensorischen Reizwirkung beim Menschen gibt. Die sensorische Reizwirkung von Methylamin anhand der RD₅₀ (141 ml/m³) ist geringer als die von Dimethylamin (70 ml/m³, MAK-Wert 2 ml/m³) und Trimethylamin (61 ml/m³, MAK-Wert 2 ml/m³) sowie von Cyclohexylamin (51 ml/m³, MAK-Wert 2 ml/m³). Methylamin besitzt eine geringere Reizwirkung als Trimethylamin, sowohl in einer 2-Wochen-Studie als auch anhand der RD₅₀-Werte. Diese Daten stützen die Festlegung eines höheren MAK-Werts für Methylamin als für die anderen Amine. Deshalb wird der MAK-Wert für Methylamin auf 5 ml/m³ festgesetzt.

Für systemische Wirkungen war in der 2-Wochen-Studie mit Ratten die NOAEC 75 ml/m³, da bei 250 ml/m³ (= 320 mg/m³, entspricht bei einem Atemvolumen von 0,8 l/min/kg KG und 100 % inhalativer Resorption einer Dosis von 90 mg/kg KG) ein erhöhtes relatives Nierengewicht beobachtet wurde. Daraus würde sich ein MAK-Wert von 2 ml/m³ ergeben (mögliche Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1:6), erhöhtes Atemvolumen (1:2), Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2)). In der oralen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten wurde ebenfalls ein erhöhtes Nierengewicht beobachtet, hier jedoch bei 1000 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (460 mg Methylamin/kg KG und Tag). Zur toxikokinetischen Übertragung des systemischen NOAEL von 500 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (230 mg Methylamin/kg KG und Tag) in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die experimentelle orale Resorption (93 %; Streeter et al. 1990), das Körpergewicht (70 kg), das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration für den Arbeitsplatz von 525 mg Methylamin/m³. Von der subchronischen auf eine chronische Exposition (1:2) und vom Tierversuch auf den Menschen (1:2) übertragen, entspricht dies 131 mg/m³ (ca. 100 ml/m³). Bei dem oralen Versuch ergibt sich also für denselben Endpunkt ein wesentlich höherer MAK-Wert. Dabei ist zu beachten, dass die Tiere mit ca. 100 Tagen deutlich länger einer höheren Dosis pro Tag ausgesetzt wurden als in der 2-Wochen-Inhalationsstudie. Daher ist der aus der 2-Wochen-Studie extrapolierte MAK-Wert als Worst-Case zu betrachten, und es ist zu erwarten, dass 5 ml/m³ auch vor der systemischen Wirkung schützen.

Spitzenbegrenzung. Die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie I wird wegen lokaler Reizwirkung als kritischem Effekt beibehalten. In Analogie zu Trimethylamin und Cyclohexylamin wird ein Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt. Ebenfalls in Analogie zu den beiden besser untersuchten Aminen, für die ein Momentanwert von etwa der doppelten Höhe des MAK-Werts festgesetzt wurde, wird für Methylamin der bisherige Momentanwert von 10 ml/m³ beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. In einem OECD-Screening-Test 422 an Ratten mit Schlundsondengabe trat bei 1000 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG und Tag eine geringere Wurfgröße auf, bei 500 mg/kg KG und Tag jedoch nicht. In diesem Test wird allerdings keine skelettale und viszerale Untersuchung der Nachkommen durchgeführt wie in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien (OECD 2011). Jedoch liegt eine Entwicklungstoxizitätsstudie an Mäusen mit intraperitonealer Injektion und ausführlicher Untersuchung der Feten vor, die erkennen lässt, dass Methylamin in hohen Dosierungen weder entwicklungstoxisch wirkt noch zu skelettalen oder viszeralen Anomalien führt (Guest und Varma 1991). Bei der intraperitonealen Gabe handelt es sich um einen Worst-Case. Es kann somit

davon ausgegangen werden, dass auch im Screening-Test an Ratten keine entwicklungstoxischen oder teratogenen Effekte auftraten. Beide Studien gemeinsam lassen daher eine ausreichende Bewertung der fruchtschädigenden Wirkung von Methylamin zu.

