

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropan-1,3-diamin

MAK-Begründung

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: N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropan-1,3-diamin; Herzmuskelzelldegeneration; Skelettmuskelinfiltration; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropan-1,3-diamin. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Jul;2(3):1192-1225]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb237282d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb237282d0063>

Manuskript abgeschlossen: 22 Mrz 2017

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jul 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropane-1,3-diamine

[N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropan-1,3-diamin]

1 MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb237282d0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine [2372-82-9] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Available unpublished study reports and publications are described in detail. Critical effects are degeneration of heart muscle cells and lymphohistiocytic infiltrations in the skeletal muscles of male rats. No NOAEL could be derived for these effects. The LOAEL is 4 mg/kg body weight. A NAEL of 1.3 mg/kg body weight was extrapolated and a MAK value of 0.05 mg/m³ for the inhalable fraction could be derived. The derivation of the MAK value is conservative because the determined oral absorption is very low and for the inhalative absorption a default value of 100 % is assumed due to a lack of experimental data. N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine is basic and therefore corrosive to rabbit skin, hence an irritation potential for the respiratory tract has to be assumed. No inhalation studies are available. Compared to several primary, secondary and tertiary amines which have MAK values between 1 and 13 mg/m³, the basicity of N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine is almost the same or less. Therefore, a MAK value of 0.05 mg/m³ should protect against local irritating effects. As the critical effect is systemic, the substance has been classified in Peak Limitation Category II. An excursion factor of 8 is set as the half-life in blood is at least 28.5 hours. The NOAELs for developmental toxicity in rats and rabbits are 22.5 and 9 mg/kg body weight and day, respectively, which can be scaled to concentrations of 1 and 0.66 mg/m³ at the workplace. Thus, there is no reason to fear damage to the embryo or foetus when the MAK value is observed and the substance is classified in Pregnancy Risk Group C. N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine is not genotoxic or carcinogenic. The potential of contact sensitization in humans cannot be definitely assessed because of the corrosive character. The substance is not a contact sensitizer in guinea pigs. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity

Keywords

N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropan-1,3-diamin; N,N-Bis(3-aminopropyl)-dodecylamin; Bis(aminopropyl)-laurylamin; Dodecyldipropylenetriamin; Laurylamindipropylenediamin; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

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

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

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

N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropan-1,3-diamin

MAK-Wert (2016) 0,05 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2016) Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8

Hautresorption –
Sensibilisierende Wirkung –
Krebserzeugende Wirkung –
Fruchtschädigende Wirkung (2016) Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

Synonyma N,N-Bis(3-aminopropyl)dodecylamin
 Bis(aminopropyl)laurylamin
 Dodecyldipropylentriamin
 Laurylamindipropylendiamin

Chemische Bezeichnung N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropan-1,3-diamin

CAS-Nr. 2372-82-9

Formel $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-\text{N}((\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2)_2$
 $\text{C}_{18}\text{H}_{41}\text{N}_3$

Molmasse 299,54 g/mol

Schmelzpunkt $7,6 \pm 0,1$ °C bei 964 hPa; 10,9 °C
 (k. w. A.; ECHA 2015 a)

Siedepunkt 366 °C bei 1017 hPa (ECHA 2015 a)

relative Dichte (20 °C/4 °C) $0,868 \pm 0,01$ (ECHA 2015 a)

Dampfdruck bei 25 °C $1,4 \times 10^{-6}$ hPa (ECHA 2015 a)

log K_{OW} 0,34 bei 20 °C (ber.); –0,66 bei pH-Wert 7
 (ber.) (k. w. A.; ECHA 2015 a)

Löslichkeit	>190 g/l Wasser bei 20 °C (ECHA 2015 a)
pKa-Wert	ca. 9 für die primären Aminogruppen, ca. 6,9 für die tertiäre Aminogruppe (ECHA 2015 a)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 12,449 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,08 ml/m³ (ppm)
pH-Wert	11–12 bei 10 g/l (IFA 2015) 10,6 bei 10 g/l (Schülke und Mayr 2008)
Stabilität	hydrolytisch stabil bei pH-Wert 4, 7 und 9, Halbwertszeit in der Umwelt $\geq$ 1 Jahr (ECHA 2015 a)
Herstellung	k. A.
Reinheit	85,3 (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 a, b, c, d, e, f); 89,4 % (Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011)
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Desinfektionsmittel und Biozid (nicht für direkte Applikation auf Mensch oder Tier, Einsatz als Algenvernichtungsmittel, in Tierhygiene, im Lebensmittel- und Futterbereich), Konservierungsmittel für Flüssigkeiten in Kühl- und Verfahrenssystemen, Schleimbekämpfungsmittel (Akzo Nobel 2013)

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin wirkt ätzend an der Kaninchenhaut.

Bei Ratten besitzt die Substanz nach einmaliger oraler Gabe eine mittlere Toxizität.

Die wenigen klinischen Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin sind aufgrund der ausgeprägten reizenden Wirkung des Stoffes nicht eindeutig zu bewerten. Bei Meerschweinchen wirkt die Substanz nicht hautsensibilisierend.

Bei Ratten treten nach 13-wöchiger Gabe mit dem Futter ab 20 mg/kg KG und Tag Effekte auf die Nieren auf, wie tubuläre Nephropathien mit Degenerationen und Nekrosen des tubulären Epithels, tubuläre Dilatationen mit abgeflachtem Epithel und tubulärer Basophilie sowie Vergrößerung und schaumige Makrophagen der mesenterischen Lymphknoten. Die 52-wöchige Exposition mit dem Futter hat bei den männlichen Tieren dieser Spezies ab 8 mg/kg KG und Tag zusätzlich erhöhte Inzidenzen von lympho-histiozytärer Myokarditis, lympho-histiozytären Infiltrati-

onen im Skelettmuskel und bei den weiblichen Tieren von alveolärer Histiozytose in der Lunge zur Folge. Nach 104-wöchiger Gabe mit dem Futter werden bereits ab 4 mg/kg KG und Tag dosisabhängige Zunahmen der Inzidenz und des Schweregrades von Degenerationen der Herzmuskelzellen sowie von lympho-histiozytären Infiltrationen im Skelettmuskel bei männlichen Ratten beobachtet. Bei weiblichen Hunden kommt es ab 20 mg/kg KG und Tag nach 13-wöchiger Verabreichung mit dem Futter zu erhöhten Enzymaktivitäten der Aspartat und Alaninaminotransferase im Plasma.

N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin führt nach Schlundsondenapplikation bei Ratten in Dosierungen von 60 mg/kg KG und Tag zu früher Embryomortalität und bei Kaninchen ab 20 mg/kg KG und Tag zu erhöhten Inzidenzen von frühen und späten Resorptionen. In keiner der beiden Spezies wirkt die Substanz teratogen. Entwicklungstoxische Effekte treten nur bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf.

N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin hat sich *in vitro* als nicht genotoxisch und bei Ratten als nicht kanzerogen erwiesen.

Inhalationsstudien am Tier und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Aufgrund der drei Aminogruppen besitzt N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin eine hohe Basizität und wirkt daher ätzend (10 g/l Wasser: pH-Wert: ca. 10,6; Schülke und Mayr 2008).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

In einer Toxikokinetikstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 417 wurde männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten 3 oder 30 mg ¹⁴C-radioaktiv markiertes N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG einmalig mit der Schlundsonde verabreicht. Nach der Gabe von 3 mg/kg KG lagen die Plasmakonzentrationen zu allen Messzeitpunkten unter dem Limit der verlässlichen Quantifizierung (Radioaktivität kleiner als das Zweifache der Hintergrundradioaktivität von 13 bis 21 dpm, k. A. welcher Substanzkonzentration dies entspricht); nach vier Stunden trat die höchste Plasmakonzentration auf. Die Plasmakonzentrationen betrugen auch nach der Gabe von 30 mg/kg KG nur das Zweifache des Limits der verlässlichen Quantifizierung. Zwölf Stunden nach der Gabe von 30 mg/kg KG wurden die höchsten Konzentrationen von 0,12 µg/ml festgestellt. Die terminale Halbwertszeit im Plasma betrug für die männlichen Tiere 28,5 Stunden und für die weiblichen Tiere 46,3 Stunden. Aus der grafischen Auftragung der Plasmakonzentration gegen die Zeit lässt sich keine zweiphasige Abnahme der Plasmakonzentration erkennen, al-

lerdings kann eine zweiphasige Abnahme auch nicht ausgeschlossen werden, da die Zeit des Konzentrationsmaximums nicht genau bestimmt wurde. Die AUC („Area Under the Curve“, Fläche unter der Plasmakurve) lag bis zur letzten Probenahme bei 4,6 µg/ml und Stunde für die männlichen bzw. 5,1 µg/ml und Stunde für die weiblichen Tiere; die bis zur Unendlichkeit extrapolierte AUC betrug 6,1 µg/ml und Stunde für die männlichen und 8,9 µg/ml und Stunde für die weiblichen Tiere. Bei der Ganzkörperradiographie der Tiere nach Gabe von 3 mg/kg KG trat die höchste Radioaktivität im Gastrointestinaltrakt und dessen Inhalt auf. In den anderen Geweben wurde nur eine geringe Radioaktivität nachgewiesen. Der Großteil der gegebenen Dosis wurde innerhalb von fünf Tagen mit den Faeces ausgeschieden (90 bis 97 %). Etwa 0,2 % der Dosis wurde im Urin gefunden und in der Atemluft weniger als 0,4 %. Bei der Nekropsie waren etwa 1 bis 3 % der Dosis im Körper verblieben und 0,4 bis 1,3 % wurden im Gastrointestinaltrakt wiedergefunden. Von der in den Faeces vorhandenen Radioaktivität konnten 66 bis 72 % nicht mit Methanol bzw. Methanol/Wasser extrahiert werden, jedoch gelang eine Extraktion mit 1 M HCl und 2 M NaOH von 17 bis 25 %. Es gelang nicht, die Extrakte nach einer Neutralisation zu identifizieren (s. Abschnitt 3.2).

