

Morpholin

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords

Morpholin; Reizwirkung; oberer Respirationstrakt; fokale Nekrose Turbinalien; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Momentanwert; BMDL₀₅; Entwicklungstoxizität

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) and the pregnancy risk group of morpholine [110-91-8] considering also irritating and sensitizing effects. The critical effect of morpholine is the local effect on the upper respiratory tract. There are no human data to derive a MAK value. In a 2-year inhalation study with rats already reported in the evaluation 1996, the lowest concentration of 10 ml/m³ is a NOAEC. As focal necrosis of turbinates at the next higher concentration of 50 ml/m³ was not pronounced and had a low incidence, a benchmark dose (BMD) calculation based on focal necrosis of turbinates in male rats was performed, resulting in a BMDL₀₅ of 19.78 ml/m³. Based on this BMDL₀₅ a MAK value of 5 ml/m³ is established. Since a local effect is critical, Peak Limitation Category I is retained. As data on humans are not available and the calculated NAEC is close to the MAK value, an excursion factor of 1 and by analogy with other amines with a MAK value of 5 ml/m³, a momentary value of 10 ml morpholine/m³ is set. In 1996, no specific data on reproduction or developmental toxicity had been available. In a developmental toxicity study in rats, the NOAEL for developmental and maternal toxicity was 52.9 mg/kg body weight and day, the LOAEL was 176 mg/kg body weight and day. In a one-generation toxicity study in rats, a NOAEL of 423 mg/kg body weight and day was obtained for perinatal toxicity whereas at this dose maternal toxicity occurred. In rabbits, the NOAEL for developmental and maternal toxicity is 49.7 mg/kg body weight and day, the LOAEL is 148 mg/kg body weight and day. The studies were conducted with the hydrochloride in order to be able to administer a maximum amount of morpholine by gavage to the animals. However, the oral hydrochloride dose does not correlate with real workplace exposure to morpholine vapours. The corresponding morpholine concentrations would lead to significant irritant effects, at least in the range of LOAECs. I.e. such a high dose could not be tested via inhalation. After toxicokinetic scaling, the margins between the effect doses and the MAK value of 5 ml/m³ are evaluated as sufficient and morpholine is assigned to Pregnancy Risk Group C. There are no indications of a sensitizing potential of morpholine in humans or animals. Studies investigating respiratory sensitization are not available. According to skin absorption models, percutaneous absorption is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Morpholin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Sep;7(3):Doc045. https://doi.org/10.34865/mb11091d7_3ad

Manuskript abgeschlossen:
04 Mai 2021

Publikationsdatum:
30 Sep 2022

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



| | |
|---|---|
| MAK-Wert (2021) | 5 ml/m³ (ppm) \cong 18 mg/m³ |
| Spitzenbegrenzung (2021) | Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1 |
| Momentanwert (2021) | 10 ml/m³ (ppm) \cong 36 mg/m³ |
| Hautresorption | – |
| Sensibilisierende Wirkung | – |
| Krebserzeugende Wirkung | – |
| Fruchtschädigende Wirkung (2021) | Gruppe C |
| Keimzellmutagene Wirkung | – |
| BAT-Wert | – |
| CAS-Nr. | 110-91-8 |
| Molmasse | 87,12 g/mol |
| 1 ml/m³ (ppm) \cong 3,615 mg/m³ | 1 mg/m³ \cong 0,277 ml/m³ (ppm) |

Hinweis: Reaktion mit nitrosierenden Agentien kann zur Bildung des kanzerogenen N-Nitrosomorpholins führen, vgl. MAK- und BAT-Werte-Liste Abschnitt III „Entstehung kanzerogener Nitrosamine durch Nitrosierung von Amininen“ (DFG 2021).

Die erste Begründung zu Morpholin stammt aus dem Jahr 1974 (Henschler 1974). Weiterhin liegen Nachträge aus den Jahren 1996 und 2000 zu allen Endpunkten (Greim 1996) bzw. zur Spitzenbegrenzung (Greim 2000) vor.

Der empfindlichste Endpunkt ist die lokale Wirkung von Morpholin auf den oberen Atemtrakt. Zur Ableitung von MAK-Werten für Stoffe, die lokale Effekte an den oberen Atemwegen oder den Augen auslösen, zieht die Kommission seit dem Jahr 2014 ein Verfahren (Brüning et al. 2014) heran, das sensorische Irritationen bei Menschen und histopathologische Veränderungen beim Nager vergleichend betrachtet.

Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Wie in der Begründung aus dem Jahr 1974 (Henschler 1974) dargestellt, wurden beim Menschen Nasenschleimhautreizungen nach einminütiger Exposition gegen 12 000 ml Morpholin/m³ beobachtet, Husten trat nach ein bis eineinhalb Minuten auf.

In einer sekundär zitierten, unveröffentlichten Studie ergab die Testung von schwarzer oder blauer Wimperntusche, die 1,0 % Morpholin enthielt, nach dem Testschema von Shelanski-Jordan keine Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung. Die Untersuchung wurde wie folgt an 320 Frauen durchgeführt: Induktion durch okklusive 24-Stunden-Patch-Tests an drei Tagen pro Woche an insgesamt zehn Tagen; 1. Provokation mit okklusiven 48-Stunden-Patches nach 10–14 Tagen Pause, Ablesung nach Entfernen der Patches; 2. Provokation wie bei 1. Provokation 7–10 Tage nach 1. Provokation, Ablesung nach Entfernen der Patches und 24 Stunden danach. Sechs der 320 Probandinnen zeigten Reizeffekte, die von den Autoren als unspezifisch bzw. als Folge der okklusiven Patch-Testung bewertet wurden (CIR 1989). Wegen der unvollständigen Dokumentation und fehlender Angaben zu den weiteren Bestandteilen der Wimperntuschen sowie der niedrigen Konzentrationen an Morpholin von 1,0 % können die Reaktionen der sechs Probandinnen

weder auf eine irritative, noch auf eine sensibilisierende Wirkung des Morpholins in diesen Kosmetika zurückgeführt werden. Diese Studie wird daher nicht für die Bewertung herangezogen.