Die toxikokinetische Übertragung des NOAEL von 500 mg Methylamin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (230 mg Methylamin/kg KG und Tag) ergibt eine Konzentration für den Arbeitsplatz (siehe „MAK-Wert“ oben) von 525 mg Methylamin/m³, die 82-mal so hoch ist wie der MAK-Wert. Der NOAEL von 155 mg Methylamin/kg KG und Tag aus der Studie mit intraperitonealer Gabe kann jedoch aufgrund des unphysiologischen Verabreichungsweges allenfalls als Worst-Case für eine grobe Abschätzung der fruchtschädigenden Wirkung im Vergleich zum MAK-Wert herangezogen werden. Nach toxikokinetischer Umrechnung (100 % intraperitoneale Aufnahme) in eine Luftkonzentration am Arbeitsplatz betrüge der umgerechnete NOAEL 155 mg Methylamin/m³, was einem 24-fachen Abstand zum MAK-Wert entspräche. Da die OECD-Screening-Studie einen ausreichend großen Abstand zum MAK-Wert von 5 ml/m³ $\hat{=}$ 6,4 mg/m³ ergibt und sich nach i.p. Gabe keine Teratogenität gezeigt hat, erfolgt eine Zuordnung von Methylamin zur Schwangerschaftsgruppe C.

Krebserzeugende Wirkung. Kanzerogenitätsstudien liegen nicht vor. Methylamin ist nicht genotoxisch, und aufgrund der Struktur besteht kein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung. Daher erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Methylamin war im Salmonella-Mutagenitätstest nicht mutagen und nur bei sehr hohen Konzentrationen im Bereich der Toxizitätsgrenze im TK^{+/-}-Test mit L5178Y-Maus-Lymphomzellen ohne metabolische Aktivierung positiv. Die entstandenen überwiegend kleinen Kolonien als Zeichen von Klastogenität in diesem Test könnten möglicherweise auf die pH-Wert-Änderung durch das basische Methylamin zurückzuführen sein. Im Mikronukleustest war der Stoff im Knochenmark von Mäusen nicht klastogen. Das positive Ergebnis in vitro wurde also in vivo nicht bestätigt. Studien zur mutagenen Wirkung in vivo liegen nicht vor. Es erfolgt daher keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus Modellrechnungen (Abschnitt 3.1) eine maximale dermale Aufnahme von 27,4 mg bei Exposition gegen eine 0,5%ige, nicht mehr reizende Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen. Bei Exposition gegen gasförmiges Methylamin in Höhe des MAK-Werts beträgt die Aufnahme über die Haut nach 8-stündiger Exposition des ganzen Körpers (18 000 cm²) maximal 5,5 bis 20 mg.

Die oben abgeschätzte systemisch tolerable Konzentration von 131 mg/m³ entspricht bei 100%iger inhalativer Resorption und 10 m³ Atemvolumen einer aufgenommenen Menge von 1310 mg.

Damit liegt die Aufnahme über die Haut auch bei gleichzeitiger Exposition gegen wässriges und gasförmiges Methylamin bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird weiterhin nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine Befunde beim Menschen und keine Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. Methylamin wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- AIHA (American Industrial Hygiene Association) (2019) IH SkinPerm MS Excel workbook. Version 2.04. <https://aiha-assets.sfo2.digitaloceanspaces.com/AIHA/resources/IHSkinPerm.xlsm>, abgerufen am 17 Jan 2019
- 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. DOI: [10.1007/s00204-014-1346-z](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z)
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. Regul Toxicol Pharmacol 62: 23–28. DOI: [10.1016/j.yrtph.2011.11.019](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.11.019)