Nach Angaben der Autoren erklärt der hohe Anteil an gebundener Radioaktivität die niedrige Resorption. Unterschiede bei der Exkretion zwischen den Geschlechtern oder den beiden Dosierungen wurden nicht festgestellt. Aus der im Urin, in der ausgeatmeten Luft und im Restkörper gefundenen Radioaktivität von zusammen gerechnet 1,26 bis 3,59 % wurde eine durchschnittliche orale Aufnahme von etwa 2,5 % abgeschätzt (Lonza Ltd 1996; ECHA 2015 a). Eine intravenöse Gabe zur Berechnung der Bioverfügbarkeit wurde nicht vorgenommen. Der in den Faeces nachgewiesene metabolisierte Anteil der Substanz kann für die Bioverfügbarkeit nicht berücksichtigt werden, da nur durch ein Gallenexkretionsexperiment geklärt werden könnte, ob die Substanz vorher aufgenommen wurde. Daten zu diesem Experiment liegen jedoch nicht vor.

In einer In-vitro-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 428 an dermatomierter menschlicher Haut wurde ¹⁴C-markiertes N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin (Lauryl-1-¹⁴C) in einer 1 %igen wässrigen Formulierung (w/v) eingesetzt. Dazu wurde 6,4 µl (10 µl pro cm²) der Formulierung auf elf präparierte Hautstücke von sechs verschiedenen Probanden aufgebracht. Die Rezeptorflüssigkeit wurde in einstündigen Intervallen sechs Stunden lang gesammelt; danach wurde das Sammeln über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden in zweistündigen Intervallen vorgenommen. Innerhalb von 24 Stunden wurden 0,005 % der Dosis kumulativ in der Rezeptorflüssigkeit und 0,9 % in der Haut gefunden. Damit wurde etwa 1 % der Dosis dermal resorbiert. Im Stratum corneum befanden sich 22,8 % der Substanz. Die Wiederfindungsrate betrug 102,14 % der Dosis (Lonza Ltd 2003; ECHA 2015 a). Aus der kumulativen Resorption von 1 % in 24 Stunden berechnet sich eine Resorption von 0,0417 µg/cm² und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche würde dies einer Aufnahmemenge von 83 µg entsprechen.

3.2 Metabolismus

In der unter Abschnitt 3.1 beschriebenen Studie an Ratten wurde in den Faeces die unveränderte Substanz (7 bis 13 % der Dosis) als Hauptkomponente identifiziert, wobei diese 39 bis 51 % der Probenradioaktivität enthielt. In den Faeces wurden sechs Metaboliten gefunden, die jeweils 1 bis 3 % der Dosis ausmachten; einer davon ist 1-Dodecylamin. Ein großer Prozentsatz von 66 bis 72 % verblieb zunächst nicht extrahiert (zweimalige Extraktion mit Methanol und eine mit Methanol/Wasser). Es konnte ein weiterer Anteil von 17 bis 22 % aus den Faeces mit 1 M HCl und 2 M NaOH extrahiert werden, Analyseversuche waren jedoch erfolglos (Lonza Ltd 1996; ECHA 2015 a).

Der Metabolit 1-Dodecylamin wird durch zweimalige N-Dealkylierung von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin gebildet.

4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur Daten zur allergenen Wirkung vor.

Bei einer 24-jährigen Beschäftigten trat nach sechsmonatiger Tätigkeit, während der sie in einer Klinik Operationsräume mit einem u. a. N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin enthaltenden Oberflächendesinfektionsmittel reinigte, ein Handekzem auf. Die Hautveränderungen heilten in krankheitsbedingt arbeitsfreien Intervallen sowie bei Kortikoid-Behandlung ab, rezidierten jedoch bei Wiederaufnahme der Tätigkeit und dehnten sich auf das Gesicht aus. Im Epikutantest zeigten sich positive Reaktionen auf das Desinfektionsmittel (0,4 %ig in Wasser); N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin (0,1 %ig in Wasser); 0,3 % Glutaraldehyd; 1 % Phenoxyethanol; 25 % Perubalsam sowie 10 % Sandelholzöl. Das in 0,04 %iger Konzentration getestete Desinfektionsmittel und eine 0,01 %ige Zubereitung von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin führten zu keiner Reaktion, und zwei Kontrollpersonen reagierten nicht auf den in beiden Konzentrationen getesteten Wirkstoff (Schliemann et al. 2010).

Zwei Krankenschwestern mit mehr als 20-jähriger beruflicher Tätigkeit entwickelten kurz nach Einführung eines neuen Instrumenten-Desinfektionsmittels ekzematöse Veränderungen an Händen und Armen. Beide reagierten im Epikutantest auf eine 10 %ige wässrige Verdünnung des Desinfektionsmittels und auf eine 1 %ige wässrige Zubereitung von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin. Eine der beiden Beschäftigten reagierte auch auf 0,1 % Didecyldimethylammoniumchlorid (in Wasser). Angaben zu Kontrolltestungen fehlen (Dibo und Brasch 2001).

Eine 24-jährige Klinik-Beschäftigte stellte sich nach zweijähriger Tätigkeit mit einem seit zwei Monaten bestehenden Ekzem auf Handrücken und Handgelenk sowie mit einer periokulären Dermatitis vor. Sie reagierte im Epikutantest nach 48 und 72 Stunden zweifach positiv auf 2 %ige als auch auf 0,1 %ige wässrige Verdünnungen der getesteten Desinfektionsmittel, zweifach und einfach positiv auf 2 % bzw. 1 % N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin (30 %ig; Inhaltsstoff eines der Produkte) sowie dreifach und zweifach positiv auf 0,1 % bzw. 0,01 % Didecyldimethylammoniumchlorid (Inhaltsstoff des zweiten Produktes) jeweils in Wasser.

Trotz Wechsel des Arbeitsbereiches trat sieben Monate später erneut eine ähnliche Symptomatik auf, nachdem das zweite Desinfektionsmittel in dem Raum, in dem sie tätig war, verwendet wurde. In Folge der erneuten Erkrankung wurden nicht die Inhaltsstoffe des aktuell ursächlichen Produktes, sondern der Inhaltsstoff des ersten Produktes erneut getestet und zwar in 0,1 %iger und 0,01 %iger wässriger Verdünnung. Hierbei zeigten sich nach 48 Stunden einfach bzw. fraglich positive Reaktionen und nach 72 Stunden jeweils eine einfach positive Reaktion auf diese Verdünnungen. Bei 20 Kontrollpersonen fand sich keine Reaktion auf die in jeweils 0,01 %iger wässriger Verdünnung getesteten Inhaltsstoffe (Dejobert et al. 1997).

Bei einer weiteren Beschäftigten bildeten sich nach Exposition gegen ein Desinfektionsmittel, das außer N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin auch N,N-Didecyl-N-methyl-poly(oxyethyl)ammoniumpropionat enthält, ekzematöse Hautveränderungen am rechten Unterarm. In diesem Fall zeigten sich jedoch nur auf den zweiten Inhaltsstoff, nicht aber auf N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin positive Epikutantest-Reaktionen nach 48 und 96 Stunden. Beide Substanzen wurden als 5 %ige Zubereitungen in Vaseline getestet, auf die zehn Kontrollpersonen keine Reaktionen zeigten (De Quintana Sancho et al. 2014).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 401 an fünf männlichen und fünf weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Dosis wurde eine 30 %ige wässrige Lösung in Dosierungen von 75 bis 600 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG eingesetzt. Es ergab sich ein oraler LD₅₀-Wert von 261 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG. Alle Tiere wiesen ein bis vier Stunden nach der Behandlung gedrungene Haltung, Piloarrektion, Lethargie, erniedrigte Atemrate und Ptosis auf. Ab 300 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG traten bei den überlebenden Tieren vermehrt Speichelfluss, Ataxie und Blässe der Extremitäten auf. Dabei waren auch vereinzelt Diurese, rot-braune Verfärbungen um die Augen und Koma zu beobachten. Bei der Nekropsie wurden bei den gestorbenen Tieren rot verfärbte Lunge, dunkel verfärbte Leber und Niere sowie Hämorrhagien der Magenschleimhaut und Stauungen des Dünn- und Dickdarms gefunden (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1988; ECHA 2015 a).

An fünf männlichen und fünf weiblichen Sprague-Dawley-Ratten pro Dosisgruppe wurde eine Studie nach der OECD-Prüfrichtlinie 420 mit unverdünntem N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin (Reinheit: 85,3 %) durchgeführt. Bei 50 mg/kg KG lag die Mortalität bei 20 % und bei 5 mg/kg KG überlebten alle Tie-

re. Höhere Dosierungen wurden nicht getestet. Beobachtete Symptome umfassten Dyspnoe, Hypoaktivität, weiche Faeces, geschwollenes Abdomen und Piloarrektion. Die makroskopische Untersuchung der Organe aller behandelten Tiere erbrachte keine auffälligen Befunde (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 a; ECHA 2015 a).

Eine weitere Untersuchung unter den gleichen Bedingungen, jedoch in anderen Dosierungen, ergab einen oralen LD₅₀-Wert zwischen 25 und 200 mg/kg KG. Beobachtete Symptome waren Dyspnoe, vermehrter Speichelfluss, Piloarrektion, Hypoaktivität und Sedierung. Bei der Nekropsie der behandelten Tiere ergaben sich ebenfalls keine auffälligen Organbefunde (ECHA 2015 a).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In Tabelle 1 werden die Studien zur wiederholten oralen Gabe von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin dargestellt.

In einer 13-wöchigen Fütterungsstudie an Sprague-Dawley-Ratten traten ab 20 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren bzw. ab 22 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren folgende Effekte auf: auf die Niere in Form von tubulären Nephropathien mit Degenerationen und Nekrosen des tubulären Epithels, tubuläre Dilatationen mit abgeflachtem Epithel und tubulärer Basophilie sowie Wirkungen auf die mesenterischen Lymphknoten wie Vergrößerung und schaumige Makrophagen. Veränderungen an Herz und Lunge, wie sie nach längerer Exposition beobachtet wurden (s. nachfolgend beschriebene Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 453), wurden bei der Untersuchung in der höchsten Dosisgruppe nicht gefunden. Die Skelettmuskulatur, die nach längerer Exposition ebenfalls Effekte aufwies, wurde in dieser Studie nicht untersucht (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 b; ECHA 2015 a). Der NOAEL für Wirkungen an Niere und Lymphknoten lag bei 7 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag für männliche Tiere bzw. 8 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag für weibliche Tiere. Die Reversibilität der Effekte wurde in der Studie nicht untersucht.