Tierexperimentelle Befunde

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Wiederholte Exposition

Im Nachtrag aus dem Jahr 1996 (Greim 1996) sind folgende Inhalationsstudien beschrieben (siehe Tabelle 1). Die 7- bzw. 13-Wochen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten führte zu einer NOAEC von 25 ml Morpholin/m³, da bei 100 ml/m³ bei zwei weiblichen Tieren fokale Nekrosen mit Zelltrümmern in der Nasenhöhle auftraten (Conaway et al. 1984). In einer 2-Jahre-Studie an Sprague-Dawley-Ratten kam es bei 50 ml/m³ zu keinen systemischen Effekten, jedoch trat eine Reizwirkung mit Befunden in den Nasenmuscheln auf, die bei der höchsten Konzentration von 150 ml/m³ stark ausgeprägt war. Bei acht der 120 gegen 50 ml/m³ exponierten Tiere (6 ♂, 2 ♀) wurden fokale Nekrosen in der Nasenschleimhaut beobachtet, bei den Kontrolltieren trat dies bei einem vorzeitig gestorbenen weiblichen Tier auf. Es wurde bei sieben männlichen exponierten Tieren und drei Kontrolltieren eine Plattenepithelmetaplasie beobachtet (nicht statistisch signifikant) und bei zehn weiblichen exponierten Tieren eine Infiltration von Neutrophilen im Vergleich zu sechs Kontrolltieren mit dem gleichen Befund. Die NOAEC lag bei 10 ml/m³ (Harbison et al. 1989). Der Abstand von der niedrigsten zur mittleren Konzentration ist mit einem Faktor von fünf relativ groß und die Befunde bei 50 ml/m³ treten nur bei wenigen Tieren in geringer, teils nicht signifikanter Inzidenz auf. Es ist daher davon auszugehen, dass die Konzentration von 50 ml/m³ nahe am Beginn der Konzentrations-Wirkungs-Kurve, und die NAEC wahrscheinlich deutlich oberhalb von 10 ml/m³ liegt.

Wird mit den Inzidenzen fokaler Nekrosen der männlichen Tiere in der 2-Jahre-Studie (Harbison et al. 1989) eine Benchmark-Berechnung mit der „bayesian model-averaging-Funktion“ der BMDS-Software der US EPA (US EPA 2020) durchgeführt, so erhält man eine BMDL₀₅ (untere Vertrauensgrenze der Benchmarkkonzentration für 5% Inzidenzerhöhung) von 19,78 ml/m³. Führt man diese Berechnung für beide Geschlechter zusammen durch, so ergibt sich eine BMDL₀₅ von 34,65 ml/m³. Diese Konzentration stellt die berechnete NAEC dar.

Tab. 1 Befunde nach wiederholter inhalativer Exposition von Ratten gegen Morpholin

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|-------------------------------------|--|---|---------------------|
| Ratte, Sprague Dawley, je 10 ♂ u. ♀ | 7 Wochen, 0, 25, 100, 250 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo, Reinheit 99% | 100 ml/m³ : NOAEC; 250 ml/m³ : Nase: fokale Ulzerationen u. Nekrosen mit Zelltrümmern in respiratorischem Epithel von Septum, Nasoturbinatien u. Maxilloturbinatien, nekrotische und metaplastische Veränderungen bei 6/10 ♂ u. 1/10 ♀, metaplastische Veränderungen ohne Nekrose bei 1/10 ♀, Nekrose u. Entzündung in vorderer Nasenhöhle bei 2/10 ♂, Auge: Sekretion Hardersche Drüse bei 5/20 ↑, Lunge: bei allen Tieren perivaskuläre u. peribronchiale lymphoide Hyperplasie u. fokale Pneumonie, z. T. Stauung u. fokale Akkumulation alveolärer Makrophagen | Conaway et al. 1984 |
| Ratte, Sprague Dawley, je 10 ♂ u. ♀ | 13 Wochen, 0, 25, 100, 250 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo, Reinheit 99% | ab 25 ml/m³ : zeitweise schnelle Atmung, rote, weiße u. dunkle Flecken auf Pleuraoberfläche der Lunge, NOAEC ; 100 ml/m³ : fokale Nekrose mit Zelltrümmern in Nasenhöhle bei 0/10 ♂ u. 2/10 ♀; 250 ml/m³ : in erster Expositionswoche sporadisch rötliche Kruste um Augen u. Nase, Nase: fokale Nekrosen des verfestigten Plattenepithels der vorderen Nasenhöhle bei 8/10 ♂ u. 3/10 ♀, Nekrosen an Nasenscheidewand-Epithel bei 5/10 ♂ u. 5/10 ♀, fokale Nekrosen des die Maxilloturbinatien auskleidenden respiratorischen Epithels bei 10/10 ♂ u. 8/10 ♀ mit Zelltrümmern bei 7/10 ♂ u. 8/10 ♀ und fokalen Plattenepithelmetaplasien bei 9/10 ♂ u. 9/10 ♀, Lunge: Pneumonie, Zahl an Läsionen u. Schweregrade im Vgl. zu 7 Wochen ↑ | Conaway et al. 1984 |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|--|--|---|----------------------|
| Ratte, Sprague Dawley, je 70 ♂ u. ♀, Zwischen-Untersuchung 53. Woche je 10 Tiere | 104 Wochen, 0, 10, 50, 150 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo, Reinheit 99,16 % | 10 ml/m³ : NOAEC; 50 ml/m³ : beginnende Reizwirkung in Nasenmuscheln: Infiltration von Neutrophilen, fokale Plattenepithelmetaplasie, Nekrosen (Inzidenzen s. Tabelle 2); 150 ml/m³ : Reizwirkung: lokalisierte Wunden u. Blutverkrustungen um Auge, Nasenlöcher, Gesicht, Körper, Haut mit Nekrosen, Chromodacryorrhoe, Infiltration von Neutrophilen u. Plattenepithelmetaplasien u. Nekrosen ↑ (Inzidenzen s. Tabelle 2) | Harbison et al. 1989 |

Tab. 2 Inzidenz von Befunden in der Nasenhöhle bei Ratten nach 2-Jahre-Exposition gegen Morpholin (Harbison et al. 1989)

| | Konzentration [ml/m ³] | | | |
|---|------------------------------------|------|------|-------|
| | 0 | 10 | 50 | 150 |
| Zahl frühzeitig gestorbener Tiere ^{a)} | | | | |
| (f. g.) ♂ | 19 | 16 | 27 | 25 |
| (f. g.) ♀ | 25 | 33 | 28 | 25 |
| Zahl zu Versuchsende | | | | |
| (105. Wo) ♂ | 40 | 44 | 33 | 32 |
| (105. Wo) ♀ | 35 | 27 | 32 | 35 |
| Infiltrat Neutrophile | | | | |
| (f. g.) ♂ | 2/19 | 3/16 | 3/27 | 11/25 |
| (f. g.) ♀ | 4/25 | 5/33 | 8/28 | 18/25 |
| (105. Wo) ♂ | 3/40 | 2/44 | 3/33 | 16/32 |
| (105. Wo) ♀ | 2/35 | 3/27 | 2/32 | 23/35 |
| fokale Plattenepithelmetaplasie | | | | |
| (f. g.) ♂ | 1/19 | 0/16 | 4/27 | 18/25 |
| (f. g.) ♀ | 2/25 | 0/33 | 0/28 | 15/25 |
| (105. Wo) ♂ | 2/40 | 1/44 | 3/33 | 28/32 |
| (105. Wo) ♀ | 1/35 | 0/27 | 2/32 | 27/35 |
| Nekrosen in Nasennebenhöhlen | | | | |
| (f. g.) ♂ | 0/19 | 0/16 | 3/27 | 8/25 |
| (f. g.) ♀ | 1/25 | 0/33 | 2/28 | 17/25 |
| (105. Wo) ♂ | 0/40 | 0/44 | 3/33 | 12/32 |
| (105. Wo) ♀ | 0/35 | 0/27 | 0/32 | 18/35 |

a) moribunde und gestorbene Tiere

f. g.: frühzeitig gestorbene Tiere

Tab. 3 Resultate der Benchmarkberechnung für Inzidenzen fokaler Nekrosen der männlichen und weiblichen Ratten in der 2-Jahre-Studie (Harbison et al. 1989)

| Benchmark Dose | |
|----------------|-------------|
| BMD | 49,44877385 |
| BMDL | 34,64901075 |
| BMDU | 64,191176 |

