

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248



Hydroxylamin und seine Salze

Nr. 62

Ausgabe 11/2000

1 Stoffname

- | | | |
|-----|---------------|--|
| 1.1 | Gebrauchsname | Hydroxylamin und seine Salze |
| 1.2 | IUPAC-Name | Hydroxylamin |
| 1.3 | CAS-Nr. | 7803-49-8 (Hydroxylamin)
5470-11-1 (Hydroxylaminhydrochlorid)
10039-54-0 (Hydroxylaminsulfat)
13465-08-2 (Hydroxylaminnitrat) |
| 1.4 | EINECS-Nr. | 232-259-2 (Hydroxylamin)
226-798-2 (Hydroxylaminhydrochlorid)
233-118-8 (Hydroxylaminsulfat)
236-691-2 (Hydroxylaminnitrat) |

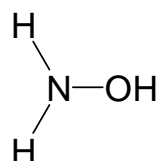
2 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Hydroxylamine
Hydroxylammonia
Hydroxylammoniak
Oxyammoniak
Hydroxylamine chloride
Hydroxylamin Hydrochlorid
Hydroxylamin-Hydrochlorid
Hydroxylammoniumchlorid
Hydroxylammonium chloride
Oxammonium hydrochloride
Bis(hydroxylamine)sulfate
Bis(hydroxylammonium)sulfat
Hydroxylaminsulfat

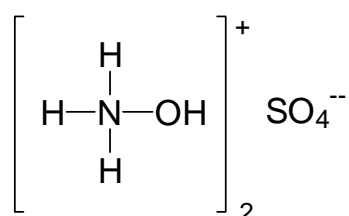
Hydroxylamin sulfate
Hydroxylammoniumsulfat
Hydroxylammonium sulfate
Hydroxylamin Nitrat
Hydroxylammonium nitrate

3 Struktur- und Summenformel

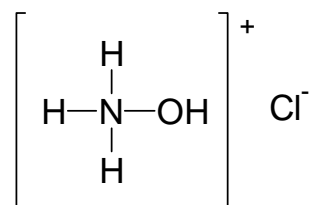
3.1 Strukturformel



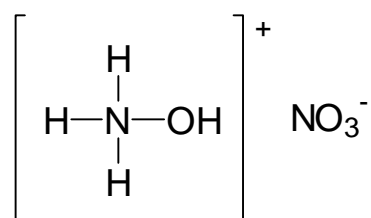
Hydroxylamin



Hydroxylaminsulfat



Hydroxylaminhydrochlorid



Hydroxylaminnitrat

3.2	Summenformel	H ₃ NO (Hydroxylamin) H ₈ N ₂ O ₉ S (Hydroxylaminsulfat) H ₄ NOCl (Hydroxylaminhydrochlorid) H ₄ N ₂ O ₄ (Hydroxylaminnitrat)
-----	--------------	--

4 Physikalisch-chemische Eigenschaften

4.1	Molekularmasse, g/mol	33,03 (Hydroxylamin) 69,50 (Hydroxylaminhydrochlorid) 164,14 (Hydroxylaminsulfat) 96,05 (Hydroxylaminnitrat)
4.2	Schmelzpunkt, °C	32,05 (Hydroxylamin) 33,10 (Hydroxylamin) 152 (Zersetzung, Hydroxylaminhydrochlorid) > 120 (Zersetzung, Hydroxylaminhydrochlorid) 151 (Hydroxylaminhydrochlorid) 170 (Zersetzung, Hydroxylaminsulfat) > 120 (Zersetzung, Hydroxylaminsulfat)
4.3	Siedepunkt, °C	56 - 57 (bei 29 hPa, Hydroxylamin) 58 (bei 29 hPa, Hydroxylamin) 142 (auf 1013 hPa extrapoliert, Hydroxylamin)
4.4	Dampfdruck, hPa	0,36 (bei 0 °C; Hydroxylamin) 7,1 (bei 32 °C; Hydroxylamin)
4.5	Dichte, g/cm ³	1,216 (Hydroxylamin) 1,206 (Hydroxylamin) 1,676 (Hydroxylaminhydrochlorid) 1,67 (Hydroxylaminhydrochlorid) 1,883 (Hydroxylaminsulfat)