Tab. 1 Studien zur Wirkung von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, Crl CD(SD) IGS BR, 10 ♂ u. 10 ♀	13 Wochen, 0, 100, 300, 900 mg/kg Futter; ♂: 0, 7, 20, 57 mg/kg KG u. Tag, ♀: 0, 8, 22, 65 mg/kg KG u. Tag, jeweils bezogen auf N-(3-Amino- propyl)-N-dodecylpro- pan-1,3-diamin, Reinheit: 85,3 %, OECD-Prüfrichtlinie 408	histologische Befunde im Detail s. Tabelle 2; 7 (♂)/8 (♀) mg/kg KG: NOAEL Effekte an Niere u. mesenterischen Lymphknoten; ab 20 (♂)/22 (♀) mg/kg KG: Serum: AST ↑ (♂: 2,4-fach, ♀: 1,8-fach), abs. u. rel. Nierengew. ↑, Niere: tubuläre Nephropathie mit Degenerationen/Nekrosen des tubulären Epithels, tubuläre Dilatation mit abgeflachtem Epithel u. tubulärer Basophilie, mesenterische Lymphknoten: Vergrößerung u. schaumige Makrophagen, ♂: KG-Zunahme ↓ (–10 %), ♀: Blässe der Extremitäten; 57 (♂)/65 (♀) mg/kg KG: Piloarrektion, runder Rücken, motorische Aktivität ↓, Futteraufnahme ↓, Serum: Stickstoff:Harnstoff ↑, KG-Zunahme ↓ (♂: –46 %, ♀: –51 %), Blässe des Augenfundus (oft in Verbindung mit retinaler Hypovaskularisation), Blässe der Niere, ♂: Blässe der Extremitäten, 3/10 abgemagerte Erscheinung, ♀: 2/10 Chromodacryorrhoe, 2/10 abgemagerte Erscheinung; Skelettmuskel nicht mikroskopisch untersucht	Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 b; ECHA 2015 a

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CrI:CD(SD), 10 ♂ u. 10 ♀, höchste Dosisgruppe: 20 ♂ u. 20 ♀	52 Wochen, Futter, 0, 4, 8, 20 mg N-(3-Aminopropyl)- 1)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/ kg KG u. Tag, Reinheit: 89,4 %, OECD-Prüfrichtlinie 453	histologische Befunde im Detail s. Tabelle 3; 4 mg/kg KG: ♂: <u>NOAEL</u> Effekte auf Skelettmuskel, Herz, Niere; ♀: <u>NOAEL</u> Effekte auf Lunge, Niere; ab 4 mg/kg KG: mesenterische Lymphknoten: vergrößerte Makrophagen mit zytoplasmatischen Vakuolen (ohne Dosisabhängigkeit, wurde interpretiert als Antwort auf die orale Aufnahme einer lipophilen u. ätzenden Substanz u. als nicht advers angesehen); ab 8 mg/kg KG: ♂: Herz: lympho-histiozytäre Myokarditis, Skelettmuskel: lympho-histiozytäre Infiltrationen, Niere: basophile tubuläre Zellen ↑; ♀: Lunge: alveoläre Histiozytose, Niere: lympho-histiozytäre Infiltrationen; 20 mg/kg KG: KG ↓ (♂: bis zu -34 %, ♀: bis zu -22 %, KG-Zunahme ↓ (Versuchsende: ♂: -35 %, ♀: -19 %), Futteraufnahme ↑, Hämatologie: 52. Testwoche: Anzahl der Leukozyten ↑, Retikulozyten ↓, Thrombozyten ↑, neutrophile Granulozyten ↑, Lymphozyten ↑, Monozyten ↑, MCV ↓, MCH ↓, MCHC ↓; Plasma: Harnstoff ↑, AST ↑, LDH ↑, ♂: Mortalität 40 % (8/20), abs. Lebergew. ↓, Lunge: verfärbt od. gerötet, Knochenmark: Verhältnis Myeloid/Erythroid, Plasma: Albumin ↓, Cholesterin ↓, Glucose ↓, Gesamtprotein ↓, ♂: Prostata: eitrige Entzündungen; Lunge: alveoläre Histiozytose, Skelettmuskel: lympho-histiozytäre Infiltrationen; ♀: abs. Nierengew. ↑, Plasma: Chlorid ↓, Niere: basophile tubuläre Zellen, Herz: lympho-histiozytäre Myokarditis, Degeneration von Muskelzellen, Skelettmuskel: lympho-histiozytäre Infiltrationen	Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CrI:CD(SD), 50 ♂ u. 50 ♀	bis zu 104 Wochen, Futter, 0, 4, 8 mg/kg KG u. Tag 104 Wochen lang, 20 mg/kg KG u. Tag: aufgrund erhöhter Mortalität in 51. Testwoche auf 15 mg/kg KG u. Tag erniedrigt, in 56. (♂) bzw. 59. (♀) Testwoche auf 12 mg/kg KG u. Tag, jeweils bezogen auf N-(3-Amino- propyl)-N-dodecylpro- pan-1,3-diamin, in 61. (♂) bzw. 81. (♀) Testwoche Behandlung abgebrochen, Studienende in 65. (♂) bzw. 86. (♀) Testwoche, Reinheit: 89,4 %, OECD-Prüfrichtlinie 453	histologische Befunde im Detail s. Tabelle 3; kein NOAEL systemische Toxizität; ab 4 mg/kg KG: mesenterische Lymphknoten: Makrophagen mit homogenem/vakuolisiertem Zytoplasma ↑ (verursacht durch Akkumulation der Testsubstanz in Makrophagen); ♂: Herz: Degeneration von Muskelzellen, <u>Skelettmuskel</u> : lym- pho-histiozytäre Infiltrationen; ab 8 mg/kg KG: Mortalität ↑, KG-Zunahme ↓ (bis zur 103. Testwoche: ♂: -41 %, ♀: -18 %), Herz: Granulationsgewebe/Fibrose, <u>Niere</u> : chronische Nephropathie; ♂: Plasma: Glucose ↓, Gesamtprotein, Albumin, Globulin, AST ↑, <u>Skelettmuskel</u> : Degeneration von Muskelzellen; 20/15/12 mg/kg KG; KG ↓; rel. Herz- u. Nierengew. ↑ (auf erniedrigtes KG zurückzuführen), Hämatologie: Hämoglobin ↓, Hämatokrit ↓, MCV ↓, Leukozyten ↑, Retikulozyten ↑, Throm- bozyten ↑, <u>Urin</u> : pH-Wert leicht ↓, Herz: lympho-histiozytäre Myokarditis, <u>Larynx</u> : lympho-histiozytäre Myositis; ♂: Plasma: Kreatinin ↑, Harnstoff ↑, LDH ↑; <u>Urin</u> : Hämoglobin leicht ↑, <u>Herz</u> : Knorpelmetaplasie; ♀: Plasma: Glucose ↓, Gesamtprotein, Albumin, Globulin, AST ↑, <u>Herz</u> : Degeneration von Muskelzellen, große Thromben im Atrium, <u>Skelettmuskel</u> : lympho-histiozytäre Infiltrationen;	Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl/Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hund, Beagle, 4 ♂ u. 4 ♀	90 Tage, 0, 200, 500, 1500 mg/kg Futter, 0; 8;0; 20;0; 55,1/52,6 mg/kg KG u. Tag, jeweils bezogen auf N'-(3-Amino- propyl)-N-dodecylpro- pan-1,3-diamin, 30 %ige wässrige Lösung, OECD-Prüfrichtlinie 409	8 mg/kg KG: ♀: NOAEL AST u. ALT; 20 mg/kg KG: ♂: NOAEL AST u. ALT, ab 20 mg/kg KG: ♀: Plasma: AST ↑ (2,5-fach, 55,1/52,6 mg/kg KG; 2,7-fach, nach 6 Wochen nicht ↑) u. ALT ↑ (2,1-fach, 55,1/52,6 mg/kg KG; 3,0- fach, nach 6 Wochen nicht ↑); 55,1/52,6 mg/kg KG: KG ↓ (♂: bis zu -18 %, ♀: bis zu -12 %, beides statistisch nicht signifikant), Futteraufnahme ↓ (♂: bis zu -28 %, ♀: bis zu -33 %), ♂: Plasma: AST ↑ (3,7-fach) u. ALT ↑ (2,6-fach, nach 6 Wochen nicht ↑); ♀: Plasma: Kalium ↑ (+19 %), rel. Gallenblasengew. ↑ (+72 %)	Lonza AG 2004; ECHA 2015 a

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; FOB: Functional Observation Battery; LDH: Laktatdehydrogenase; MCV: mittleres korpuskuläres Volumen; MCH: mittleres korpuskuläres Hämoglobin; MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Tab.2 Histologische Befunde der 13-wöchigen Fütterungsstudie an Ratten (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 b; ECHA 2015 a): Inzidenzen (Prozentsatz) am Versuchsende

Organ Befunde	Kontrolle	7 (♂)/8 (♀) mg/kg KG u. Tag	20 (♂)/22 (♀) mg/kg KG u. Tag	57 (♂)/65 (♀) mg/kg KG u. Tag
Niere				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10
Degeneration/Nekrosen des tubulären Epithels	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 9 (90 %) ♀: 4 (40 %)	♂: 10 (100 %) ♀: 9 (90 %)
tubuläre Dilatationen mit abgeflachtem Epithel	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 6 (60 %) ♀: 4 (40 %)	♂: 10 (100 %) ♀: 8 (80 %)
tubuläre Basophilie	♂: 2 (20 %) ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 10 (100 %) ♀: 6 (60 %)	♂: 10 (100 %) ♀: 3 (30 %)
mesenterische Lymphknoten				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 9 ♀: 10
schaumige Makrophagen	♂: 0 ♀: 0	♂: 3 (30 %) ♀: 1 (10 %)	♂: 10 (100 %) ♀: 10 (100 %)	♂: 9 (100 %) ♀: 10 (100 %)

