

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 11/00

ISSN 0937-4248

# Piperidin

Nr. **72**

CAS-Nr. 110-89-4



**BG Chemie**  
Berufsgenossenschaft der  
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

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](mailto:praevention@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de](http://www.bgchemie.de)

# Piperidin

## Piperidine

### 1 Zusammenfassung und Bewertung

Piperidin wird sowohl über die Haut und die Atemwege als auch aus dem Magen-Darm-Trakt vom Körper gut aufgenommen. Der Stoff kommt in der Natur in kleinen Konzentrationen weit verbreitet vor. Er ist Inhaltsstoff von Pflanzen und wird in verschiedenen Organen von Nichtsäugern und Säugern nachgewiesen. Säugetiere synthetisieren im Körper Piperidin, wahrscheinlich aus der Aminosäure Lysin. Piperidin wird vermutlich zum größten Teil unverändert aus dem Organismus ausgeschieden. Säugetiere und auch der Mensch scheiden Piperidin unter physiologischen Bedingungen in Mengen von mehreren mg/l im Urin aus. Ein oxidativer Abbau des Piperidins ist in vitro in Untersuchungen an Rattenlebermikrosomen nachgewiesen worden. Da aber keine quantitativen Daten vorliegen, kann die Bedeutung dieses Abbauweges nicht abgeschätzt werden. Auch zur Kinetik der Aufnahme und Ausscheidung des Piperidins liegen keine quantitativen Daten vor.

Die Daten zur akuten Toxizität von Piperidin zeigen - mit Ausnahmen - eine recht gute Übereinstimmung und weisen darauf hin, daß Piperidin als exogener Stoff nach Zufuhr über verschiedene Expositionswege gesundheits-schädliche Eigenschaften besitzt. Die am häufigsten bestimmte  $LD_{50}$  oral an der Ratte liegt gut übereinstimmend bei etwa 400 mg/kg Körpergewicht. Nach tabellarisch publizierten und somit nicht bewertbaren Angaben sollen Mäuse und Kaninchen wesentlich empfindlicher gegen Piperidin sein. Zur dermalen akuten Toxizität liegt nur eine Untersuchung am Kaninchen vor mit einer  $LD_{50}$  von 276 mg/kg Körpergewicht, die zeigt, daß der Stoff auch nach dermalen Applikation vergleichbar wie oral - hier eher stärker - wirksam wird. Die akute Toxizität nach Inhalation ist an Maus und Ratte geprüft worden und zeigt eine Übereinstimmung der Größenordnung. Die  $LC_{50}$  liegt bei 6000 mg/m<sup>3</sup> über 2 Stunden (Maus) bzw. bei 4800 bis 13920 mg/m<sup>3</sup> über 4 Stunden (Ratte). Bei der intraperitonealen Applikation von Piperidin an Mäuse und Ratten liegt die  $LD_{50}$  bei < 50 mg/kg Körpergewicht. Die Symptomatik bei der akuten Vergiftung durch Piperidin ist wenig stoffspezifisch. Bei der oralen Verabreichung stehen gastrointestinale Blutun-

gen und Nekrosen, ausgelöst durch die stark reizenden und ätzenden Eigenschaften des Stoffes, im Vordergrund.

Bei der wiederholten Zufuhr von Piperidin an Ratten über das Trinkwasser (90 mg/kg Körpergewicht/Tag über 2 Wochen an 5 Tagen/Woche) sind neben einem deutlichen Körpergewichtsverlust Lebernekrosen und Nierenschäden beobachtet worden. In einer 4-Wochen-Studie zur Inhalationstoxizität gemäß OECD-Richtlinie Nr. 412 von Piperidin an Ratten (6stündige Ganzkörperbehandlung an 5 Tagen/Woche) ist es bis zu einer Konzentration von 70 mg/m<sup>3</sup> zu keinen substanzbedingten Abweichungen von den Werten der Kontrolltiere gekommen. Bei einer Konzentration von 348 mg/m<sup>3</sup> ist ein schwacher Anstieg der relativen Lebergewichte und eine Tendenz zur Verlangsamung der Körpergewichtsentwicklung beobachtet worden. Im Rahmen dieser Studie durchgeführte, umfassende funktionelle und neurohistopathologische Untersuchungen zur Neurotoxizität haben keinerlei Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung ergeben.