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Benchmark Dose | | | | |
|--|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Model Averaging - Individual Models | | | | |
| Model | Posterior Probability | BMD | BMDL | BMDU |
| Dichotomous Hill | 0,151933195 | 44,62621808 | 33,0902763 | 57,21311 |
| Gamma | 0,065500074 | 40,45526236 | 29,5444563 | 51,91852 |
| Logistic | 0,02077114 | 59,06313658 | 49,2581561 | 69,93533 |
| Log-Logistic | 0,159018301 | 44,98900026 | 33,0777973 | 58,10891 |
| Log-Probit | 0,082365961 | 46,95630223 | 35,9532461 | 58,46766 |
| Multistage | 0,000109746 | 25,48044026 | 18,6802559 | 32,79422 |
| Probit | 0,39050716 | 55,99147975 | 46,3205919 | 66,6695 |
| Quantal Linear | 3,4174E-05 | 16,50523022 | 13,4767424 | 20,52242 |

BMD: Benchmark Dose; BMDL: untere Vertrauensgrenze der BMD; BMDU: obere Vertrauensgrenze der BMD

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Haut

Die Applikation von 0,5 ml unverdünntem Morpholin auf die Rückenhaut von Wiener- oder Neuseeländer-Kaninchen verursachte bereits nach weniger als einer Stunde schwere Entzündungen und Gewebnekrosen (ECHA 2020).

Auge

Am Kaninchenauge führte 0,1 ml unverdünntes Morpholin in einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 nach 30 Sekunden Applikationszeit zu Nekrosen im und um das Auge, bei einer Applikationszeit von 24 Stunden wirkte Morpholin ätzend (ECHA 2020).

Sensibilisierende Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In einem bereits im Nachtrag von 1996 (Greim 1996) beschriebenen modifizierten Bühler-Test wurden zehn männliche Hartley-Meerschweinchen mit 5 % Morpholin in Vaseline induziert. Dazu wurde dreimal pro Woche, insgesamt zwei Wochen lang, 0,1 g Morpholin okklusiv für einen Zeitraum von 24 Stunden auf den rasierten Nacken appliziert. In Abweichung von der OECD-Prüfrichtlinie 406 wurden lediglich zehn statt 20 Tiere eingesetzt und durch sechsmalige anstelle von dreimaliger und 24-stündige statt sechsstündige okklusive Applikation induziert. Die 24-stündige okklusive Auslösung mit 0,1; 0,5 oder 2 % Morpholin in Vaseline erfolgte zwei Wochen nach der letzten Induktionsbehandlung. Keines der Tiere der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zeigte eine Reaktion. Von den jeweils zehn Tieren, die gegen 4,4'-Dithiodimorpholin oder Morpholinylmercaptobenzothiazol sensibilisiert und im Anschluss gegen bis zu 2 % Morpholin exponiert wurden, reagierten drei Tiere bzw. ein Tier (Wang und Suskind 1988). Diese Reaktionen sind sehr wahrscheinlich nicht als Kreuzreaktionen, sondern eher als unspezifische Reaktionen bei den ausgeprägt gegen die beiden anderen Substanzen sensibilisierten Tieren zu werten.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen weiterhin keine Daten vor.

In-vitro-Daten und Struktur-Wirkungs-Betrachtungen

Morpholin, das bis zu 168 Stunden lang bei Raumtemperatur mit den Aminosäuren Lysin, Cystein oder Glycin inkubiert wurde, reagierte im Gegensatz zu dem parallel getesteten 2-Mercaptobenzothiazol mit keiner der Aminosäuren (Wang und Tabor 1988).

Mit dem Struktur-Wirkungs-Tool DEREK (Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge) wurde für Morpholin keine hautsensibilisierende Wirkung vorhergesagt (NIOSH 2017).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In einer erweiterten Ein-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 443 (siehe [Tabelle 4](#); BASF SE 2021) wurde männlichen und weiblichen Wistar-Ratten täglich Morpholin-Hydrochlorid (Reinheit 99,4 %) in Wasser in Dosierungen von 0, 60, 200 oder 600 mg/kg KG und Tag (0; 42,3; 141; 423 mg Morpholin/kg KG und Tag) per Schlundsonde verabreicht. Das Hydrochlorid wurde verwendet, um eine höhere systemische Belastung als mit dem reizend wirkenden Morpholin zu erreichen. Die Kontrolltiere erhielten täglich Wasser per Schlundsonde. F0-Tiere wurden vor der Paarung mindestens zehn Wochen lang behandelt und anschließend innerhalb einer Dosisgruppe verpaart. Die F1-Tiere wurden zwei verschiedenen Kohorten (1A und 1B) zugeordnet.

Es traten weder substanzbedingte Mortalität noch adverse klinische Symptome auf, die auf eine systemische Toxizität hinweisen. Vorübergehender Speichelfluss für einen kurzen Zeitraum nach der Schlundsondengabe wurde bei fast allen F0- und F1-Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe beobachtet. Als Ursache wurde ein schlechter Geschmack der Morpholin-Hydrochlorid-Lösung oder ein lokaler Effekt im oberen Verdauungstrakt angeführt. Die F0- und F1-Tiere der mittleren und hohen Dosisgruppe zeigten einen gesteigerten Futter- und Wasserkonsum. Die Körpergewichtszunahme der Tiere der hohen Dosisgruppe war in einigen Studienabschnitten erhöht. Dabei waren weibliche Tiere mehr betroffen als männliche. Diese Befunde wurden weder als adverse Effekte noch als Zeichen von systemischer Toxizität beurteilt.