Herz u. Lunge in höchster Dosisgruppe u. Kontrollgruppe untersucht: mikroskopische Untersuchung ohne auffällige Befunde, Skelettmuskel nicht mikroskopisch untersucht, keine statistische Analyse für histopathologische Befunde

Tab.3 Histologische Befunde der 52- und der 104-wöchigen Fütterungsstudie an Ratten (Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a): Inzidenzen (Prozentsatz) [durchschnittlicher Schweregrad] am jeweiligen Versuchsende

Organ Befunde	Kontrolle	4 mg/kg KG u. Tag	8 mg/kg KG u. Tag	20/15/12 mg/kg KG u. Tag
Herz				
52 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 11 ♀: 20
lympho-histiozytäre Myokarditis	♂: 0 ♀: 0	♂: 1 (10 %) [0,13] ♀: 0	♂: 5 (50 %)* [0,50] ♀: 0	♂: 11 (100 %) ^{***} [2,68] ♀: 16 (80 %) ^{***} [1,16]
Degeneration von Muskelzellen	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 0	♂: 2 (20 %) [0,05] ♀: 0	♂: 11 (100 %) ^{***} [2,55] ♀: 7 (35 %) [0,50]
Granulationsgewebe/Fibrose	♂: 2 (20 %) [0,15] ♀: 0	♂: 1 (10 %) [0,23] ♀: 0	♂: 1 (10 %) [0,15] ♀: 1 (10 %) [0,03]	♂: 7 (64 %)* [1,36] ♀: 2 (10 %) [0,10]
104 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 22 ♀: 29	♂: 26 ♀: 15	♂: 24 ♀: 30	♂: 10 ♀: 12
lympho-histiozytäre Myokarditis	♂: 2 (9 %) [0,06] ♀: 2 (7 %) [0,06]	♂: 5 (19 %) [0,16] ♀: 2 (13 %) [0,03]	♂: 1 (4 %) [0,10] ♀: 0	♂: 10 (100 %) ^{***} [2,55] ♀: 10 (83 %) ^{***} [1,83]
Degeneration von Muskelzellen	♂: 0 ♀: 0	♂: 16 (62 %) ^{***} [0,44] ♀: 6 (40 %) ^{***} [0,28]	♂: 14 (58 %) ^{***} [0,84] ♀: 1 (3 %) [0,05]	♂: 10 (100 %) ^{***} [1,85] ♀: 12 (100 %) ^{***} [1,40]
Granulationsgewebe/Fibrose	♂: 12 (55 %) [0,74] ♀: 11 (38 %) [0,37]	♂: 19 (73 %) [0,83] ♀: 7 (47 %) [0,37]	♂: 23 (96 %) ^{**} [1,75] ♀: 25 (83 %) ^{***} [0,72]	♂: 10 (100 %)* [2,40] ♀: 12 (100 %) ^{***} [1,65]

Tab. 3 (Fortsetzung)

Organ Befunde	Kontrolle	4 mg/kg KG u. Tag	8 mg/kg KG u. Tag	20/15/12 mg/kg KG u. Tag
Lunge				
52 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 11 ♀: 19
alveoläre Histiozytose	♂: 0 ♀: 0	♂: 4 (40 %) [0,25] ♀: 4 (40 %) [0,23]	♂: 3 (30 %) [0,20] ♀: 6 (60 %) [0,52]	♂: 9 (82 %)*** [0,89] ♀: 13 (68 %)*** [0,45]
104 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 22 ♀: 29	♂: 26 ♀: 15	♂: 24 ♀: 30	♂: 10 ♀: 12
alveoläre Histiozytose	♂: 5 (23 %) [0,16] ♀: 15 (52 %) [0,47]	♂: 15 (58 %) * [0,48] ♀: 8 (53 %) [0,38]	♂: 14 (58 %) * [0,64] ♀: 23 (77 %) [1,03]	♂: 5 (50 %) [0,40] ♀: 10 (83 %) [0,92]
Skelettmuskel, Bein				
52 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 11 ♀: 20
lympho-histiozytäre Infiltrationen	♂: 0 ♀: 0	♂: 0 ♀: 1 (10 %) [0,03]	♂: 6 (60 %) * [0,43] ♀: 2 (20 %) [0,08]	♂: 4 (36 %) [0,55] ♀: 11 (55 %) ** [0,73]
Degeneration von Myofibrillen	♂: 0 ♀: k.A.	♂: 0 ♀: k.A.	♂: 2 (20 %) [0,05] ♀: k.A.	♂: 0 ♀: k.A.
104 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 22 ♀: 29	♂: 26 ♀: 14	♂: 24 ♀: 30	♂: 10 ♀: 12

Tab. 3 (Fortsetzung)

Organ Befunde	Kontrolle	4 mg/kg KG u. Tag	8 mg/kg KG u. Tag	20/15/12 mg/kg KG u. Tag
lympho-histiozytäre Infiltrationen	♂: 0 ♀: 0	♂: 7 (27 %) [0,30] ♀: 0	♂: 14 (58 %)*** [0,31] ♀: 0	♂: 6 (60 %)*** [1,05] ♀: 3 (25 %) [0,19]
Degeneration von Muskelzellen	♂: 0 ♀: 0	♂: 4 (15 %) [0,15] ♀: 0	♂: 9 (38 %)*** [0,30] ♀: 1 (3 %) [0,05]	♂: 5 (50 %)*** [0,60] ♀: 1 (8 %) [0,10]
Niere				
52 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere beide Nieren untersucht: 1 u. 2	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 10	♂: 11 ♀: 20
1 lympho-histiozytäre Infiltrationen	♂: 8 (80 %) [0,43] ♀: 0	♂: 8 (80 %) [0,75] ♀: 2 (20 %) [0,05]	♂: 9 (90 %) [0,63] ♀: 5 (50 %) [0,20]	♂: 10 (91 %) [1,50] ♀: 14 (70 %)*** [0,75]
1 basophile tubuläre Zellen	♂: 2 (20 %) [0,10] ♀: 0	♂: 7 (70 %) [0,58] ♀: 0	♂: 8 (80 %) [0,60] ♀: 4 (40 %) [0,15]	♂: 11 (100 %)*** [2,00] ♀: 9 (45 %) [0,52]
2 lympho-histiozytäre Infiltrationen	♂: 7 (70 %) [0,58] ♀: 0	♂: 7 (70 %) [0,38] ♀: 0	♂: 8 (80 %) [0,65] ♀: 4 (40 %) [0,13]	♂: 10 (91 %) [1,41] ♀: 14 (70 %)*** [0,48]
2 basophile tubuläre Zellen	♂: 1 (10 %) [0,03] ♀: 0	♂: 4 (40 %) [0,28] ♀: 0	♂: 8 (80 %)*** [0,45] ♀: 3 (30 %) [0,08]	♂: 11 (100 %)*** [1,43] ♀: 12 (60 %)*** [0,51]
104 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 22 ♀: 29	♂: 26 ♀: 15	♂: 24 ♀: 30	♂: 10 ♀: 12
lympho-histiozytäre Infiltrationen	♂: 10 (45 %) [0,51] ♀: 6 (21 %) [0,06]	♂: 3 (12 %) [0,08] ♀: 6 (40 %) [0,25]	♂: 1 (4 %)*** [0,06] ♀: 7 (23 %) [0,23]	♂: 0* ♀: 0
chronische Nephropathie, bilateral	♂: 9 (41 %) [0,86] ♀: 0	♂: 12 (46 %) [0,58] ♀: 0	♂: 23 (96 %)*** [2,04] ♀: 11 (37 %)*** [0,50]	♂: 10 (100 %)*** [2,30] ♀: 8 (67 %)*** [1,08]

Tab. 3 (Fortsetzung)

Organ Befunde	Kontrolle	4 mg/kg KG u. Tag	8 mg/kg KG u. Tag	20/15/12 mg/kg KG u. Tag
mesenterische Lymphknoten				
52 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 10 ♀: 10	♂: 10 ♀: 9	♂: 10 ♀: 10	♂: 11 ♀: 19
große Makrophagen mit zytoplasmatischen Vakuolen	♂: 0 ♀: 0	♂: 9 (90 %) ^{***} [1,23] ♀: 8 (89 %) ^{***} [1,44]	♂: 10 (100 %) ^{***} [1,50] ♀: 9 (90 %) ^{***} [1,40]	♂: 7 (64 %) ^{***} [1,36] ♀: 16 (84 %) ^{***} [1,47]
104 Wochen				
Anzahl untersuchter Tiere	♂: 22 ♀: 29	♂: 26 ♀: 15	♂: 24 ♀: 30	♂: 9 ♀: 12
Anzahl Makrophagen mit eosinophilem homogenem/vakuolisiertem Zytoplasma	♂: 0 ♀: 5 (17 %) [0,28]	♂: 23 (88 %) ^{***} [1,77] ♀: 9 (60 %) ^{**} [0,73]	♂: 21 (88 %) ^{***} [1,96] ♀: 30 (100 %) ^{***} [2,37]	♂: 9 (100 %) ^{***} [2,78] ♀: 11 (92 %) ^{***} [1,92]

*: p≤0,05, **: p≤0,01, ***: p≤0,001 (Exact Test nach Fisher)
k. A.: keine Angabe

In einer 52-wöchigen Fütterungsstudie an Crl:CD(SD)-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 453 (kombinierte Studie zur Toxizität nach wiederholter Gabe und zur Kanzerogenität, s. a. Abschnitt 5.7) wurden ab 8 mg/kg KG und Tag bei männlichen Tieren erhöhte Inzidenzen von lympho-histiozytärer Myokarditis, lympho-histiozytären Infiltrationen im Skelettmuskel, basophilen tubulären Zellen in der Niere und bei weiblichen Tieren von alveolärer Histiozytose in der Lunge und von lympho-histiozytären Infiltrationen in der Niere festgestellt. Ab der niedrigsten Dosis von 4 mg/kg KG und Tag traten vermehrt große Makrophagen mit zytoplasmatischen Vakuolen in den mesenterischen Lymphknoten auf, deren Inzidenz und Schweregrad ohne Dosisabhängigkeit verblieb. Daher wurde dieser lokale, physiologische Effekt als Antwort auf die orale Aufnahme einer lipophilen und ätzenden Substanz interpretiert und als nicht advers angesehen (Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a). Es ergab sich ein NOAEL für Effekte auf Skelettmuskel, Herz, Niere und Lunge von 4 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag.