Piperidin wirkt auf Haut und Auge von Kaninchen ätzend.

Bei einer mit veralteten Methoden durchgeführten und nur bedingt bewertbaren Studie mit Ganzkörperinhalationsbehandlung von Ratten und Kaninchen über 4 Monate (4 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche) sind bei einer Konzentration von 10 mg Piperidin/m<sup>3</sup> Störungen der Leber- und der Nierenfunktion sowie der Spermatogenese und Veränderungen des Blutbildes beschrieben worden.

Die zum gentoxischen Potential von Piperidin vorliegenden Untersuchungsergebnisse sind fast durchgehend negativ. Es kann davon ausgegangen werden, daß Piperidin keine gentoxische Wirkung besitzt. Einem singulären positiven Ergebnis im Salmonella/Mikrosomen-Test, das nur in einem der zwei untersuchten Stämme erhoben worden ist, stehen drei Prüfungen mit eindeutig negativem Ergebnis in diesem Testsystem gegenüber. Keine Relevanz für die Beurteilung des gentoxischen Potentials von Piperidin hat auch der an Maus-Lymphoma-Zellen im sehr hohen Konzentrationsbereich bei einer Zelltodesrate von 76 und 96 % ohne metabolische Aktivierung erhobene positive Befund hinsichtlich der Induktion von Genmutationen. Mit metabolischer Aktivierung haben die Autoren keinen positiven Effekt gefunden. Auch in in vivo-/in vitro-Testen (Host Mediated Assay) an der Maus und Salmonella typhimurium hat sich kein Hinweis auf eine

genmutagene Wirkung von Piperidin ergeben. Die DNA-schädigende Wirkung von Piperidin ist in vitro im DNA-Repair-Test an *Escherichia coli* polA<sup>-</sup> und K12-Stämmen, in Testen hinsichtlich der Induktion von DNA-Strangbrüchen an primären Rattenhepatozyten und Maus-Lymphoma-Zellen, im Host Mediated Assay an der Maus und *Escherichia coli* K12-Stämmen sowie in vivo an der Ratte mit Untersuchungen hinsichtlich der Induktion von DNA-Strangbrüchen in Leukozyten, Ösophagus-Zellen und Leberzellen untersucht worden. Mit Ausnahme eines positiven Einzelbefundes in der obersten mit metabolischer Aktivierung an Maus-Lymphoma-Zellen geprüften Konzentration waren sämtliche zur DNA-schädigenden Wirkung von Piperidin erhobenen Befunde negativ. Im in vivo-Mikrokerntest an der Maus sind nach einmaliger oraler Applikation von bis zu 400 mg Piperidin/kg Körpergewicht (maximal tolerierte Dosis) keine Chromosomenschäden festgestellt worden.

In mehreren Studien an Ratten und Mäusen sind beim Einsatz von reinem Piperidin keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung gefunden worden, so an A/He-Mäusen, die in 6½ Wochen 19mal 50 mg Piperidin/kg Körpergewicht intraperitoneal appliziert erhalten haben (18 Wochen Nachbeobachtung), oder an Sprague-Dawley-Ratten, die in einer Studie 75 Wochen lang und in einer weiteren Studie 50 Wochen lang Piperidin mit dem Trinkwasser erhalten haben (0,1 bzw. 0,09 % Piperidin im Wasser). Obwohl es nach diesen negativen Befunden zur kanzerogenen Wirkung von Piperidin und den oben dargestellten, überwiegend negativen Befunden zur Gentoxizität unwahrscheinlich erscheint, daß es selbst als Molekül Krebs im Körper auslösen kann, so ist doch die Hypothese nicht von der Hand zu weisen, daß Piperidin indirekt durch Umsetzung mit im Körper vorhandenem Nitrit oder Nitrat zu dem nachweislich kanzerogenen N-Nitrosopiperidin eine krebserzeugende Wirkung entfalten könnte. Die vorliegenden Befunde sind hier widersprüchlich. Bei den Ratten hat auch die zusätzliche Zugabe von 0,2 % Natriumnitrit zum Trinkwasser zu keiner Veränderung der Überlebensrate oder der Tumorfrequenz gegenüber den Kontrollen geführt. Auf der anderen Seite ist die Bildung von N-Nitrosopiperidin aus Natriumnitrit und Piperidin im Magen und im Dünndarm der Ratte in situ und im isolierten Magensaft der Ratte in vitro nachgewiesen worden. Auch in der Rattenblase wird aus Natriumnitrit und Piperidin die Nitroso-Verbindung gebildet. In einer Untersuchung an ddy-Mäusen ist es gelungen, auch den Nachweis zu führen, daß die gleichzeitige Gabe von Nitrit und Piperidin zu einer deut-