Bei den Elterntieren der höchsten Dosisgruppe (entspricht 423 mg Morpholin/kg KG und Tag) nahmen Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe ab, was eine leichte Anämie anzeigt. Zudem waren erhöhte Harnstoff-Werte bei beiden Geschlechtern, erniedrigte Gesamt-Protein- und Albumin-Werte der männlichen F0-Tiere und höhere Triglycerid-Werte der weiblichen F0-Tiere Zeichen für einen veränderten Protein- und Lipidstoffwechsel. Die erhöhten Kalium- und anorganischen Phosphat- sowie die erniedrigten Chloridkonzentrationen bei beiden Geschlechtern der F0- und F1-Generation, die erniedrigten Natrium-Werte bei den weiblichen Tieren der F0-Generation und bei beiden Geschlechtern der F1-Generation zeigten eine metabolische Azidose an. Im Urin der männlichen Tiere der F0- und F1-Generation der höchsten Dosisgruppe wurde Hämoglobin gefunden, dessen Ursache nicht geklärt werden konnte. In der höchsten Dosisgruppe wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der mittleren absoluten und relativen Leber- und Nierengewichte bei der F0-Generation und des terminalen Körpergewichts der weiblichen F0-Tiere beobachtet. Diese Befunde wurden als wahrscheinlich substanzbedingt bewertet, da eine Dosis-Wirkungs-Beziehung vorlag und sie auch in der F1-Generation in der Kohorte 1A auftraten; in der Kohorte 1B wurde nur bei den weiblichen Tieren erhöhtes absolutes und relatives Lebergewicht und erhöhtes terminales Körpergewicht beobachtet. Eine leichte Zunahme der mittleren absoluten Lebergewichte wurde bei den weiblichen F0-Tieren der mittleren Dosisgruppe festgestellt und als wahrscheinlich substanzbedingt angesehen, da ähnliche Veränderungen in der F1-Generation in der Kohorte 1B auftraten. Es gab aber kein histopathologisches Korrelat in Leber und Nieren und die Körpergewichte lagen innerhalb der historischen Kontrollwerte. Somit wurden die Gewichtsänderungen der Organe in der F0-Generation zwar als substanzbedingt angesehen, aber nicht als advers. In der F1-Generation Kohorte 1A wurden die statistisch signifikant erhöhten mittleren absoluten und relativen Leber- und Nierengewichte als behandlungsbedingt angesehen, ebenso in Kohorte 1B die statistisch signifikant erhöhten mittleren absoluten und relativen Lebergewichte und die mittleren absoluten Nierengewichte. Das statistisch signifikant erhöhte terminale Körpergewicht war eine konsis-

tente Veränderung in allen untersuchten Generationen bzw. Kohorten (F0, F1 mit Kohorte 1A und 1B) und wurde als behandlungsbedingt aber nicht als advers beurteilt.

Es traten keine behandlungsbedingten histopathologischen Auffälligkeiten bei den F0- und F1-Tieren auf (Kohorte 1A und 1B, in Kohorte 1B wurde keine Histopathologie durchgeführt). Alle anderen Befunde der untersuchten inneren Organe traten in der F1-Kohorte 1A nur einzeln auf oder waren über die Kontroll- und Behandlungsgruppen gleichermaßen verteilt und nicht behandlungsbedingt.

Die klinische Untersuchung erbrachte keine Hinweise, dass Morpholin-Hydrochlorid die Fertilität bzw. die Reproduktionsleistung der F0-Tiere bis zur höchsten Dosis beeinflusst.

Die Ergebnisse für Östruszyklus, Paarungsverhalten, Trächtigkeit und Geburt, Laktation und Absetzen waren ähnlich zwischen den Ratten aller Gruppen und die Werte lagen innerhalb der historischen Kontrollwerte des Testlabors. Dies trifft auch für die Gewichte der weiblichen Reproduktionsorgane und deren makroskopische und histopathologische Befunde in der F0- und F1-Generation zu. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen der hohen Dosisgruppe und der Kontrollgruppe im Ergebnis der differentiellen Follikel-Zählung im Ovar bei den weiblichen F1A-Tieren.

Bei den männlichen Tieren der F0- und F1A-Generation zeigte sich in der höchsten Dosisgruppe ein leichter, aber statistisch signifikanter Anstieg an abnormen Spermien im Nebenhoden, in der mittleren Dosisgruppe war nur bei einem F1A-Tier die Zahl der abnormen Spermien erhöht und die Spermienmotilität erniedrigt. Histopathologisch wurden bei den männlichen F0-Tieren im Hoden und Nebenhoden eine Zunahme von Inzidenz und Schweregrad der Degeneration von Hodenkanälchen in der hohen Dosisgruppe festgestellt; dieser Effekt war in der mittleren Dosisgruppe minimal. Bei einem männlichen F0-Tier traten multinukleäre Riesenzellen im Hoden auf, die anzeigen, dass Keimzellen nicht mehr von den Sertolizellen unterstützt worden sind. Im Nebenhoden der F0-Tiere der mittleren und hohen Dosisgruppe stiegen Zelltrümmer dosisabhängig in Inzidenz und Schweregrad an (2/25 minimal bzw. 8/25 minimal bis leicht). Auch bei den männlichen F1A-Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe traten die Befunde auf, allerdings in geringerer Ausprägung (2/20 minimal bzw. 4/20 minimal). Obwohl sich keine Auswirkungen hinsichtlich der Fertilität bei den männlichen Tieren zeigten, werden diese Befunde als advers betrachtet.

Es traten keine Zeichen für perinatale und postnatale Toxizität bei den F1-Tieren bis zur Pubertät auf; untersucht wurden Histopathologie, Schilddrüsenhormone, anogenitaler Abstand und Auftreten von Nippel/Areolae. Die Zeitpunkte für Vaginalöffnung und Präputialtrennung lagen im Normbereich der Kontrolle.

In dieser erweiterten Ein-Generationen-Studie beträgt der NOAEL für die systemische Toxizität für die Elterntiere 200 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (141 mg Morpholin/kg KG und Tag), da beim LOAEL von 600 mg/kg KG und Tag (423 mg Morpholin/kg KG und Tag) klinisch-pathologische Befunde auftraten, die auf eine leichte Anämie, einen veränderten Protein- und Lipidstoffwechsel sowie eine metabolische Azidose hinweisen (BASF SE 2021).

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von männlichen Tieren, die eine tubuläre Degeneration in den Hoden und eine anschließende verringerte Anzahl an Spermien und verminderte Spermienmotilität ab 200 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag aufweisen, beträgt der NOAEL für Fertilität für die männlichen Ratten 60 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (42,3 mg Morpholin/kg KG und Tag). Der NOAEL für Fertilität für die weiblichen Ratten liegt bei 600 mg/kg KG und Tag (423 mg Morpholin/kg KG und Tag), der höchsten getesteten Dosis. Morpholin-Hydrochlorid beeinflusste weder die Fortpflanzungsfähigkeit der betroffenen männlichen Ratten noch rief Morpholin-Hydrochlorid Effekte auf die weiblichen Reproduktionsorgane hervor. Der NOAEL für perinatale und postnatale Toxizität bei den F1-Tieren bis zur Pubertät liegt bei 600 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (423 mg Morpholin/kg KG und Tag), der höchsten getesteten Dosis (BASF SE 2021).