Nach 104-wöchiger Exposition wurden in der oben erwähnten Studie bei den männlichen Ratten ab 4 mg/kg KG und Tag Degenerationen von Muskelzellen im Herz (Inzidenz: 16/26 entspricht 62 %; durchschnittlicher Schweregrad: 0,44) und lympho-histiozytäre Infiltrationen im Skelettmuskel (7/26 entspricht 27 %; 0,30) beobachtet, deren Inzidenz und Schweregrad dosisabhängig zunahmen. Bei den weiblichen Tieren zeigte sich bei dem Effekt auf die Herzmuskelzellen keine Dosisabhängigkeit. Bei männlichen und weiblichen Tieren traten ab 4 mg vermehrt Makrophagen in den mesenterischen Lymphknoten mit homogenem, vakuolisiertem Zytoplasma auf, die durch die Akkumulation der Testsubstanz in den Makrophagen verursacht wurden (Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a). Ein NOAEL für systemische Toxizität lässt sich nicht ableiten.

In der 90-Tage-Studie an Beagle-Hunden nach OECD-Prüfrichtlinie 409 wurden ab 20 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren erhöhte Aktivitäten von AST und ALT im Plasma ohne histopathologische Veränderungen in der Leber beobachtet. Von den Autoren wurde dies als nicht advers bewertet, und daher wurde diese Dosis als NOAEL festgesetzt (Lonza AG 2004; ECHA 2015 a). Die Enzymaktivitäten von AST und ALT waren jedoch um mehr als das Doppelte erhöht, was als advers anzusehen ist (Hall et al. 2012). Daher ergibt sich für diese Studie ein NOAEL für erhöhte AST- und ALT-Aktivität von 8 mg/kg KG und Tag für weibliche Tiere. Für männliche Tiere liegt der entsprechende NOAEL bei 20 mg/kg KG und Tag.

Zusammenfassung

Bei **Sprague-Dawley-Ratten** traten nach 13-wöchiger Gabe mit dem Futter ab 20 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren bzw. ab 22 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen Tieren Effekte an Niere und mesenterischen Lymphknoten auf (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 b; ECHA 2015 a). Der NOAEL lag bei 4 mg/kg KG und Tag. Bei 52-wöchiger Exposition mit dem Futter betrug der NOAEL ebenfalls 4 mg/kg KG und Tag; ab 8 mg/kg KG und Tag kamen bei männlichen **Crl:CD(SD)-Ratten** Effekte am Herz- und Skelettmuskel und bei weiblichen Tieren an der Lunge dazu (Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a).

1210 MAK Value Documentations

Nach 104-wöchiger Exposition war 4 mg/kg KG und Tag mit Befunden am Herz- und Skelettmuskel der LOAEL, ein NOAEL konnte nicht abgeleitet werden (Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a). Bei weiblichen **Beagle-Hunden** wurde nach 13-wöchiger Exposition mit dem Futter Lebertoxizität beobachtet (Lonza AG 2004; ECHA 2015 a). Der NOAEL betrug 8 mg/kg KG und Tag.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Studie an Neuseeländer-Kaninchen nach der OECD-Prüfrichtlinie 404 wurde 0,5 ml unverdünntes N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin (Reinheit: 85,3 %) semiokklusiv auf die rasierte Haut eines männlichen Kaninchens aufgetragen. Nach der dreiminütigen Applikation auf der linken Flanke ergab sich bei der Untersuchung nach einer Stunde ein mäßiges bis schweres Erythem (Grad 3) und ein leichtes Ödem (Grad 2) sowie bei der Untersuchung nach 24 Stunden eine Nekrose der gesamten behandelten Hautregion. Die vierstündige Applikation der Testsubstanz auf der rechten Flanke führte bei der Ablesung nach einer Stunde zu einer bräunlichen Verfärbung der behandelten Stelle mit mäßigem bis schwerem Erythem (Grad 3), verbunden mit schwerem Ödem (maximaler Grad 4); 20 Stunden nach der Applikation war die gesamte behandelte Hautstelle nekrotisch. Aufgrund der schweren Hautreaktionen wurde die Studie abgebrochen. Die Substanz erwies sich als ätzend an der Kaninchenhaut (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 c; ECHA 2015 a).

Mit dem EpiDerm™-Modell an rekonstruierter menschlicher Epidermis wurden mehrere Fettaminderivate, u.a. N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin, untersucht. Nur N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin wurde in der In-vitro-Untersuchung korrekt als ätzend erkannt, jedoch deutete der hohe Prozentsatz lebender Zellen von 42 % nach einer Stunde nicht auf den schweren ätzenden Effekt aus der In-vivo-Studie hin. Die getesteten Stoffe sind kationische oberflächenaktive Substanzen, dessen dermale Effekte durch eine verspätete entzündliche Reaktion gekennzeichnet sind (Houthoff et al. 2015).

5.3.2 Auge

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.4 Allergene Wirkung

In einem Bühler-Test an 20 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erfolgte die topische Induktionsbehandlung mit 1 % N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin

(30,2 %iger Rohstoff) in destilliertem Wasser (minimal reizende Konzentration) und die okklusive Auslösebehandlung mit 0,5 % N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin in destilliertem Wasser (maximal nicht reizende Konzentration; effektive Konzentration: 0,15 %). Weder nach 24 noch nach 48 Stunden trat bei einem der 20 Tiere eine als Sensibilisierung zu wertende Reaktion auf. Bei fünf der 20 Tiere fanden sich 24 Stunden nach der Auslösebehandlung gering ausgeprägte, zum Teil leicht infiltrierte Erytheme sowie trockene, schorfige Epidermis, bei vier der 20 Tiere zeigten sich nach 48 Stunden die gleichen Symptome. Diese Hautveränderungen fanden sich nach 48 Stunden auch bei zwei weiteren Tieren. Nach 24 und 48 Stunden traten ähnliche Hautreaktionen auch bei drei bzw. einem der zehn Kontrolltiere auf (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1996; ECHA 2015 a). Das Ergebnis dieses Tests ist als negativ zu werten, da auch bei den Kontrolltieren Reaktionen auftraten.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer 2-Generationen-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 wurde N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin als 30,2 %ige wässrige Lösung per Schlundsonde an Sprague-Dawley-Ratten verabreicht (s. Tabelle 4). Die Dosierungen betrugen 0, 3, 9 oder 27 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag. Je 28 männliche und weibliche Tiere (F0) pro Dosisgruppe wurden zehn Wochen vor der Paarung, während der Paarungszeit, Gestation und Laktation bis zur Entwöhnung der Jungtiere behandelt. Von der F1-Generation wurden je 24 männliche und 24 weibliche Tiere ausgewählt, und vom 25. Lebenstag durchgehend bis zum Entwöhnen der F2-Generation behandelt. Bei 27 mg/kg KG und Tag wurden bei den Elterntieren der F0- und der F1-Generation folgende Effekte festgestellt: eine starke Erniedrigung der Körpergewichtszunahme bei den männlichen und weiblichen Tieren vor der Verpaarung und während der Gestation und leicht erniedrigte Futteraufnahme sowie Dyspnoe, Piloarrektion, gedrungene Haltung, teilweise Speichelfluss und gelegentlich eine auffällige Kontur der Wirbelsäule. Acht Tiere der höchsten Dosisgruppe (zwei männliche F0-Tiere, drei weibliche F0-Tiere, ein männliches F1-Tier und zwei weibliche F1-Tiere) starben substanzbedingt oder wurden euthanasiert. Ein weiterer Todesfall (ein weibliches F1-Tier) aus dieser Dosisgruppe ist wahrscheinlich auch auf die Substanz zurückzuführen. Bei 9 mg/kg KG und Tag wurde bei den Tieren beider Generationen als einzige Beobachtung gelegentlich Speichelfluss beobachtet, der nicht als Anzeichen systemischer Toxizität gewertet wurde. Die mittleren Gewichte der Samenbläschen waren bei den Tieren beider Generationen bei 27 mg/kg KG und Tag im Vergleich zu denen der Kontrolltiere erniedrigt; dies wurde eher als indirekter Effekt des erniedrigten Körpergewichts als ein direkter Effekt auf die Samenbläschen gewertet. Das Paarungsverhalten, die Fertilität, die Gestationsdauer, die Wurfgröße und das Überleben der Nachkommen waren in allen Gruppen ähnlich. Bei 27 mg/kg KG und Tag waren die mittleren Wurfgewichte und die Körpergewichte der F2-Nachkommen im Vergleich zu denen der Kontrolle leicht erniedrigt; obwohl diese Veränderungen wahrscheinlich zufällig waren, kann die Möglichkeit eines leichten behandlungsbe-