4.6	Löslichkeit in Wasser	<p>leicht löslich (Hydroxylamin)</p> <p>94,5 g/100 g (bei 25 °C, Hydroxylaminhydrochlorid)</p> <p>46,6 g/100 g (bei 20 °C, Hydroxylaminhydrochlorid)</p> <p>sehr leicht löslich (Hydroxylaminhydrochlorid)</p> <p>63,8 g/100 g (bei 25 °C, Hydroxylaminsulfat)</p> <p>37,0 g/100 g (bei 20 °C, Hydroxylaminsulfat)</p>
4.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	<p>sehr leicht löslich in Methanol und Ethanol (Hydroxylamin)</p> <p>sehr wenig löslich in Chloroform, Benzol, Diethylether und Ethylacetat (Hydroxylamin)</p> <p>leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Chloroform und Benzol (Hydroxylamin)</p> <p>17,5 g/100 g (bei 25 °C) in Methanol (Hydroxylaminhydrochlorid)</p> <p>10,5 g/100 g (bei 25 °C) in 95-prozentigem Ethanol (Hydroxylaminhydrochlorid)</p> <p>14 g/100 g (bei 20 °C) in Methanol (Hydroxylaminhydrochlorid)</p> <p>leicht löslich in Alkohol (Hydroxylaminhydrochlorid)</p> <p>0,1 g/100 g (bei 25 °C) in Methanol (Hydroxylaminsulfat)</p> <p>0,2 g/100 g (bei 25 °C) in 95-prozentigem Ethanol (Hydroxylaminsulfat)</p>
4.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
4.9	pH-Wert	<p>alkalisch (Hydroxylamin)</p> <p>3,4 (bei 25 °C, Hydroxylaminhydrochlorid, 0,1 M)</p> <p>3,2 (bei 20 °C, Hydroxylaminhydrochlorid, 1 Gewichts-%)</p> <p>3,7 (bei 25 °C, Hydroxylaminsulfat, 0,1 M)</p> <p>3,6 (bei 20 °C, Hydroxylaminsulfat, 1 Gewichts-%)</p>

4.10 Umrechnungsfaktor	Hydroxylamin
	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 1,35 mg/m ³
	1 mg/m ³ \triangleq 0,74 ml/m ³ (ppm)
	Hydroxylaminhydrochlorid
	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 2,84 mg/m ³
	1 mg/m ³ \triangleq 0,35 ml/m ³ (ppm)
	Hydroxylaminsulfat
	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 6,70 mg/m ³
	1 mg/m ³ \triangleq 0,15 ml/m ³ (ppm)
	Hydroxylaminnitrat
	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 3,92 mg/m ³
	1 mg/m ³ \triangleq 0,26 ml/m ³ (ppm)

(bei 1013 hPa und 25 °C)

5 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

5.1 Herstellung

Hydroxylamin wird durch katalytische Hydrierung von Stickstoffmonoxid hergestellt.

5.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (Hydroxylamin sowie Hydroxylaminsulfat).

5.3 Verwendung

Zur Herstellung von Oximen und Lactamen, insbesondere von Caprolactam; Polymerisationslenker in Butadien-Styrol-Gemischen; Reduktionsmittel in fotografischen Entwicklerlösungen; Antioxidans; analytisches Reagens; Farbvermittler bei der Färbung von Acrylnitril-Fasern und dem Bedrucken von Wolle; Zwischenprodukt zur Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln und Pharmazeutika.

6 Zusammenfassung und Bewertung

Hydroxylamin und seine Salze werden sowohl durch die Haut als auch über die Atemwege und den Gastrointestinaltrakt bei entsprechender Ex-

position vom Körper aufgenommen. Über die Verteilung im Organismus und die Geschwindigkeit der Ausscheidung liegen keine verwertbaren Daten vor. Hydroxylamin wird auch als Zwischenprodukt im Zellstoffwechsel gebildet. Im Organismus verschiedener Säugetiere kann eine Hydroxylamin-Reduktase, die Hydroxylamin zu Ammoniak reduziert, nachgewiesen werden, deren Aktivität spezies- und altersabhängig zu sein scheint. Auch eine metabolische Oxidation von Hydroxylamin zu Nitrit und Nitrat ist beschrieben worden. Hydroxylamin und seine Abbauprodukte reagieren leicht mit vielen körpereigenen Stoffen, wie Proteinen und Nukleinsäuren.