Tab. 4 Erweiterte Ein-Generationenstudie mit Morpholin-Hydrochlorid nach Schlundsondengabe (BASF SE 2021)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde |
|-----------------------------------|---|---|
| Ratte, Wistar, je 25 ♀ bzw. ♂ | 0, 60, 200, 600 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG u. Tag (0; 42,3; 141; 423 mg Morpholin/kg KG u. Tag), Gavage, Reinheit 99,4%, gelöst in Wasser, OECD TG 443 | <p>42,3 mg Morpholin/kg KG: NOEL für ♂ Fertilität; 141 mg Morpholin/kg KG: NOEL systemische Toxizität der Elterntiere, F0-Tiere: Salivation, Lebergew. ↑ (abs. +7%, rel. +4%) u. Nierengew. ↑ (abs. +6%, rel. +3%; als nicht aduers beurteilt), ♂: vielkernige Riesenzellen ↑ in Hodenkanälchen bei 1/25 Tieren, Degeneration der Hodenkanälchen bei 3/25 Tieren von minimal bis leicht, Zelltrümmer im Nebenhoden bei 2/25 Tieren minimal, F1-Tiere: Kohorte 1A: Salivation, Leber- u. Nierengew. ↑ (als nicht aduers beurteilt), ♂: %-Anteil an abnormen Spermien ↑ u. Spermienmotilität ↓ bei 1/20 Tieren, Zelltrümmer im Nebenhoden bei 2/20 Tieren von minimal bis leicht; 423 mg Morpholin/kg KG und Tag: NOEL perinatale und postnatale Toxizität bis zur Pubertät, NOEL für ♀ Fertilität, F0-Tiere: ♀ u. ♂: Salivation, Lebergew. ↑ (abs. +24%, rel. +18%) u. Nierengew. ↑ (abs. +17%, rel. +11%; als nicht aduers beurteilt), Harnstoff, Kalium, anorg. Phosphat ↑, Chlorid ↓, ♂: Cholesterin ↑, %-Anteil von Blut im Urin ↑, %-Anteil an abnormen Spermien ↑, Degeneration der Hodenkanälchen bei 13/25 Tieren von minimal bis schwer, Zelltrümmer im Nebenhoden bei 8/25 Tieren von minimal bis leicht, ♀: Hämoglobin u. Hämatokrit ↓, Triglyceride ↑, Gesamt-Protein, Albumin, Natrium ↓, F1-Tiere: Kohorte 1A: ♀ u. ♂: Salivation, Leber- u. Nierengew. ↑ (als nicht aduers beurteilt), Kalium u. anorg. Phosphat ↑, Natrium ↓, ♂: %-Anteil von Blut im Urin ↑, Urinvolumen ↓, Degeneration der Hodenkanälchen bei 4/20 Tieren von minimal bis leicht, Zelltrümmer im Nebenhoden bei 4/20 Tieren minimal, <u>keine Effekte:</u> F0-, F1-Tiere: Östruszyklus, Paarungsverhalten, Trächtigkeit u. Geburt, Laktation u. Absetzen, Gew. weiblicher Reproduktionsorgane, differentielle Follikel-Zählung im Ovar bei den weiblichen F1A-Tieren, Nachkommen: Wurfparameter, perinatale Toxizität, Organe (Gewicht u. Histopathologie), Sexualorgane u. sexuelle Reifung (Präputialtrennung u. vaginale Öffnung)</p> |

Entwicklungstoxizität

Pränatale Studien

Die zwei pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien nach OECD-Prüfrichtlinie 414 sind in [Tabelle 5](#) dargestellt.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an trächtigen CrI:WI[Han]-Wistar-Ratten (BASF SE 2009) wurde Morpholin-Hydrochlorid (Reinheit 97%) in den Dosierungen 0, 75, 250 oder 750 mg/kg KG und Tag (0; 52,9; 176; 529 mg Morpholin/kg KG und Tag) per Schlundsonde in Wasser vom 6. bis zum 19. Gestationstag verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt Wasser per Schlundsonde. Alle Ratten wiesen Implantationen auf. Ab 250 mg/kg KG und Tag traten bei den Muttertieren eine leichte regenerative Anämie und eine Erhöhung der absoluten Lebergewichte auf. Zudem war in der 750-mg/kg-Gruppe der mittlere Futterkonsum vom 6. bis zum 10. Gestationstag um 13% und die Körpergewichtszunahme vom 6. bis zum 8. Gestationstag um 41% reduziert. Bei dieser Dosis war auch der Harnstoffgehalt im Urin erhöht und eine Beeinträchtigung der Leberzellen und des Lebermetabolismus (erhöhte Aktivität der Alanin-Aminotransferase, erhöhte Bilirubin- und Cholesterinkonzentrationen) festzustellen. Die Schlundsondengabe des Morpholin-Hydrochlorids hatte keinen Einfluss auf die Gestations- und Wurfparameter (Konzeptionsrate, Anzahl an Gelbkörpern, Gesamtzahl an Implantationen, Zahl der Resorptionen, Zahl lebender Feten, Geschlechter-Verhältnis, Prä- und Postimplantationsverluste). Es zeigten sich auch keine Effekte auf das Körpergewicht der Feten. Morpholin-Hydrochlorid rief keine Fehlbildungen, externe bzw. Weichteil-Variationen und keinen Effekt auf die Gesamtinzidenz der skelettalen Variationen hervor. Die fetalen Befunde beschränkten sich in erster Linie auf einen leichten Anstieg verzögerter Ossifikationen in der mittleren und hohen Dosisgruppe.

Die Befunde „unvollständige Verknöcherung des Scheitelbeins mit unverändertem Knorpel“ und „gewellte Rippen“ waren bei der mittleren und hohen Dosisgruppe statistisch signifikant erhöht, zwar ohne Dosis-Wirkungs-Beziehung,