Tab. 4 Pränatale Entwicklungstoxizitätsstudien nach oraler Verabreichung von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 25 ♀	GD 6–16, 0; 7,5; 22,5; 60 mg N-(3-Aminopropyl)-N-do- decylpropan-1,3-diamin/ kg KG u. Tag, Schlundsonde, wässrige Lösung 30,2 %, Untersuchung: GD 20, OECD-Prüfrichtlinie 414	7,5 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; 22,5 mg/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität; ab 22,5 mg/kg KG: Muttertiere: Futteraufnahme ↓ (9 %, 60 mg/kg KG; 18 %), Dyspnoe, Speichelfluss, Piloarrektion, reduzierte Aktivität; bei 60 mg/kg KG: Feten: frühe Embryomortalität ↑ (evtl. sekundär durch Maternaltoxizität), durchschnittliches Fetengew. ↓ (nicht statistisch signi- fikant), <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓ (GD6–17: 28 %, 2 vorzeitig euthanas- iert u. intestinale Aufblähung bei Nekropsie	Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1994; ECHA 2015 a
Kaninchen, Himalaya, 24 ♀ (Kontroll- gruppe u. 9 mg/ kg-KG-Gruppe) od. 30 ♀ (6- u. 20-mg/ kg-KG-Gruppe)	GD 6–28, 0, 6, 9, 20 mg N-(3-Aminopropyl)-N-do- decylpropan-1,3-diamin/ kg KG u. Tag, Schlundsonde, wässrige Lösung 30,2 %, Untersuchung: GD 29, OECD-Prüfrichtlinie 414	ab 6 mg/kg KG: Muttertiere: frühe Resorptionen ↑ (nicht bei 9 mg/kg KG, nicht substanzbedingt), <u>Feten:</u> Anzahl lebender Feten ↓ (Kontrolle, 6, 9, 20 mg/kg KG u. Tag: Gesamtzahl lebender Feten/Muttertiere: 120/19, 113/20, 102/20, 107/20, Anzahl lebender Feten pro Muttertier: 6,3; 5,7; 5,1; 5,4; aber innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle ^a), daher als spontan entstanden zu betrachten); 9 mg/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität u. Entwicklungstoxizität; bei 20 mg/kg KG: Muttertiere: Tod von 2 Tieren (1 Tier bei Nekropsie mit substanzbedingt geröteter Lunge, k. A. zum 2. Tier), KG-Zunahme ↓ (GD 21–24) u. Futteraufnahme ↓ (bis zu 36 %), Gew. gravider Uterus ↓ (23 %, beitragender Faktor früher Postimplantationsverlust bei 2 Muttertie- ren in früher Trächtigkeit), gerötete Pylorusregion im Magen (5/29 Tiere), Anzahl frühe Resorptionen ↑ (17/22 trächtige Muttertiere bei C-Sektion, 1/19 Kontrolltiere); <u>Feten:</u> Anzahl späte Resorptionen ↑ (6/22, 0/10 Kon- trolltiere)	Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2005; ECHA 2015 a

Tab. 4 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, F0: 28 ♂ u. 28 ♀, F1: 24 ♂ u. 24 ♀	2-Generationsstudie, 0, 3, 9, 27 mg N-(3-Aminopropyl)-N-do- decylpropan-1,3-diamin/ kg KG u. Tag, Schlundsonde, wässrige Lösung 30 %, OECD-Prüfrichtlinie 416	9 mg/kg KG: NOAEL Parentaltoxizität u. Fetotoxizität; 27 mg/kg KG: NOAEL Fertilität; bei 27 mg/kg KG: F0- u. F1-Tiere: Mortalität ↑, KG-Zunahme stark ↓, Futteraufnahme leicht ↓, Dyspnoe, Piloarrektion, gedrungene Haltung, teilweise Speichelfluss u. gelegentlich auffällige Kontur der Wirbelsäule, Samenbläschengew. ↓ (indirekter Effekt), Tremor bei 2 Tieren (je ein Nachkomme eines F0- bzw. eines F1-Tieres); <u>F2-Tiere</u> : mittlere Wurfgew. u. KG der Nachkommen leicht ↓	Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1995; ECHA 2015 a; Abschnitt 5.5.1

GD: Gestationstag

^{a)} Bereich der historischen Kontrolle von 2000–2003, 24 Gruppen, 464 trächtige Muttertiere, Spontanraten: Anzahl lebender u. toter Feten pro Muttertier: 6,0±0,54; tote Feten pro Muttertier: 0,01±0,02

dingten Effekts nicht völlig ausgeschlossen werden. Bei den F1-Nachkommen waren diese Parameter im Vergleich zur Kontrolle in keiner Dosisgruppe verändert. Je ein Nachkomme eines F0- sowie eines F1-Tieres der 27-mg/kg KG-Gruppe wiesen in der späten Laktationsphase Tremores auf, die im Zusammenhang mit der Substanzgabe gesehen wurden. Es wurden ein NOAEL für Effekte auf die Fertilität von 27 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag und ein NOAEL für parentale Toxizität und Fetotoxizität von 9 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag abgeleitet (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1995; ECHA 2015 a).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die Studien zur Entwicklungstoxizität von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin sind in Tabelle 4 dargestellt.

N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin führte in einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Sprague-Dawley-Ratten, verabreicht als 30,2 %ige wässrige Lösung per Schlundsonde, bei 60 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag zu einer erhöhten Inzidenz früher Embryomortalität. Die drei Muttertiere mit der höchsten Anzahl früher embryonaler Todesfälle waren unter den fünf Muttertieren, die zwischen dem 9. und 13. Gestationstag einen Körpergewichtsverlust aufwiesen. Das weist darauf hin, dass die frühen Todesfälle sekundär zur Maternaltoxizität entstanden sein können. Teratogene Effekte wurden nicht festgestellt. Der NOAEL für Maternaltoxizität betrug 7,5 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag und der NOAEL für Entwicklungstoxizität 22,5 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1994; ECHA 2015 a).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Himalaya-Kaninchen traten bei 20 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag, verabreicht als 30,2 %ige wässrige Lösung per Schlundsonde, folgende Effekte bei den Muttertieren auf: erhöhte Mortalität, erniedrigtes Körpergewicht und Futteraufnahme, erniedrigtes Uterusgewicht sowie Reizwirkungen im Gastrointestinaltrakt. Die Inzidenz von frühen und späten Resorptionen war bei dieser Dosis erhöht, was auch ein sekundärer Effekt der Maternaltoxizität sein könnte. Ab 6 mg/kg KG und Tag war die Anzahl lebender Feten erniedrigt, lag jedoch innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolle der Jahre 2000 bis 2003 und ist daher als spontan entstanden zu interpretieren. N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin wirkte nicht teratogen. Der NOAEL für Maternaltoxizität und Entwicklungstoxizität lag bei 9 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2005; ECHA 2015 a). Auf Basis der Studie kann jedoch nicht entschieden werden, ob die erhöhten Inzidenzen von frühen und späten Resorptionen als sekundärer Effekt der Maternaltoxizität zu deuten sein könnten.

Aus der 2-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsonden-gabe leitete sich ein NOAEL für Fetotoxizität von 9 mg N-(3-Aminopropyl)-N-do-

decylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag ab (s. Abschnitt 5.5.1; Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1996; ECHA 2015 a).

Zusammenfassung

Weder bei Ratten noch bei Kaninchen führte N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin zu teratogenen Effekten. Entwicklungstoxische Effekte traten nur bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag bei Ratten bei 22,5 mg/kg KG und Tag (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1994; ECHA 2015 a) und bei Kaninchen bei 9 mg/kg KG und Tag (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2005; ECHA 2015 a). Aus der 2-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsondengabe leitete sich ein NOAEL für Fetotoxizität und für parentale Toxizität von 9 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag ab (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1996; ECHA 2015 a).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In Tabelle 5 werden die Studien zur In-vitro-Genotoxizität dargestellt.

In bakteriellen Genmutationstests nach OECD-Prüfrichtlinie 471 wirkte N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin an den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535 und TA1537 mit oder ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 d; ECHA 2015 a). In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 473 an Humanlymphozyten führte die Substanz mit oder ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht zu vermehrten Chromosomenaberrationen (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 e; ECHA 2015 a). Der TK^{+/-}-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 476 an L5178Y-Mauslymphomzellen mit N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin mit oder ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems ergab keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 f; ECHA 2015 a).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung

N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin wirkt in den vorliegenden Untersuchungen in vitro nicht mutagen und nicht klastogen, so dass kein genotoxisches Potenzial zu erwarten ist.

Tab. 5 Genotoxizität von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis	Literatur
Genmutation (Platteninkubation)	S. typhimurium TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, OECD-Prüfrichtlinie 471	-m.A.:	-m.A.:	-m.A.	Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 d; ECHA 2015 a
		1. Experiment: TA98, TA 1537: 0; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; andere Stämme: 0; 12,5; 25; 50; 100; 200; 2. Experiment: TA98, TA1535, TA1537: 0; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; TA100, TA102: 0; 12,5; 25; 50; 100; 200; +m.A.:	ab 50; +m.A.:	+m.A.	
Genmutation (Präinkubation)	S. typhimurium TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, OECD-Prüfrichtlinie 471	0; 12,5; 25; 50; 100; 200; Vehikel: destilliertes Wasser; Reinheit: 85,3 %, Konzentrationen entsprechen reinem N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin	ab 50	-	Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 d; ECHA 2015 a
		+m.A.:			

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis	Literatur
CA	Humanlymphozyten, OECD-Prüfrichtlinie 473	1. Experiment: -m.A., 3 h: 0; 0,41; 1,23; 3,69 µg/ml, +m.A., 3 h: 0; 0,41; 1,23; 3,69 µg/ml, 2. Experiment: -m.A., 20 h: 0; 2,5; 5; 7,5 µg/ml, -m.A., 44 h: 0; 7,5 µg/ml, +m.A.: 3 h: 0; 1,25; 2,5; 5; Reinheit: 85,3 %, Konzentrationen entsprechen reinem N-(3-Aminopro- pyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin	-m.A.: 3 h: ab 11,07 µg/ml; 20 h: bis 7,5 µg/ml keine Zytotoxizität; 44 h: ab 7,5 µg/ml; +m.A.: 3 h: ab 5 µg/ml	-m.A. -	Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 e; ECHA 2015 a