Die oralen LD₅₀-Werte von Hydroxylamin und seinen Salzen für Ratte und Maus liegen überwiegend im Bereich zwischen 400 und 1000 mg/kg Körpergewicht, in dem Stoffe als gesundheitsschädlich angesehen werden. Auch die akuten Toxizitätsdaten nach dermalen und intraperitonealer Applikation passen weitgehend in dieses Bild. Ein akutes Inhalationsrisiko durch Hydroxylaminhydrochlorid und Hydroxylaminsulfat besteht nicht. Desgleichen wird die 1-stündige Inhalation des Nebels einer gesättigten wässrigen Hydroxylaminhydrochlorid- bzw. Hydroxylaminsulfat-Lösung (ohne Konzentrationsangabe) von Ratten symptomlos vertragen. Zielorgan des Hydroxylamins und seiner Salze ist bei allen geprüften Spezies das hämatopoetische System. Dosisabhängig kommt es nach einmaliger und wiederholter Applikation unabhängig vom Applikationsweg zu einer hämolytischen Anämie und Methämoglobinämie mit allen ihren Folgeerscheinungen. In letalen und subletalen Dosen bewirken die Stoffe zentrale Erregung und Krämpfe. Eine hämolytische Anämie ist beim Kaninchen bereits nach einer einmaligen dermalen Dosis von 10 mg Hydroxylaminsulfat/kg Körpergewicht (okklusiv) beobachtet worden.

Die wiederholte subkutane Zufuhr von 5 mg Hydroxylaminhydrochlorid/kg Körpergewicht über eine Woche an Kaninchen hat zu schweren Intoxikationserscheinungen mit Methämoglobinspiegeln bis zu 60 % und Todesfällen geführt, während die Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht über den gleichen Zeitraum keine Methämoglobinämie, jedoch eine mittelgradige Anämie bewirkt hat. Die tägliche Gabe von Hydroxylaminsulfat mit dem Trinkwasser an männliche und weibliche Wistar-Ratten über 4 Wochen führt in der höchsten Konzentration von 1600 ppm bei den Tieren zu einer schweren hämolytischen Anämie mit Methämoglobinämie, kompensatorisch gesteigerter Erythropoese und Zyanose. In niedrigeren Konzentrationen treten die Effekte in abgeschwächter Form auf. Der no effect level liegt in die-

ser Studie für die männlichen Ratten bei 3 ppm und für die weiblichen Ratten bei 18 ppm. An männlichen Kaninchen, die drei Wochen lang an 5 Tagen/Woche Hydroxylaminnitrat auf die Haut appliziert erhielten, bewirken Dosierungen von 0,7 bis 11,7 mg/kg Körpergewicht an der mit Mull abgedeckten Applikationsstelle Hautnekrosen, die sich bereits nach der ersten Behandlungswoche zu entwickeln beginnen. Alle Dosierungen ab 1,5 mg/kg Körpergewicht führen bereits nach einer Woche dosisabhängig zur Anämie der Tiere mit erniedrigter Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration und starker Heinz-Körper-Bildung. Ab einer Dosierung von 2,9 mg/kg Körpergewicht ist das Milzgewicht deutlich erhöht. Sonstige toxische Effekte des Hydroxylaminnitrats werden nicht beobachtet.

Die akute Hautreizwirkung von Hydroxylaminhydrochlorid und Hydroxylaminsulfat ist nur gering. Die Augenreizwirkung von Hydroxylaminhydrochlorid ist jedoch stark und innerhalb von einer Woche nur langsam oder überhaupt nicht reversibel. Hydroxylaminsulfat wirkt, wie Hydroxylamin selbst, schwach bis mäßig reizend auf das Auge.

Hydroxylaminhydrochlorid und Hydroxylaminsulfat wirken nach den vorliegenden Untersuchungen sensibilisierend an der Haut.

Nach 3-monatiger Gabe von Hydroxylaminsulfat über das Trinkwasser an Ratten kommt es in Konzentrationen von 250 und 50 ppm (entsprechend ca. 21 bzw. 4 mg/kg Körpergewicht/Tag) dosisabhängig zu Anämie mit entsprechenden hämatologischen Befunden und Hämosiderosis. Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration sind erniedrigt, die Zahl der Retikulozyten, der Heinz-Körper und der Jolly-Körper sowie die Bilirubinkonzentration im Serum steigt an. Mit der höchsten Konzentration kommt es zu einer Erhöhung des Milzgewichtes sowie des Leber- und Nierengewichtes. Hämosiderinspeicherungen werden in der Milz und der Leber beobachtet. In der 50 ppm-Gruppe treten die Effekte in abgeschwächter Form auf. Die Konzentration von 10 ppm (entsprechend ca. 1 mg/kg Körpergewicht/Tag) bewirkt keine substanzbedingten Schädigungen. Bei etwa 5-monatiger Zufuhr von Hydroxylaminhydrochlorid an Ratten in Dosen von 333 bis 380 mg/kg Körpergewicht über Trinkmilch werden Milzvergrößerungen um das 4- bis 5fache und Schilddrüsenatrophie beschrieben. Kaninchen zeigen nach intravenöser Injektion von 2,5 mg Hydroxylaminhydrochlorid/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von bis zu 19 Monaten Methämoglobinbildung, Anämie und Retikulozytose. Nach 12-wöchiger Verabreichung von Hydroxylaminsulfat an Mäuse über das Trinkwasser (1640 bzw. 3280 mg/l)