- Caspary WJ, Myhr B (1986) Mutagenicity of methylisocyanate and its reaction products to cultured mammalian cells. *Mutat Res* 174: 285–293. DOI: [10.1016/0165-7992\(86\)90049-7](https://doi.org/10.1016/0165-7992(86)90049-7)
- Cifone MA, Myhr B, Eiche A, Bolcsfoldi G (1987) Effect of pH shifts on the mutant frequency at the thymidine kinase locus in mouse lymphoma L5178Y TK cells. *Mutat Res* 189: 39–46. DOI: [10.1016/0165-1218\(87\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0165-1218(87)90031-0)
- Dar MS, Morselli PL, Bowman ER (1985) The enzymatic systems involved in the mammalian metabolism of methylamine. *Gen Pharmacol* 16: 557–560. DOI: [10.1016/0306-3623\(85\)90142-9](https://doi.org/10.1016/0306-3623(85)90142-9)
- Deng Y, Boomsma F, Yu PH (1998) Deamination of methylamine and aminoacetone increases aldehydes and oxidative stress in rats. *Life Sci* 63: 2049–2058. DOI: [10.1016/s0024-3205\(99\)80001-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)80001-0)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Information on registered substances. Dataset on methylamine (CAS Number 74-89-5), joint submission, first publication 20 Dec 2010, last modification 04 Sep 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15017>, abgerufen am 14 Dez 2018
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635. DOI: [10.1002/ajim.4700170507](https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507)
- Gagnaire F, Azim S, Bonnet P, Simon P, Guenier JP, de Ceaurriz (1989) Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol* 9: 301–304. DOI: [10.1002/jat.2550090504](https://doi.org/10.1002/jat.2550090504)
- Greim H (Hrsg) (2000) Formaldehyd. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 31. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb5000d0031](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5000d0031)
- Greim H (Hrsg) (2002) Methylamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 34. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7489d0034](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7489d0034)
- Guest I, Varma DR (1991) Developmental toxicity of methylamines in mice. *J Toxicol Environ Health* 32: 319–330. DOI: [10.1080/15287399109531485](https://doi.org/10.1080/15287399109531485)
- Henschler D (Hrsg) (1984) Methylamin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 10. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7489d0010](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7489d0010)
- Kinney LA, Valentine R, Chen HC, Everett RM, Kennedy GL Jr (1990 a) Inhalation toxicology of methylamine. *Inhal Toxicol* 2: 29–39. DOI: [10.3109/08958379009145243](https://doi.org/10.3109/08958379009145243)
- Kinney LA, Burgess BA, Chen HC, Kennedy GL Jr (1990 b) Inhalation toxicology of trimethylamine. *Inhal Toxicol* 2: 41–51. DOI: [10.3109/08958379009145244](https://doi.org/10.3109/08958379009145244)
- Lyles GA, Holt A, Marshall CM (1990) Further studies on the metabolism of methylamine by semicarbazide-sensitive amine oxidase activities in human plasma, umbilical artery and rat aorta. *J Pharm Pharmacol* 42: 332–338. DOI: [10.1111/j.2042-7158.1990.tb05421.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1990.tb05421.x)
- Mitchell SC, Zhang AQ (2001) Methylamine in human urine. *Clin Chim Acta* 312: 107–114. DOI: [10.1016/s0009-8981\(01\)00608-8](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00608-8)
- NLM (National Library of Medicine) (2018) Methylamine. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/74-89-5>, abgerufen am 16 Aug 2018
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2011) C1-13 Primary amines. SIDS Initial Assessment Report. OECD, Paris. <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=a1b77617-f527-4c4d-92ce-6470bdab34ee>, abgerufen am 15 Nov 2018
- Sarkar S, Sastry M (1990) Chronic toxicity of methylamine on oral administration and feed contamination in rats. *Indian J Anim Sci* 60: 319–320
- Sriramachari S, Jeevaratnam K (1994) Comparative toxicity of methyl isocyanate and its hydrolytic derivatives in rats. II Pulmonary histopathology in the subacute and chronic phases. *Arch Toxicol* 69: 45–51. DOI: [10.1007/s002040050136](https://doi.org/10.1007/s002040050136)
- Streeter AJ, Nims RW, Sheffels PR, Hrabie JA, Ohannesian L, Heur YH, Mico BA, Keefer LK (1990) Deuterium isotope effect on the toxicokinetics of monomethylamine in the rat. *Drug Metab Dispos* 18: 447–452
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11: 19–31. DOI: [10.1080/15459624.2013.831983](https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983)
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2008) Acute exposure guideline levels (AEGs) for monomethylamine (CAS Reg. No. 74-89-5), Interim: 06/2008. US EPA, Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/monomethylamine_tsd_interim_version_106_2008_0.pdf, abgerufen am 16 Aug 2018