Tab. 5 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis	Literatur
Genmutation TK ⁺ /-	L5178Y-Mauslymphom- zellen, OECD-Prüfrichtlinie 476	1. Experiment -m.A., 3 h: 0; 0,31; 0,63; 1,25; 2,5; 5; 10 µM; +m.A., 3 h: 0,63; 1,25; 2,5; 5; 10; 20 µM; 2. Experiment -m.A., 24 h: 0,063; 0,125; 0,25; 0,5; 0,75; 1 µM; +m.A., 3 h: 0; 0,63; 1,25; 2,5; 5; 10; 15 µM; Vehikel: Kulturmedium, Reinheit: 85,3 %, Konzentrationen entsprechen reinem N-(3-Aminopro- pyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin	-m.A.: 3 h: ab 10 µM, 24 h: ab 0,75 µM; +m.A.: ab 10 µM	-m.A. - +m.A.	Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2002 f; ECHA 2015 a

^{a)} Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich die Angabe auf µg/Platte;

CA: Chromosomenaberrationstest; +/-m.A.: mit/ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems

5.7 Kanzerogenität

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 453 an 50 männlichen und 50 weiblichen Crl:CD(SD)-Ratten pro Gruppe wurde N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin (Reinheit: 89,4 %) mit dem Futter in Dosierungen von 0, 4 oder 8 mg/kg KG und Tag, geplant für einen Zeitraum von 104 Wochen, verabreicht. Die höchste Dosis von 20 mg/kg KG und Tag wurde aufgrund erhöhter Mortalität in der 51. Testwoche auf 15 mg/kg KG und Tag erniedrigt. Eine weitere Erniedrigung der Dosis auf 12 mg/kg KG und Tag erfolgte aus dem gleichen Grund in der 56. Testwoche für die männlichen Tiere bzw. in der 59. Testwoche für die weiblichen Tiere. In dieser Dosisgruppe wurde der Versuch in der 65. Testwoche für die männlichen Tiere und in der 86. Testwoche für die weiblichen Tiere abgebrochen. Die Überlebensraten am Versuchsende betrugen für die männlichen und für die weiblichen Tiere in der Kontrollgruppe 44 % bzw. 58 %, in der 4 mg/kg KG-Gruppe 52 % bzw. 32 %, in der 8 mg/kg KG-Gruppe 50 % bzw. 62 % und in der höchsten Dosisgruppe 20 % in der 65. Testwoche bzw. 24 % in der 86. Testwoche. Keine der Tumorzinzenzen war nach der Gabe von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin im Vergleich zu den Kontrolltieren statistisch signifikant erhöht (s. Abschnitt 5.2.2; Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a).

6 Bewertung

Die kritischen systemischen Effekte von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin sind Degenerationen von Herzmuskelzellen und lympho-histiozytäre Infiltrationen in den Skelettmuskeln von männlichen Ratten. Die Substanz wirkt ätzend an der Kaninchenhaut. Eine ähnliche Wirkung ist für den Atemtrakt zu erwarten.

MAK-Wert. Studien beim Menschen oder Inhalationsstudien am Tier liegen nicht vor.

Nach 65-wöchiger Exposition mit dem Futter waren bereits ab der niedrigsten Dosis von 4 mg/kg KG und Tag bei männlichen Ratten Degenerationen von Muskelzellen im Herz sowie lympho-histiozytäre Infiltrationen im Skelettmuskel zu sehen (Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG 2011; ECHA 2015 a). Ausgehend von einem LOAEL von 4 mg/kg KG und Tag ist bei einem Drittel dieser Dosis, also bei 1,3 mg/kg KG und Tag ein NAEL anzunehmen.

Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NAEL 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 experimentell ermittelte orale Resorption (2,5 %; Lonza Ltd 1996; ECHA 2015 a), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100 %ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 0,08 mg/m³. Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Un-

tersuchungen stammt, würde entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (s. Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte Liste, Übertragung Tier-Mensch 1:2) die für den Menschen entsprechende Konzentration $0,04 \text{ mg/m}^3$ betragen. Da jedoch die zur toxikokinetischen Umrechnung verwendete niedrige orale Aufnahme als Worst-Case anzusehen ist, wird ein MAK-Wert von $0,05 \text{ mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/m}^3$ für die einatembare Fraktion festgesetzt. Die Dampfsättigungskonzentration beträgt $0,017 \text{ mg/m}^3$, damit liegt der Stoff im Wesentlichen als Aerosol vor. Die Ableitung des MAK-Wertes ist aufgrund der zugrunde gelegten niedrigen oralen Aufnahme sowie der als 100 % angenommenen inhalativen Resorption als konservativ anzusehen.

Aufgrund der ätzenden Wirkung von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin an der Kaninchenhaut ist eine lokale Reizwirkung in den Atemwegen anzunehmen. Da keine Inhalationsstudien vorliegen, werden zum Vergleich verschiedene Amine herangezogen. Primäre Amine wie Methylamin, Ethylamin, n-Butylamin, das sekundäre Amin Diethanolamin und tertiäre Amine wie Trimethylamin, Triethylamin, Triethanolamin besitzen MAK-Werte zwischen 1 und 13 mg/m^3 . Anhand der pKa-Werte ist N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin schwächer basisch als die primären Amine Methylamin, Ethylamin und n-Butylamin und als die tertiären Amine Trimethylamin und Triethylamin. Im Vergleich zum sekundären Amin Diethanolamin mit einem MAK-Wert von 1 mg/m^3 verfügt N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin über einen fast ähnlich hohen pKa-Wert (9, Diethanolamin 8,88), es ist geringfügig stärker basisch (s. Tabelle 6). Unterstützt kommt hinzu, dass einer Auswertung der Arbeitsplatzgrenzwerte in der TRGS 900 in Deutschland zufolge ätzende Substanzen, bei denen dies auch der kritische Effekt für die Ableitung des Arbeitsplatzgrenzwertes war, Grenzwerte von nicht weniger als 1 mg/m^3 besitzen. Schwefelsäure bildet mit einem Grenzwert von $0,1 \text{ mg/m}^3$ eine Ausnahme, die auf der Wirkung der hohen Hydrophilie und starken Säurewirkung auf die mukoziläre Clearance beruht (Messinger 2014). Ein MAK-Wert in Höhe von $0,05 \text{ mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/m}^3$ sollte daher vor der Reizwirkung schützen.

Spitzenbegrenzung. Der kritische Effekt für die Ableitung des MAK-Wertes ist eine systemische Wirkung, daher wird die Substanz der Spitzenbegrenzungs-Kategorie II zugeordnet. Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 28,5 Stunden für die männlichen bzw. 46,3 Stunden für die weiblichen Tiere. Aus der grafischen Auftragung der Plasmakonzentration gegen die Zeit lässt sich keine zweiphasige Abnahme der Plasmakonzentration erkennen (Lonza Ltd 1996). Daher wird für die initiale Halbwertszeit der obige Wert der terminalen Halbwertszeit angenommen. Entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (s. Begründung „Spitzenbegrenzung“ 2011) wird daher ein Überschreitungsfaktor von 8 festgesetzt. In Anbetracht der oben erwähnten MAK-Werte von weiteren Aminen ist bei einer kurzzeitigen 8-fachen Erhöhung des MAK-Wertes von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin, was $0,4 \text{ mg/m}^3$ entspricht, eine Reizwirkung nicht zu befürchten.

Fruchtschädigende Wirkung. Weder bei Ratten noch bei Kaninchen führt N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin zu teratogenen Effekten. Ent-

Tab. 6 Vergleichstabelle Amine

Stoff	Molekulargew.	Aggregatzustand	pKa	Reizwert Kaninchenaugen	MAK-Wert (ml/m ³)	MAK-Wert (mg/m ³)
primäre Amine						
Methylamin	31,06	gasförmig	10,62 ¹⁾	stark reizend bis nekrotisierend ³⁾	10	13
Ethylamin	45,08	gasförmig	10,87 ¹⁾	unverdünnt: 9/10 ²⁾	5	9,4
n-Butylamin	73,14	flüssig	10,78 ³⁾	unverdünnt: ätzend ³⁾ , starke Opazität Cornea 3/4 irreversibel ²⁾	2	6,1
sekundäre Amine						
Diethanolamin	105,14	fest	8,88 bei 25 °C (wässrige Lösung) ³⁾	100 mg: 41–56/110 ³⁾	(0,23) ³⁾	1 E
tertiäre Amine						
Trimethylamin	59,11	gasförmig	9,801 ¹⁾	45 %: Cornea 2,5/4; Iris 1/2; Konjunktiven 2/3; Chemosis 2,4/4; irreversibel, eitriges Exsudat ²⁾	2	4,9
Triethylamin	101,19	flüssig	10,78 ¹⁾	unverdünnt: ätzend ³⁾ Opazität Cornea irreversibel ²⁾	1	4,2
Triethanolamin	149,19	flüssig	7,86 bei 25 °C ²⁾	unverdünntes: 1–4/110 ³⁾	(0,8) ³⁾	5 E
N-(3-Aminopropyl)- N'-dodecylpropan- 1,3-diamin	299,54	flüssig	9 ²⁾	nicht untersucht, ätzend an Kaninchen- haut ²⁾	(0,004) ⁴⁾	0,05 E