lichen Erhöhung der Blasentumorrate führt, wenn Piperidin-Hydrochlorid in Pellets mit Cholesterin chirurgisch in die Blase der Tiere gebracht und diesen Natriumnitrit im Trinkwasser (0,1prozentig) über 40 Wochen verabreicht worden ist. Die niedrige Rate an Blasentumoren in der Kontrolle ist im Fall der Belastung der Tiere mit Piperidin allein nicht signifikant erhöht gewesen (von 10 auf 13,5 %). Bei gleichzeitiger Gabe von Natriumnitrit ist sie auf 52,3 % gestiegen. Ist zusätzlich noch Ascorbinsäure verabreicht worden, so hat sich die Blasentumorrate auf 20 % reduziert, da Ascorbinsäure die Bildung der Nitroso-Verbindung stark vermindert. Zusammengekommen zeigen die Befunde, daß mit einer direkten kanzerogenen Wirkung des Piperidins kaum gerechnet, aber eine indirekte Wirkung über die Bildung von N-Nitrosopiperidin nicht ausgeschlossen werden kann. Das Ausmaß dieser Wirkung hängt von den Konzentrationen an Piperidin und Nitrit ab, die im Körper zusammentreffen. Quantitative Erkenntnisse liegen dazu nicht vor.

Eine teratogene Wirkung des Piperidins ist bei zwei Studien an Ratten und einer orientierenden Studie an Kühen nicht nachgewiesen worden. In einer der Rattenstudien ist bei der täglichen Inhalation von 100 mg Piperidin/m<sup>3</sup> ab dem 4. Trächtigkeitstag eine Verminderung der Zahl der Gelbkörper, der Implantationsstellen und eine Reduzierung der Fetenzahl aufgetreten. Außerdem sind die Fetengewichte um 25 % reduziert gewesen, wenn die Muttertiere während der ganzen Trächtigkeit behandelt worden sind. Diese Effekte können der maternalen Toxizität des Piperidins zugeschrieben werden. Bei der zweiten Inhalationsstudie an Ratten, bei der vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit täglich 6 Stunden mit Piperidin in Konzentrationen von 5, 20 und 80 ppm (entsprechend 17,4, 69,6 und 416,4 mg/m<sup>3</sup>) behandelt worden ist, sind diese Effekte auch bei einer Konzentration von 416 mg Piperidin/m<sup>3</sup> nicht aufgetreten. Eine Einwirkung des Piperidins auf die embryofetale Entwicklung ist nicht nachgewiesen worden (fetaler no observed effect level (NOEL) von 80 ppm bei einem maternalen NOEL von 5 ppm). Das gleiche gilt für eine Untersuchung an 2 trächtigen Herford-Kühen, die vom Tag 45 bis 75 der Trächtigkeit täglich 8 g Piperidin/Tier oral in einer Kapsel verabreicht erhalten haben. Die beiden gesund geborenen Kälber sind frei von Anzeichen einer Mißbildung gewesen. Ein schwacher Hinweis auf eine mögliche Fertilitätsstörung durch Piperidin stammt aus einer nur schwer zu bewertenden Studie zur Inhalationstoxizität an Ratten und Kaninchen über 4 Monate. Die verabreichte Konzentration von 10 mg/m<sup>3</sup> hat

bei beiden Spezies zu Störungen der Spermatogenese und der Menge an normalen Spermien geführt, während 2 mg/m<sup>3</sup> diese Effekte nicht verursacht haben. Letzterer Effekt ist innerhalb eines Monats nicht reversibel gewesen.