aber konsistent außerhalb der historischen Kontrolldaten. In der unteren Dosisgruppe lag der erstgenannte Befund, der ebenfalls signifikant erhöht war, jedoch innerhalb des historischen Kontrollbereichs. Die Autoren sehen diese Verzögerung der Ossifikation als transiente Phänomene an, die in der postnatalen Phase vollständig reversibel sind. Daher betrachten sie diese Befunde als sekundär zur mütterlichen Toxizität und nicht relevant im Hinblick auf die Entwicklungstoxizität. Bei drei Skelettvariationen, nämlich supraokzipitale Löcher, unvollständige Verknöcherung des Schädels und nicht verknöchertes Brustbein (alle mit unverändertem darunterliegenden Knorpel, k. A. zum Segment), wurden statistisch signifikant höhere Inzidenzen festgestellt. Von ihnen übertraf nur die erhöhte Inzidenz für unvollständige Verknöcherung des Schädels in der Hochdosisgruppe leicht den historischen Kontrollbereich. Auch diese Ossifikationsverzögerungen werden als sekundär zur mütterlichen Toxizität und nicht relevant im Hinblick auf die Entwicklungstoxizität gewertet. Die Autoren legen daher den NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratten auf 750 mg/kg KG und Tag (529 mg Morpholin/kg KG und Tag) fest. Als maternale Toxizität traten statistisch signifikante hämatologische Veränderungen bei den Muttertieren ab 250 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (176 mg Morpholin/kg KG und Tag) auf (BASF SE 2009). Die Kommission hingegen sieht die Verzögerungen der Ossifikation, die ab 250 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag außerhalb der historischen Kontrolle liegen, als advers an und setzt den NOAEL für Entwicklungstoxizität und maternale Toxizität bei Ratten bei 75 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag fest. Dies entspricht 52,9 mg Morpholin/kg KG und Tag.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Gruppen von 25 trächtigen Weißen-Neuseeländer-Kaninchen (BASF SE 2020) wurde Morpholin-Hydrochlorid (Reinheit 99,4 %) mit der Schlundsonde in Wasser in Dosierungen von 0, 20, 70 oder 210 mg/kg KG und Tag (0; 14,1; 49,4; 148 mg Morpholin/kg KG und Tag) vom 6. bis zum 28. Gestationstag verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt Trinkwasser per Schlundsonde. Pro Gruppe wiesen 21 bis 24 Muttertiere Implantationsstellen auf. Am 29. Gestationstag wurden von allen Muttertieren zusätzlich zu den Vorgaben der OECD-Prüfrichtlinie 414 Blutproben aus den Ohrvenen entnommen. In der höchsten Dosisgruppe von 210 mg/kg KG und Tag wiesen die Muttertiere eine hypochrome, mikrozytäre Anämie in Form einer Abnahme der Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte sowie des mittleren korpuskulären Hämoglobin-Gehalts und des mittleren korpuskulären Volumens auf. Zudem war der mittlere Futterkonsum vom 6. bis zum 13. Gestationstag um bis zu 34 % und vom 6. bis zum 28. Gestationstag um 14 % im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant reduziert. Es zeigte sich eine statistisch signifikante verringerte Körpergewichtszunahme zwischen dem 6. und 11. Gestationstag und zwischen dem 6. und 28. Gestationstag (hier 59 % unterhalb der Kontrolle). Das Körpergewicht nahm am 6. Gestationstag im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant ab und war auch geringer als der Ausgangswert (-28,5 g; Kontrollgruppe: +62,8 g).

Morpholin-Hydrochlorid hatte bis zur höchsten Dosis keinen Einfluss auf die Gestations- und Wurfparameter (Konzeptionsrate, Anzahl an Gelbkörpern, Gesamtzahl an Implantationen, Zahl der Resorptionen, Zahl lebender Feten, Geschlechterverhältnis, Prä- und Postimplantationsverluste). Es zeigten sich auch keine Effekte auf das Körpergewicht der Feten. Morpholin-Hydrochlorid rief bei 210 mg/kg KG und Tag eine Weichteil-Fehlbildung (Atresie des Aortenbogens) bei zwei Feten aus zwei Würfen hervor. Zudem nahm die Inzidenz an drei skelettalen Variationen (verformte Sakralwirbel; überzählige 13. Rippe, Knorpel vorhanden; nicht ossifizierter Talus, Knorpel vorhanden) statistisch signifikant zu. Für die Befunde der Weichteilfehlbildung und die skelettalen Variationen in der hohen Dosisgruppe von 210 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (148 mg Morpholin/kg KG und Tag), die außerhalb der historischen Kontrolle lagen, ist eine behandlungsbedingte Entstehung anzunehmen. Gleichzeitig lag Maternaltoxizität in Form von hypochromer mikrozytärer Anämie vor. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität beträgt somit 70 mg/kg KG und Tag für Kaninchen (BASF SE 2020), was 49,4 mg Morpholin/kg KG und Tag entspricht.

Generationenstudie

In der im [Abschnitt „Fertilität“](#) beschriebenen erweiterten Ein-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 443 ergibt sich für die systemische Toxizität für die Elterntiere ein NOAEL von 200 mg/kg KG und Tag (141 mg Morpholin/kg KG und Tag; siehe [Tabelle 4](#)). Bei 600 mg/kg KG und Tag (423 mg Morpholin/kg KG und Tag) traten klinisch-pathologische Befunde auf, die auf eine marginale Anämie, einen veränderten Protein- und Lipidstoffwechsel sowie eine metabolische Azidose hinweisen. Es zeigten sich keine Zeichen für perinatale und postnatale Toxizität bei den F1-Tieren bis zur Pubertät. Die Zeitpunkte für Vaginalöffnung und Präputialtrennung lagen im Bereich der Kontrolle. Der

NOAEL für die perinatale Toxizität bei den F1-Nachkommen liegt bei 600 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis (BASF SE 2021), was 423 mg Morpholin/kg KG und Tag entspricht.

Tab. 5 Pränatale Entwicklungstoxizitätsstudien mit Morpholin-Hydrochlorid nach Schlundsondengabe