kommt es zu Anämie, Leukozytose und Milzvergrößerung. Diese Veränderungen erweisen sich nach 8 bzw. 18 Wochen als reversibel. Auch bei längerfristiger Behandlung von Hunden (50 bis 70 mg/kg Körpergewicht über 2 bis 4 Monaten), Meerschweinchen (300 bis 500 mg/kg Körpergewicht bis zu 235 Tagen) und Milchkühen (40 bis 60 bzw. 22 und 44 mg/kg Körpergewicht über bis zu 112 Tage) mit Hydroxylaminhydrochlorid haben als toxische Effekte Methämoglobinbildung und Schädigung des hämatopoetischen Systems im Vordergrund gestanden.

Zum gentoxischen Potenzial von Hydroxylamin und seinen Salzen liegt eine Vielzahl von Ergebnissen vor. Die Versuche sind allerdings meist nicht nach den heute üblichen Methoden durchgeführt worden und die Ergebnisse sind teilweise uneinheitlich. In vitro sind zahlreiche und verschiedene Tests auf Genmutationen positiv, mit Ausnahme der durchgeführten Salmonella/Mikrosomen-Teste, die mit und ohne metabolische Aktivierung fast ausschließlich negative Ergebnisse gezeigt haben. Untersuchungen auf klastogene Wirkung sind fast ausnahmslos positiv, desgleichen die Tests auf DNA-Wechselwirkungen. In vivo sind die Untersuchungen an *Drosophila melanogaster* fast ausnahmslos positiv, desgleichen ein Test an Heuschrecken. Hydroxylaminsulfat erweist sich im dominanten Letal-Test und im Mikronukleustest, Hydroxylaminhydrochlorid im Chromosomenaberrationstest im Knochenmark an Mäusen als negativ. Dem steht ein positives Ergebnis an Spermatozyten mit Hydroxylamin behandelte Mäuse gegenüber. Insgesamt ist eine gentoxische Wirkung des Hydroxylamins und dessen Salzen in vitro als gesichert anzusehen, und zwar sowohl im Sinne von Genmutationen als auch von Chromosomenmutationen. In vivo sind gentoxische Effekte in Insekten (Fliegen, Heuschrecken) nachweisbar, in Säugtieren kaum. Es entsteht der Eindruck, dass im letzteren Fall das hochreaktive Hydroxylamin-Molekül die Wirkorte im Organismus nicht erreicht. Die Möglichkeit, dass Hydroxylamin und seine Salze am Applikationsort gentoxische Schäden bewirken, kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Gezielte Untersuchungen zur Kanzerogenität von Hydroxylamin und seinen Salzen nach den heute üblichen Prüfrichtlinien liegen nicht vor. Die vorliegenden Zelltransformationsteste sind teils positiv, teils negativ. In älteren Untersuchungen werden nach lebenslanger Gabe von Hydroxylaminhydrochlorid im Futter oder Trinkwasser bei Mäusen keine substanzbedingten Tumoren gefunden. Bei weiblichen C3H/HeN-Mäusen mit sehr hoher Rate an spontanen Mammatumoren bewirkt die lebenslange Gabe von Hydro-