Die neurotoxische Wirkung von Piperidin ist in einer 28-Tage-Inhalationsstudie an Ratten entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 412 durch Beobachtung einer Batterie von insgesamt 32 sensorischen und motorischen Funktionsparametern und neurohistopathologischer Befundung nach Perfusionsexzision in Anwendung der entsprechenden EPA-Richtlinien umfassend untersucht worden. Konzentrationen bis zu 100 ppm (348 mg/m<sup>3</sup>) haben keinerlei Einfluß gezeigt.

Außer einer Untersuchung zur Wirkung von Piperidin auf die Zilienaktivität der Trachea von Hühnerembryonen, die negativ verlaufen ist, beziehen sich die anderen in der Literatur beschriebenen Effekte des Piperidins auf seine seit langem bekannte pharmakologische Aktivität. Das in seiner chemischen Struktur dem Coniin und Nikotin nahe verwandte Piperidin kann sowohl periphere als auch zentrale Wirkungen entfalten. Peripher stehen Blutdruckerhöhung, Steigerung der Atmung und Muskelkontraktion im Vordergrund. Als zentrale Wirkungen werden Verlängerung der Schlafzeit nach Anästhesie, Herabsetzung des Fluchtverhaltens, Hemmung der Aggressivität und zerebrale synaptische Stimulation angegeben.

Publizierte Erfahrungen mit Piperidin am Menschen sind nur sehr spärlich vorhanden. Es wird von einem Transportunfall berichtet, bei dem der nur kurzfristige Kontakt der Haut mit flüssigem Piperidin zu schweren Verätzungen führte. Bei 4 klinischen Fällen einer allergischen Kontaktdermatitis durch das Tragen von Gummihandschuhen ist bei 2 Patienten im Patch-Test eine Überempfindlichkeit gegen Piperidin nachgewiesen worden, das als Inhaltsstoff im Material der Gummihandschuhe analysiert worden ist. Bei Arbeitern, die betrieblichen Umgang mit Piperidin gehabt haben, sind im Zeitraum von 1989 bis 1998 keine Fälle von Hautsensibilisierung beobachtet worden. Das gleiche gilt für 448 Patienten ohne berufsbedingte Exposition, bei denen im Zeitraum von 1996 bis 1998 keine allergischen Reaktionen bei Testung mit Piperidin beobachtet wurden. In einer Studie an freiwilligen Probanden, die 100 mg Piperidin in physiologischer Kochsalzlösung über die ersten 30 Minuten des einsetzenden Schlafes intravenös infundiert erhalten haben, ist festgestellt worden, daß Piperidin keinen Ein-



fluß auf die Standardschlafcharakteristika hat. Die schlafbegleitende Ausschüttung an Wachstumshormon ist durch Piperidin gesteigert worden. Ebenfalls an freiwilligen Probanden ist eine Reizschwelle bei der Einatmung von Piperidin-Dämpfen bei einer Konzentration von 90 mg/m<sup>3</sup> ermittelt worden.

## Summary and assessment

*Piperidine is absorbed well by the body via both the skin, the respiratory tract and the gastrointestinal tract. The chemical occurs widely in nature at low concentration levels. It is a constituent of plants and is detected in various organs of mammalian and non-mammalian species. Mammals synthesise piperidine in the body, probably from the amino acid lysine. Presumably, piperidine is for the most part eliminated from the body as unchanged substance. Mammals, including humans, excrete piperidine in urine in amounts of several mg/l under physiological conditions. Piperidine has been demonstrated to undergo oxidative metabolism in vitro in studies on rat liver microsomes. However, in the absence of quantitative data the importance of this metabolic route can not be assessed. Equally, there are no quantitative data on the absorption and elimination kinetics of piperidine.*

*The acute toxicity data for piperidine are – with exceptions – in relatively good agreement and suggest that as a xenobiotic, piperidine is harmful upon administration via different routes of exposure. The values found for the most frequently determined parameter, the oral LD<sub>50</sub> in the rat, are found to be in good agreement at approximately 400 mg/kg body weight. According to information published in a tabular format and therefore unsuitable for evaluation, mice and rabbits are reported to be considerably more sensitive to piperidine. The only acute dermal toxicity study available was conducted in the rabbit and yielded an LD<sub>50</sub> of 276 mg/kg body weight, demonstrating that the effects of dermal and oral exposure to the chemical are similar, with a tendency to be greater on oral dosing. Acute inhalation toxicity was investigated in the mouse and the rat, the data showing agreement in terms of the order of magnitude. The LC<sub>50</sub> values were 6000 mg/m<sup>3</sup> after 2-hour exposure (mouse) and 4800 to 13920 mg/m<sup>3</sup> after 4-hour exposure (rat). Following intraperitoneal administration of piperidine to rats and mice the LD<sub>50</sub> was < 50 mg/kg body weight. The clinical signs seen in acute piperidine intoxication are not very substance-specific. Oral administration primarily produces gastrointestinal bleeding and necrosis which are induced by the severe irritant and corrosive properties of the chemical.*