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|--|--|--|--------------|
| Ratte , CrI:WI[Han]- Wistar, 25 ♀ | GD 6–19 , 0, 75, 250, 750 mg Morpholin-Hydrochlorid /kg KG u. Tag (0; 52,9; 176; 529 mg Morpholin /kg KG u. Tag); Gavage, Reinheit 97%, gelöst in Wasser, Untersuchung GD 20, OECD TG 414 | 52,9 mg Morpholin/kg KG: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität: <u>Muttertiere</u>: abs. Lebergew. ↑ (+6,5%); 176 mg Morpholin/kg KG: <u>Muttertiere</u>: milde, regenerative Anämie: Zahl der Erythrozyten ↓ (–4% zur Kontrolle), Hämoglobin ↓ (–4% zur Kontrolle), Hämatokrit ↓ (–3% zur Kontrolle), Zahl der Retikulozyten ↑ (+29% zur Kontrolle), abs. Lebergew. ↑ (+9,7%), Feten: Ossifikationsverzögerungen ↑ u. mit Inzidenz für einige Lokalisationen außerhalb des historischen Kontrollbereichs; 529 mg Morpholin/kg KG: <u>Muttertiere</u>: milde, regenerative Anämie: Zahl der Erythrozyten (–4% zur Kontrolle), Hämoglobin (–4% zur Kontrolle) u. Hämatokrit ↓ (–4% zur Kontrolle), Zahl der Retikulozyten ↑ (+29% zur Kontrolle), abs. Lebergew. ↑ (+9,9%), Futtermittelaufnahme ↓ (–13% GD 6–10) u. KG-Zunahme ↓ (–41% GD 6–8), erhöhter Lebermetabolismus (Aktivität ALT u. Harnstoff, Bilirubin, Cholesterin ↑), Speichelfluss von GD 12–19 (8/25 Tiere) im Anschluss an die Substanzgabe für einige Minuten, Feten: Ossifikationsverzögerungen ↑ u. mit einigen Inzidenzen außerhalb der historischen Kontrolle, unvollständige Ossifikation (%-Inzidenz Scheitelbein: 13,5; 27,1; 34,9; 34,9; historische Kontrolle: 16,5 [9,0–27,6] u. %-Inzidenz wellige Rippen: 11,9; 12,4; 24,3; 24,5; historische Kontrolle: 7,5 [1,0–18,0]); kein Einfluss auf Wurfparameter (Zahl lebender Feten, Geschlechterverhältnis, Prä- u. Postimplantationsverluste), Fetengew., Fehlbildungen, externe bzw. Weichteilvariationen und kein Effekt auf Gesamtinzidenz der skelettalen Variationen | BASF SE 2009 |
| Kaninchen , Weiße Neuseeländer, 25 ♀ | GD 6–28 , 0, 20, 70, 210 mg Morpholin-Hydrochlorid /kg KG u. Tag (0; 14,1; 49,4; 148,2 mg Morpholin /kg KG u. Tag), Gavage, Reinheit 99,4%, gelöst in Wasser, Untersuchung GD 29, OECD TG 414 | 49,4 mg Morpholin/kg KG: NOAEL Entwicklungs- u. Maternaltoxizität; 148,2 mg Morpholin/kg KG: <u>Muttertiere</u>: hypochrome, mikrozytäre Anämie: Hämoglobin- u. Hämatokrit ↓, MCH u. MCV ↓, Futterkonsum ↓ (GD 6–13 um bis zu 34% u. GD 6–28 um 14%), KG-Zunahme ↓ (GD 6–11 u. GD 6–28 um 59%), KG ↓ am 6. GD (–28,5 g; Kontrolle: +62,8 g), Feten: Fehlbildung: Aortenbogenatresie 2/25 (seltener Befund), historische Kontrolle: 2/3415 Feten (0,058%) bzw. 2/381 Würfen (0,52%) [0,0–0,5%], skelettale Variationen: verformte Sakralwirbel (10,5% im Mittel der Feten/Wurf, historische Kontrolle: 4,9% [1,9–8,6]), zusätzliche 13. Rippe (78,8% im Mittel der Feten/Wurf, historische Kontrolle: 57,7% [47,0–70,9]), unvollständige Ossifikation des Talus (4,1% im Mittel der Feten/Wurf, historische Kontrolle: 1,3% [0,0–2,6]) | BASF SE 2020 |

ALT: Alanin-Aminotransferase; GD: Gestationstag; MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin; MCV: mittleres korpuskuläres Volumen

Bewertung

Der empfindlichste Endpunkt ist die lokale Wirkung von Morpholin auf den oberen Atemtrakt beim Menschen und beim Tier.

MAK-Wert. Es liegen keine geeigneten Daten beim Menschen vor, aus denen sich ein MAK-Wert ableiten ließe. In einer 2-Jahre-Studie an Sprague-Dawley-Ratten lag die NOAEC bei 10 ml/m³, bei 50 ml/m³ kam es in der Nasenschleimhaut zu Reizeffekten und bei acht der 120 Tiere (6 ♂, 2 ♀) zu fokalen Nekrosen, sodass diese Konzentration den Beginn der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung darstellt (Harbison et al. 1989). Die NAEC liegt daher wahrscheinlich deutlich oberhalb von 10 ml/m³. Eine Benchmark-Berechnung anhand der Inzidenzen fokaler Nekrosen der männlichen Tiere

(6/60) (siehe [Abschnitt „Tierexperimentelle Befunde“](#)) ergibt eine $BMDL_{05}$ (untere Vertrauensgrenze der Benchmarkkonzentration für 5% Inzidenzerhöhung) von $19,78 \text{ ml/m}^3$.

Ausgehend von $19,78 \text{ ml/m}^3$ erfolgt eine Extrapolation auf den Menschen (1:3) (Brüning et al. 2014), woraus sich eine Konzentration von $6,6 \text{ ml/m}^3$ und anhand des Preferred Value Approach ein MAK-Wert von $5 \text{ ml Morpholin/m}^3$ ergibt.

Aus der NOAEC von 25 ml/m^3 in der 13-Wochen-Studie an Ratten (Conaway et al. 1984) errechnet sich ein Luftgrenzwert von 4 ml/m^3 (Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:3), Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2)), was den abgeleiteten MAK-Wert stützt.

Spitzenbegrenzung. Wegen der lokalen Wirkung von Morpholin bleibt die Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie I bestehen. Da der MAK-Wert von 5 ml/m^3 sehr nahe an der extrapolierten NAEC von $6,6 \text{ ml/m}^3$ liegt, wird ein Überschreitungsfaktor von 1 zur Spitzenbegrenzung festgesetzt.

In Analogie zu anderen aliphatischen Aminen mit einem MAK-Wert von 5 ml/m^3 (z. B. Ethylamin, Methylamin) erhält Morpholin einen Momentanwert von 10 ml/m^3 .

Fruchtschädigende Wirkung. Bisher war Morpholin aufgrund fehlender Entwicklungstoxizitätsstudien der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet (Greim 1996).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 mit Schlundsondengabe an Wistar-Ratten (BASF SE 2009) trat ab $250 \text{ mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag}$ ($176 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$) bei den Muttertieren eine statistisch signifikante Veränderung hämatologischer Parameter und bei den Feten ein nicht dosisabhängiger Anstieg von Ossifikationsverzögerungen auf. Die Inzidenz der Befunde bei den Feten lag außerhalb der jeweiligen historischen Kontrollbereiche für die Befunde „unvollständige Verknöcherung des Scheitelbeins mit unverändertem Knorpel“ und „gewellte Rippen“. Diese Befunde sind bei $75 \text{ mg/kg KG und Tag}$ ($52,9 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$) leicht erhöht, liegen dort aber innerhalb des historischen Kontrollbereichs. Deswegen beträgt der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität bei der Ratte $75 \text{ mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag}$ ($52,9 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Weißen-Neuseeländer-Kaninchen mit Schlundsondengabe trat bei $210 \text{ mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag}$ ($148 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$) die Weichteilfehlbildung „Aortenbogenatresie“ bei zwei Feten aus zwei Würfen auf. Auch die Inzidenzen der skelettalen Variationen „verformte Sakralwirbel“, „überzählige 13. Rippe“ und „nicht ossifizierter Talus (Knorpel vorhanden)“ waren im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht. Gleichzeitig lag massive Maternaltoxizität in Form von hypochromer mikrozytärer Anämie, verringertem Futterkonsum und erniedrigter Körpergewichtszunahme (GD 6–11 u. GD 6–28 um 59%) vor. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität beträgt somit $70 \text{ mg/kg KG und Tag}$ ($49,4 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$) für Kaninchen (BASF SE 2020).