xylamin-Salzen im Futter oder Trinkwasser eine erhebliche Reduktion der Zahl der Spontantumoren. Dieser Effekt wird auf die Beeinflussung hormoneller Faktoren zurückgeführt. An Ratten, bei denen Mammatumoren durch 7,12-Dimethylbenz(a)anthracen (DMBA) ausgelöst wurden, treten deutliche Effekte auf die Ausbildung von Tumoren durch Gabe von Hydroxylaminsulfat im Trinkwasser nur dann auf, wenn die Hydroxylamin-Behandlung 14 Tage nach der Gabe von DMBA einsetzte und nicht, wenn schon 14 Tage vor der DMBA-Behandlung mit der Applikation von Hydroxylaminsulfat begonnen wurde. In einer neueren Studie an C3H/HeN- und C3H/HeJ(+)-Mäusen, die alle eine hohe Rate an spontanen Mammatumoren besitzen, wird nur bei den C3H/HeN-Mäusen eine deutliche Verringerung der Zahl der gebildeten Mammatumoren durch die lebenslange Gabe von Hydroxylaminsulfat im Trinkwasser bewirkt, nicht jedoch bei den C3H/HeJ(+)-Mäusen, bei denen die Tumoren durch das Milch-übertragene Virus (MIV) ausgelöst werden. In beiden Mäusestämmen ist die Gesamtzahl aller auftretenden neoplastischen Veränderungen mit und ohne Behandlung durch Hydroxylaminsulfat gleich, nur wird durch die Behandlung das Tumorspektrum verschoben. In beiden Mäusestämmen treten unter Hydroxylaminsulfat-Behandlung deutlich vermehrt Hämangiome der Milz bzw. der Lymphknoten auf. Die Autoren führen dieses auf die toxische Wirkung des Hydroxylamins auf die Milz und das hämatopoetische System zurück.

Eine embryotoxische bzw. teratogene Wirkung von Hydroxylamin bzw. Hydroxylaminhydrochlorid wird meist nur unter außergewöhnlichen Versuchsbedingungen (Injektion in die embryonale Leibeshöhle oder intravenöse Injektion bei Kaninchen, Injektion in die Luftkammer von Hühnereiern) beobachtet. Nach intraperitonealer Zufuhr treten bei Ratten selbst nach maternaltoxischen Dosen (bis 59,3 mg/kg Körpergewicht) bei den Nachkommen keine Missbildungen auf. Zwei weitere Untersuchungen (nach OECD-Richtlinie Nr. 414) an Ratten, die vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit per os mit der Schlundsonde bis in den maternaltoxischen Bereich mit Hydroxylaminsulfat behandelt worden sind, haben keine Anzeichen für eine teratogene, embryotoxische oder fetotoxische Wirkung des Stoffes gezeigt. Kälber von Kühen, die vom 3. Monat der Trächtigkeit an bis zum Abschluss der Gravidität über das Futter mit Hydroxylaminhydrochlorid behandelt sind, zeigen keine Missbildungen. Eine 3-monatige tägliche Behandlung von männlichen und weiblichen Ratten mit bis zu 21 mg Hydroxylaminsulfat/kg Körpergewicht über das Trinkwasser hat keine Veränderungen der Gewichte

der Geschlechtsorgane oder der an ihnen erhobenen makroskopischen und mikroskopischen Befunde erbracht.

Es besteht ein Hinweis auf neurotoxische Wirkungen von Hydroxylaminhydrochlorid und -sulfat in hoher Dosierung bei Ratten. Die nach letalen bzw. subletalen Dosen auftretenden motorischen Erregungszustände und Krämpfe dürften Folge der durch die Methämoglobinbildung erzeugten Hypoxämie und somit sekundär sein.

Beim Umgang mit Hydroxylamin sollen am Ende eines Arbeitstages bei Beschäftigten Methämoglobinkonzentrationen von bis zu 25 % aufgetreten sein. Nach versehentlicher oraler Aufnahme von „zwei Schluck“ einer Hydroxylamin-Lösung ist es zu Übelkeit, Erbrechen, Zyanose und nur langsam reversibler hämolytischer Anämie gekommen. Beim Menschen sind lokale Hautirritationen durch Hydroxylaminhydrochlorid beschrieben worden. Diagnostische Tests auf Hautallergien gegen Hydroxylaminhydrochlorid und Hydroxylaminsulfat sind positiv ausgefallen.

Zurzeit wird gemäß einer Empfehlung des wissenschaftlichen Beratergremiums der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie eine Kanzerogenitätsstudie von der BASF AG durchgeführt.

7 Einstufungen und Grenzwerte

Hydroxylamin und seine Salze sind von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2000 mit „Sh“ für hautsensibilisierende Stoffe markiert worden. Im Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG sind Hydroxylamin und seine Salze mit R43 als sensibilisierend legal eingestuft und gekennzeichnet worden.

8 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Im Hinblick auf die Methämoglobinbildung - auch nach dermalen Aufnahme - sind arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, angelehnt an den Berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G 33 (aromatische Nitro- und Aminoverbindungen), angezeigt, obwohl es sich um ein nicht aromatisches Amin handelt.

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de