*Following repeated administration of piperidine to rats in their drinking water (90 mg/kg body weight/day, 5 days/week for 2 weeks), liver necrosis and renal injury were observed in addition to marked body weight loss. In a 4-week inhalation toxicity study of piperidine in rats (6-hour whole-body ex-*

posure on 5 days/week) which was conducted in accordance with OECD guideline No. 412, there were no substance-related changes up to a concentration level of 70 mg/m<sup>3</sup>, compared with the readings obtained from the controls. At a concentration of 348 mg/m<sup>3</sup>, a slight increase in relative liver weights and a tendency towards retardation of body weight gain was observed. Comprehensive functional and neurohistopathological investigations on the chemical's neurotoxicity which were carried out within the framework of the study gave no indications of any neurotoxic effects.

*Piperidine has a corrosive effect on the skin and eyes of rabbits.*

*In a study which is of limited evaluability because it employed antiquated methods, whole-body inhalation exposure of rats and rabbits to a piperidine concentration of 10 mg/m<sup>3</sup> for 4 months (4 hours/day, 5 days/week) is reported to have caused impairment of hepatic function, renal function and spermatogenesis as well as blood count alterations.*

*The available results of the studies on the genotoxic potential of piperidine are nearly all negative. It may therefore be assumed that piperidine is devoid of genotoxicity. In the Salmonella/microsome assay, a singular positive outcome which was obtained only in one of two strains tested is outbalanced by three tests that gave clearly negative results in that test system. Similarly, the positive result with regard to induction of gene mutations seen in mouse lymphoma cells in the very high concentration range with cell death rates of 76 and 96% in the absence of metabolic activation is of no relevance to the assessment of the genotoxic potential of piperidine. In the presence of metabolic activation, the investigators observed no positive effect. Equally, in-vivo and in-vitro tests (Host Mediated Assay) in the mouse and in Salmonella typhimurium gave no indications that piperidine causes gene mutations. The DNA-damaging effects of piperidine have been investigated in vitro in the DNA repair test on Escherichia coli strains polA<sup>-</sup> and K12, in tests for induction of DNA strand breaks in primary rat hepatocytes and mouse lymphoma cells, in the Host Mediated Assay in the mouse and in Escherichia coli K12 strains as well as in vivo in rat studies on the induction of DNA strand breaks in leukocytes, oesophageal cells and hepatocytes. With the exception of one single positive result at the highest concentration level tested on mouse lymphoma cells in the presence of metabolic activation, all findings regarding the DNA-damaging effect of piperidine were negative. In the mouse micronucleus test carried out in vivo,*

*single oral administration of piperidine was not observed to cause chromosomal damage at dose levels of up to 400 mg/kg body weight (maximum tolerated dose).*