In einer erweiterten Ein-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 443 mit Schlundsondengabe an Wistar-Ratten (BASF SE 2021) zeigten sich bis zur Pubertät keine Zeichen für perinatale und postnatale Toxizität bei den F1-Tieren. Für die systemische Toxizität der Elterntiere beträgt der NOAEL $200 \text{ mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag}$ ($141 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$), da bei $600 \text{ mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag}$ klinisch-pathologische Befunde auftraten, die auf eine leichte Anämie, veränderten Protein- und Lipidstoffwechsel sowie metabolische Azidose hinweisen. Der NOAEL für perinatale Toxizität liegt bei $600 \text{ mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag}$ ($423 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$), der höchsten getesteten Dosis (BASF SE 2021).

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität und für perinatale Toxizität bei der Ratte von $52,9$ bzw. $423 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$ sowie des NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität beim Kaninchen von $49,4 \text{ mg Morpholin/kg KG und Tag}$ in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte bzw. Kaninchen und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4 bzw. 1:2,4), die 7-tägige Behandlung der Ratten pro Woche in der Ein-Generationenstudie im Vergleich zur 5-Tage-Arbeitswoche beim Menschen (7:5), die angenommene orale Resorp-

tion (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich Konzentrationen von $25,7 \text{ ml/m}^3$ ($92,6 \text{ mg/m}^3$) und 288 ml/m^3 (1036 mg/m^3) bzw. 40 ml/m^3 (144 mg/m^3), was einem 5- und 58-fachen bzw. 8-fachen Abstand zum MAK-Wert von $5 \text{ ml Morpholin/m}^3$ (18 mg/m^3) entspricht.

Für die Ratte bzw. das Kaninchen sind die 5- und 8-fachen Abstände der NOAEL für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert zwar nicht ausreichend groß, aber die wahren NAEL könnten höher liegen. Bezogen auf die entsprechenden LOAEL von 250 bzw. 210 mg Morpholin-Hydrochlorid/kg KG und Tag (toxikokinetisch umgerechnet: 86 bzw. 120 ml Morpholin/ m^3) bei Ratte und Kaninchen ergeben sich 17- bzw. 24-fache Abstände zum MAK-Wert von $5 \text{ ml Morpholin/m}^3$. Gleichzeitig liegt massive Maternaltoxizität in Form von 59%iger geringerer Körpergewichtszunahme (GD 6 bis 28) und hypochromer mikrozytärer Anämie bei Kaninchen und milde regenerative Anämie bei Ratten vor. Die Studien wurden mit dem nicht reizend wirkenden Hydrochlorid durchgeführt, um den Tieren eine maximale Menge des Morpholins per Schlundsonde verabreichen zu können. Die orale Hydrochlorid-Dosis korreliert aber nicht mit der realen Arbeitsplatzexposition gegenüber Morpholin-Dämpfen. Die entsprechenden Morpholinkonzentrationen würden in der Luft, zumindest im Bereich der LOAECs, zu deutlichen Reizeffekten führen. Dies bedeutet, dass eine so hohe Dosis inhalativ nicht getestet werden kann.

Für den NOAEL für perinatale Toxizität bei der Ratte ist der 58-fache Abstand ausreichend groß.

Zusammen betrachtet reichen die vorliegenden Daten aus, Morpholin bei einem MAK-Wert von 5 ml/m^3 der Schwangerschaftsgruppe C zuzuordnen.

Hautresorption. Daten zur transdermalen Resorption liegen nicht vor. Modellrechnungen für eine stark verdünnte und damit vermutlich nicht mehr ätzend wirkende 0,5%ige wässrige Morpholinlösung ergeben unter Standardbedingungen (eine Stunde Expositionszeit, 2000 cm^2 Haut) eine Aufnahme zwischen 2,5 mg (IH SkinPerm; Tibaldi et al. 2014) und 9,7 mg (Fiserova-Bergerova et al. 1990). Aus dem 2-Jahre-Inhalationsversuch an Ratten ergibt sich eine systemische NOAEC von 50 ml/m^3 (180 mg/m^3). Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz (1:2), der Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2), einer 100%igen inhalativen Resorption sowie eines Atemvolumens von 10 m^3 entspricht dies einer systemisch tolerablen Menge von 450 mg. Die berechnete transdermale Aufnahme aus einer verdünnten Lösung ist demgegenüber gering, so dass Morpholin weiterhin nicht mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Morpholin liegen keine belastbaren klinischen Befunde beim Menschen und keine positiven experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung von Morpholin sind ebenfalls nicht beschrieben. Morpholin wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- BASF SE (2009) Morpholine hydrochloride – prenatal developmental toxicity study in Wistar rats oral administration (gavage) OECD 414. Project No 30R0448/07052, 2009, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- BASF SE (2020) Morpholine hydrochloride – prenatal developmental toxicity study in New Zealand White rabbits oral administration (gavage) OECD 414. Project No 40R0448/07R065, 2020, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht

- BASF SE (2021) Morpholine hydrochloride – extended one-generation reproduction toxicity study in Wistar rats oral administration (gavage) OECD 443. Project No 90R0448/07R069, 2021, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- 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(10): 1855–1879. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z>
- CIR (Cosmetic Ingredient Review) (1989) Final report on the safety assessment of morpholine. *J Am Coll Toxicol* 8(4): 82. <https://doi.org/10.3109/10915818909010528>
- Conaway CC, Coate WB, Voelker RW (1984) Subchronic inhalation toxicity of morpholine in rats. *Fundam Appl Toxicol* 4(3 Pt 1): 465–472. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(84\)90204-5](https://doi.org/10.1016/0272-0590(84)90204-5)
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2021) MAK- und BAT-Werte-Liste 2021. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 57. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2021_deu
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Morpholine (CAS Number 110-91-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 02 Mar 2011, last modification 23 May 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13364>, abgerufen am 19 Okt 2020
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Greim H, Hrsg (1996) Morpholin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 23. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11091d0023>
- Greim H, Hrsg (2000) Morpholin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 30. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11091d0030>
- Harbison RD, Marino DJ, Conaway CC, Rubin LF, Gandy J (1989) Chronic morpholine exposure of rats. *Fundam Appl Toxicol* 12(3): 491–507. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90023-7](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90023-7)
- Henschler D, Hrsg (1974) Morpholin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 3. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11091d0003>
- NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) (2017) Skin notation (SK) profile: morpholine [CAS No. 110-91-8]. Cincinnati, OH: NIOSH. <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket153c/pdfs/eid-tr-sk-morpholine-03242015.pdf>, abgerufen am 17 Dez 2020
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2020) Benchmark Dose Software (BMDS). Version 3.2. <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-software-bmds-version-312-download>, abgerufen am 07 Okt 2020
- Wang X, Suskind RR (1988) Comparative studies of the sensitization potential of morpholine, 2-mercaptobenzothiazole and 2 of their derivatives in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 19(1): 11–15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb02861.x>
- Wang X, Tabor MW (1988) Studies of the reactivity of morpholine, 2-mercaptobenzothiazole and 2 of their derivatives with selected amino acids. *Contact Dermatitis* 19(1): 16–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb02862.x>