1) SRC 2015 a, b, c, d; 2) ECHA 2015 a, b, c, d, e, f; 3) Begründung „Methylamin“ 1984, Begründung „n-Butylamin, sec-Butylamin, iso-Butylamin, tert-Butylamin“ 2007, Nachtrag „Diethanolamin“ 2000, Begründung Triethylamin 1996, Begründung Triethanolamin 2010; 4) in Klammern Umrechnungen in theoretische ml/m³-Werte auf molarer Basis

wicklungstoxische Effekte treten nur bei gleichzeitiger Maternaltoxizität auf. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei Ratten bei 22,5 mg/kg KG und Tag (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1994; ECHA 2015 a) und bei Kaninchen bei 9 mg/kg KG und Tag (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 2005; ECHA 2015 a). Aus der 2-Generationen-Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit Schlundsondengabe leitet sich ein NOAEL für Fetotoxizität und für parentale Toxizität von 9 mg N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin/kg KG und Tag ab (Akzo Nobel Surface Chemistry AB 1996; ECHA 2015 a). Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität von 22,5 mg/kg KG und Tag bei Ratten bzw. 9 mg/kg KG und Tag bei Kaninchen sowie des NOAEL für Fetotoxizität von 9 mg/kg KG und Tag bei Ratten nach prä- und postnataler Gabe 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 bei Ratten gemessene orale Resorption von 2,5 % (Lonza Ltd 1996; ECHA 2015 a), auch für Kaninchen angenommen, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100 %ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Luftkonzentrationen von 1,0 mg/m³ für den NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität bei Ratten, 0,66 mg/m³ für den NOAEL für pränatale Entwicklungstoxizität bei Kaninchen bzw. 0,39 mg/m³ für den NOAEL für Fetotoxizität nach prä- und postnataler Exposition bei Ratten. Daraus ergeben sich für die berechneten Luftkonzentrationen des NOAEL für Entwicklungstoxizität bei Ratte bzw. Kaninchen 20- bzw. 13-fache Abstände und für die des NOAEL für Fetotoxizität bei der Ratte ein 8-facher Abstand zum MAK-Wert von 0,05 mg/m³. In der 2-Generationenstudie sind die erniedrigten mittleren Wurfgewichte und Körpergewichte nicht konsistent, da sie nur in der F2- und nicht in der F1-Generation beobachtet werden. Bei den Nachkommen tritt Tremor nur in der späten Laktationsphase auf und ist daher nicht pränatal entstanden. Somit werden die Abstände der berechneten Luftkonzentrationen aus den NOAEL für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert als ausreichend groß angesehen, und N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin wird der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. In einer Kanzerogenitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 453 an männlichen und weiblichen CrI:CD(SD)-Ratten mit Verabreichung mit dem Futter bis zu einer Dosis von 20 mg/kg KG und Tag erweist sich N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin als nicht kanzerogen. Die Substanz wirkt in vitro nicht mutagen und nicht klastogen. Ein genotoxisches Potenzial ist nicht zu erwarten. Die Substanz wird nicht in eine Kategorie für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. In-vivo-Genotoxizitätsstudien liegen nicht vor. N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin wirkt in vitro nicht mutagen und nicht klastogen, so dass kein keimzellmutagenes Potenzial zu erwarten ist. Die Substanz wird daher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Da der Stoff ätzend wirkt, ist eine unbemerkte Exposition gegen höher konzentrierte Lösungen unwahrscheinlich. Für den Menschen lässt sich

aus einer In-vitro-Studie (s. Abschnitt 3.1) eine dermale Aufnahme von 83 µg bei Exposition gegen eine 1 %ige nicht mehr reizende Lösung, unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche, abschätzen. Dies ist als Worst-Case anzusehen. Verglichen mit der inhalativen Aufnahme bei Exposition in Höhe des MAK-Werts (10 m³ Atemvolumen, 100 % inhalative Resorption) von 500 µg liegt der Anteil der dermalen Aufnahme unter 25 % der inhalativen Aufnahme, und daher wird der Stoff nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen nur wenige klinische Befunde zur kontakt-sensibilisierenden Wirkung von N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin vor, die wegen der ausgeprägten reizenden Wirkung des Stoffes zum Teil nicht eindeutig zu bewerten sind. Das Ergebnis eines Bühler-Tests an Meerschweinchen ist als negativ zu werten, da auch bei den Kontrolltieren Reaktionen auftreten. Insgesamt dürfte die irritative Wirkung ganz eindeutig im Vordergrund stehen, so dass N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin nicht mit „Sh“ markiert wird. Zur Wirkung an den Atemwegen liegen keine Befunde vor, so dass ebenfalls keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

7 Literatur

- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (1988) Acute oral toxicity test in the rat. Safepharm Laboratories Limited, Derby, England, Projektnummer 102/17, Lonza Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (1994) Developmental toxicity study in rats. Inveresk Research International, Tranent, Schottland, Projektnummer 490730, Lonza Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (1995) Two generation reproduction study in rats. Inveresk Research International, Tranent, Schottland, Projektnummer 490924, Lonza Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (1996) Skin sensitisation in the guinea-pig. Huntington Life Sciences Ltd, Cambridgeshire, England, Projektnummer LZA 129/953059/SS, Lonza AG, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (2002 a) Dodecyldipropylenetriamine. Acute oral toxicity in rats "fixed dose method". CIT, Evreux, Frankreich, Studiennummer 23439 TAR, Akzo Nobel Surface Chemistry AB, Amersfoort, Niederlande, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (2002 b) Dodecyldipropylenetriamine. 13-Week dietary toxicity study in rats. CIT, Evreux, Frankreich, Studiennummer 23298 TCR, Akzo Nobel Surface Chemistry AB, Amersfoort, Niederlande, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (2002 c) Dodecyldipropylenetriamine. Acute dermal irritation in rabbits. CIT, Evreux, Frankreich, Studiennummer 23050 TAL, Akzo Nobel Surface Chemistry AB, Amersfoort, Niederlande, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (2002 d) Dodecyldipropylenetriamine. Bacterial reverse mutation test. CIT, Evreux, Frankreich, Studiennummer 25053 MMO, Akzo Nobel Surface Chemistry AB, Amersfoort, Niederlande, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (2002 e) Dodecyldipropylenetriamine. In vitro mammalian chromosome aberration test in cultured lymphocytes. CIT, Evreux, Frankreich, Studiennummer

- mer 23282 MLH, Akzo Nobel Surface Chemistry AB, Amersfoort, Niederlande, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (2002 f) Dodecylpropylenetriamine. In vitro mammalian cell gene mutation test in L5178Y TK⁺ mouse lymphoma cells. CIT, Evreux, Frankreich, Studiennummer 23283 MLY, Akzo Nobel Surface Chemistry AB, Amersfoort, Niederlande, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB (2005) Study of embryo-fetal development in rabbits by oral administration. LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG, Hamburg, Studiennummer 18167/04, Lonza AG, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Akzo Nobel Surface Chemistry AB und Lonza AG (2011) Combined chronic toxicity and carcinogenicity study of N-(3-amino-propyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine by dietary administration to CD[®] rats. LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG, Hamburg, Studiennummer 20570/06, Akzo Nobel Surface Chemistry AB, Stenungsund, Schweden und Lonza, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Akzo Nobel (2013) Fact sheet. European biocidal product regulation. 10. Oktober 2013, Akzo Nobel, Amsterdam, Niederlande,
http://sc.akzonobel.com/en/fabric-cleaning/Documents/Fact_sheet_Biocidal_Products_Directive.pdf
- Dejobert Y, Martin P, Piette F, Thomas P, Bergoend H (1997) Contact dermatitis from didecyl-dimethylammonium chloride and bis-(aminopropyl)-lauryl amine in a detergent-disinfectant used in hospital. *Contact Dermatitis* 37: 95–96
- Dibo M, Brasch J (2001) Occupational allergic contact dermatitis from N,N-bis(3-aminopropyl) dodecylamine and dimethyldidecylammonium chloride in 2 hospital staff. *Contact Dermatitis* 45: 40
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015 a) Information on registered substances. Dataset on N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine (CAS Number 2372-82-9), joint submission, first publication 15.07.2013, last modification 27.12.2015,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2015 b) Information on registered substances. Dataset on Ethylamine (CAS Number 75-04-7), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 29.12.2015,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2015 c) Information on registered substances. Dataset on Butylamine (CAS Number 109-73-9), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 29.12.2015,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2015 d) Information on registered substances. Dataset on Trimethylamine (CAS Number 75-50-3), joint submission, first publication 02.03.2011, last modification 06.01.2016,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2015 e) Information on registered substances. Dataset on Triethylamine (CAS Number 121-44-8), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 06.01.2016,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2015 f) Information on registered substances. Dataset on 2,2',2''-Nitrilotriethanol (CAS Number 102-71-6), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 30.01.2016,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, Harada T, Kaufmann W, Knippel A, Küttler K, Malarkey DE, Maronpot RR, Nishikawa A, Nolte T, Schulte A, Strauss V, York MJ (2012) Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes—conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. *Toxicol Pathol* 40: 971–994

- Houthoff E, Rugen P, Hart D (2015) Predictability of in vitro dermal assays when evaluating fatty amine derivatives. *Toxicol In Vitro* 29: 1263–1267
doi: 10.1016/j.tiv.2014.10.009
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2015) N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin, GESTIS-Stoffdatenbank,
<http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>
- Lonza Ltd (1996) Toxicokinetic study in the rat. Huntington Life Sciences Ltd, Cambridgeshire, England, Studiennummer LZA 108/961230, Lonza Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Lonza Ltd (2003) The in vitro percutaneous absorption through human skin at an incorporation rate of 1 % (w/v) in water. Inveresk Research, Tranent, Schottland, Studiennummer 23362, Lonza Limited, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Lonza AG (2004) 90-Day subchronic toxicity study by repeated oral administration via the diet to beagle dogs. LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG, Hamburg, Studiennummer 17420/03, Lonza AG, Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Messinger H (2014) An approach for the delineation of a generic cut-off value for local respiratory tract irritation by irritating or corrosive substances as a pragmatic tool to fulfill REACH requirements. *Regul Toxicol Pharmacol* 68: 317–324
doi: 10.1016/j.yrtph.2014.01.009
- De Quintana Sancho A, Ratón JA, Eizaguirre X (2014) Occupational allergic contact dermatitis caused by N,N-didecyl-N-methyl-poly(oxyethyl) ammonium propionate in a dental assistant. *Contact Dermatitis* 70: 379–380
- Schliemann S, Zahlten A, Krautheim A, Elsner P (2010) Occupational allergic contact dermatitis caused by N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine in a surface disinfectant. *Contact Dermatitis* 63: 290–291
- Schülke und Mayr (2008) Konservierungsmittel für technische Produkte, Wirkstoff: N-(3-Aminopropyl)-N-dodecylpropan-1,3-diamin. Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt,
http://www.schulke.co.uk/product/_/148/grotan-a-12/
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2015 a) Methylamine, PhysProp database,
<http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2015 b) Ethylamine, PhysProp database,
<http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2015 c) Trimethylamine, PhysProp database,
<http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- SRC (2015 d) Triethylamine, PhysProp database,
<http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>

abgeschlossen am 22.03.2017