*In several studies in which rats and mice were exposed to pure piperidine, no indications of carcinogenicity were found. The studies were conducted in A/He mice receiving 19 piperidine doses of 50 mg/kg body weight by intraperitoneal injection within 6½ weeks (followed by an 18-week observation period) and in Sprague-Dawley rats, which were given piperidine in their drinking water for 75 weeks in one study and for 50 weeks in another (0.1 and 0.09% piperidine, respectively, in water). In view of the negative carcinogenicity and the predominantly negative genotoxicity findings described above, it appears unlikely that the piperidine molecule itself is capable of inducing cancer in the body. Nevertheless, the hypothesis can not be rejected a priori that by reacting with the nitrite or nitrate present in the body, the chemical could undergo biotransformation to the confirmed carcinogen, N-nitrosopiperidine, thus producing carcinogenic effects in an indirect manner. The available results are conflicting in this respect. In the rat studies, addition of 0.2% sodium nitrite to the drinking water also did not result in a change in survival rate or tumour incidence relative to the controls. On the other hand, it has been demonstrated that sodium nitrite and piperidine react to form N-nitrosopiperidine in situ in the stomach and the small intestine of the rat as well as in vitro in isolated gastric juice of the rat. Similarly, sodium nitrite and piperidine react to form the nitroso compound in the urinary bladder of the rat as well. A study in ddY mice successfully demonstrated that simultaneous administration of nitrite and piperidine led to a marked increase in the incidence of urinary bladder cancer when cholesterol pellets containing piperidine hydrochloride were surgically implanted into the urinary bladder and the rats were given sodium nitrite (0.1%) in their drinking water for 40 weeks. The low incidence of urinary bladder tumours in the control group was not significantly increased following exposure to piperidine alone (increase from 10 to 13.5%). Following simultaneous administration of sodium nitrite, it rose to 52.3%. When ascorbic acid was administered in addition, the incidence of bladder cancer dropped to 20% since ascorbic acid greatly reduces formation of the nitroso compound. The overall conclusion is that piperidine appears hardly likely to possess direct carcinogenicity but that an indirect carcinogenic effect via N-nitrosopiperidine can not be excluded. The size of the effect depends on*

*the concentrations of piperidine and nitrite present in the body at the same time. No quantitative data are available on this aspect.*

*No teratogenic activity of piperidine was detected in two rat studies and one exploratory study in cows. In one of the rat studies, daily inhalation of piperidine at 100 mg/m<sup>3</sup> was found to be associated with a reduction in the numbers of corpora lutea, implantation sites and foetuses from day 4 of gestation. Furthermore, foetal weights were reduced by 25% if the dams received treatment throughout the entire period of gestation. These effects are attributable to the maternal toxicity of piperidine. In the second inhalation study, in which rats were exposed to piperidine at concentrations of 5, 20 and 80 ppm (equivalent to 17.4, 69.6 and 416.4 mg/m<sup>3</sup>) for 6 hours per day from day 6 to 15 of pregnancy, these effects did not occur even at a concentration level of 416 mg piperidine/m<sup>3</sup>. There was no detectable effect of piperidine on embryofoetal development (the foetal no observed effect level (NOEL) was 80 ppm while the maternal NOEL was 5 ppm). The same applies to a study in 2 pregnant Herford cows which were given daily oral piperidine doses of 8 g/cow in a capsule on days 45 to 75 of gestation. Both of the calves born were healthy and showed no signs of any malformation. Weak evidence of a possible impairment of fertility due to piperidine was obtained from a 4-month inhalation toxicity study in rats and rabbits which was difficult to evaluate. In both species, the administered concentration of 10 mg/m<sup>3</sup> resulted in impairment of spermatogenesis and the amount of normal sperms, while 2 mg/m<sup>3</sup> did not cause these effects. The latter effect was not reversible within one month.*

*The neurotoxicity of piperidine was comprehensively investigated in a 28-day inhalation study in rats in accordance with OECD guideline No. 412, by means of a functional observational battery comprising a total of 32 parameters of sensory and motor function and neurohistopathological examination upon perfusion fixation, applying the relevant EPA guidelines. Concentration levels up to 100 ppm (348 mg/m<sup>3</sup>) showed no effect.*

*In addition to the effect of piperidine on ciliary activity in the trachea of chicken embryos, as reported in a study which gave negative results, other effects of piperidine described in the literature relate to the chemical's long-known pharmacological activity. Closely related to coniine and nicotine in terms of chemical structure, piperidine is capable of producing both peripheral and central effects. Peripherally, the predominant actions include in-*

*creases in blood pressure, respiration and muscle contraction. The chemical's central actions are reported to include prolongation of sleeping time following anaesthesia, partial inhibition of escape response, inhibition of aggressive behaviour and cerebral synaptic stimulation.*

*Publications on experience with piperidine in humans are very rare. One case is reported in which brief accidental skin contact in the process of transferring liquid piperidine resulted in severe chemical burns. In four clinical cases of allergic contact dermatitis due to wearing rubber gloves, two patch-tested patients were found to be hypersensitive to piperidine, which was analytically confirmed to be a constituent of the material from which the rubber gloves were made. In workers handling piperidine at work no cases of skin sensitisation were observed in the period from 1989 to 1998. Similarly, 448 patients without occupational exposure showed no allergic reactions to piperidine upon testing in the period from 1996 to 1998. In a study in volunteers who received intravenous infusions of 100 mg piperidine in physiological saline solution for 30 minutes starting at sleep onset, piperidine was not noted to cause any alteration in the standard sleep parameters measured. Sleep-related secretion of growth hormone was enhanced by piperidine. In another study in volunteers, the threshold concentration for the irritant action of piperidine vapour inhalation was determined as 90 mg/m<sup>3</sup>.*

## 2 Stoffname

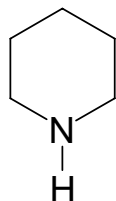
2.1	Gebrauchsname	Piperidin
2.2	IUPAC-Name	Piperidin
2.3	CAS-Nr.	110-89-4
2.4	EINECS-Nr.	203-813-0

## 3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Azacyclohexan  
Cyclopentimine  
Hexahydropyridin  
Hexazane  
Pentamethylenimin  
Cypentil

## 4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel  $C_5H_{11}N$

## 5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	85,15	
5.2	Schmelzpunkt, °C	- 7,0	(Reinhardt und Brittelli, 1981)
		- 9,0	(Parmeggiani, 1983)
		- 10,5	(Heilen et al., 1993)
		- 11,03	(Lide und Frederikse, 1996)
		- 11,5	(BASF, 1998 a)
		- 13	(Falbe und Regitz, 1998)

5.3	Siedepunkt, °C	106 (Falbe und Regitz, 1998) 106,0 (Parmeggiani, 1983) 106,2 (Lide und Frederikse, 1996) 106,3 (Reinhardt und Brittelli, 1981) 106,4 (Heilen et al., 1993) 106 - 107 (BASF, 1998 a)
5.4	Dampfdruck, hPa	34 (bei 20 °C) (BASF, 1998 a) 40 (bei 25 °C) (Heilen et al., 1993) 53 (bei 29,2 °C) (Reinhardt und Brittelli, 1981) 53,2 (bei 29,2 °C) (Parmeggiani, 1983) 133 (bei 51 °C) (Heilen et al., 1993) 400 (bei 78,8 °C) (Heilen et al., 1993)
5.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	0,86 (Parmeggiani, 1983) 0,8606 (bei 20 °C) (Lide und Frederikse, 1996) 0,861 (bei 20 °C) (BASF, 1998 a) 0,8613 (bei 20 °C) (Heilen et al., 1993) 0,8622 (bei 20 °C) (Reinhardt und Brittelli, 1981) 0,8622 (Falbe und Regitz, 1998)
5.6	Löslichkeit in Wasser	in jedem Verhältnis mischbar (Heilen et al., 1993)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform, Ether (Reinhardt und Brittelli, 1981) löslich in Ethanol und Ethylether (Parmeggiani, 1983) unbeschränkt löslich in Methanol, Ethanol, Aceton, Ether, Dimethylformamid, Essigester, aliphatischen und aromatischen Lösemitteln (Heilen et al., 1993) mischbar mit Ethylalkohol, löslich in Ethylether und Aceton (Lide und Frederikse, 1996) löslich in vielen organischen Lösemitteln (BASF, 1998 a) löslich in Alkohol, Ether, Benzol, Chloroform (Falbe und Regitz, 1998)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden



5.9	pH-Wert	12,6 (bei 100 g/l, 20 °C) (BASF, 1998 a)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) $\triangleq$ 3,48 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> $\triangleq$ 0,29 ml/m <sup>3</sup> (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

## 6 Herstellung und Verwendung

### 6.1 Herstellung

Durch Hydrierung von Pyridin, durch katalytische Reaktion von 1,5-Pentandiol mit Ammoniak bei 225 bis 260 °C und 200 hPa (Heilen et al., 1993). Durch elektrochemische Reduktion von Pyridin (Falbe und Regitz, 1998).

### 6.2 Verwendung

Als Zwischenprodukt für die Synthese von Pharmazeutika, als Härter für Epoxidharze, als Beschleuniger in der Gummiherstellung, als Öl- und Kraftstoffzusatz und als Laborchemikalie (Heilen et al., 1993).

Piperidin kommt in der Natur in kleinen Konzentrationen verbreitet vor. Es ist natürlicher Bestandteil von Pflanzen (z. B. des schwarzen Pfeffers und der Tabakpflanze) und wesentliches Strukturelement verschiedener pharmakologisch wirksamer Naturstoffe, wie Coniin (2-Propylpiperidin) und Nikotin (Gross, 1938; Giacobini, 1976).

## 7 Experimentelle Befunde

### 7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Piperidin wird vom Körper sowohl auf oralem Weg als auch über die Haut und die Atemwege bei entsprechender Exposition gut aufgenommen. Weiße Mäuse, deren Schwänze zu 2/3 in reines Piperidin eingetaucht wurden, verstarben sämtlich innerhalb weniger als 2 Stunden (Zaeva et al., 1968). Die Aufnahme aus dem Intestinaltrakt und über die Atemwege ist durch eine deutliche akute orale und inhalative Toxizität des Piperidins belegt.

Im Körper von Säugern und Nichtsäugern ist Piperidin weit verbreitet und wurde in vielen Organen nachgewiesen. Eine besondere Rolle nimmt dabei das Gehirn mit vergleichsweise hohen Konzentrationen ein. Piperidin wurde auch im menschlichen Liquor nachgewiesen (Zusammenfassung der Daten bei Giacobini (1976) und Kasé et al. (1989)).

Der Säugetierorganismus ist in der Lage, sowohl außerhalb als auch innerhalb des Gehirns Piperidin zu synthetisieren. Mit den möglicherweise exogen aufgenommenen Mengen sind die Piperidin-Gehalte im Körper und die Ausscheidung nicht zu erklären. Es wird angenommen, daß Lysin das Ausgangsprodukt für die Piperidin-Synthese des Körpers ist. Lysin wird als Bestandteil von Eiweiß täglich mit der Nahrung dem Körper zugeführt. Personen, die 5 Tage lang gefastet hatten, schieden kein Piperidin mit dem Urin aus, während bei normalen, nicht fastenden Personen 3,8 mg Piperidin/l Urin gefunden wurden (Blau, 1961).

Als Zwischenprodukte bei der Bildung von Piperidin aus Lysin werden Cadaverin und Pipecolinsäure angenommen (Zusammenfassung bei Giacobini (1976)).

Bereits vor über 50 Jahren wurde Piperidin im Urin von Menschen, Kühen, Pferden, Schweinen, Katzen, Hunden, Ratten und Kaninchen nachgewiesen. Die Konzentration lag im Bereich von mehreren mg/l. Für den 24-Stunden-Urin von jungen Nichtrauchern beiderlei Geschlechts wurde eine mittlere Piperidin-Konzentration von 3 bis 20 mg/l angegeben (v. Euler, 1945).

Bei der Überprüfung der Daten von v. Euler mittels Gaschromatographie und Flammenphotometrie wurde der Gehalt an Piperidin im Morgenurin von 5 weiblichen und 5 männlichen gesunden Personen im Alter zwischen 21 und 37 Jahren mit im Mittel 5,9 nmol Piperidin/mg Kreatinin (entsprechend 0,5 µg/mg) bestimmt. Unterschiede im Piperidin-Gehalt des Urins bestanden zwischen den Geschlechtern nicht (Kataoka et al., 1993).

In einer weiteren umfassenden Untersuchung unter Verwendung spezieller Analysenverfahren wurde Piperidin beim Menschen nicht nur im Urin (9,35 mg/l im 24-Stunden-Urin von 40 Probanden) und den Faeces nachgewiesen, sondern auch im Speichel und Magensaft und im Blut in deutlichen Mengen (1,9 bis 0,4 mg/l) gefunden (Tricker et al., 1992).

Piperidin wird vermutlich zum größten Teil unverändert aus dem Körper ausgeschieden. Quantitative Angaben liegen dazu nicht vor. In einer Untersuchung an Hühnern sollen Dosen von 5 bis 12 mg Piperidin zu 35 bis 70 % unverändert kurzfristig ausgeschieden worden sein. Auch an Kaninchen sollen entsprechende Beobachtungen vorliegen (keine weiteren Angaben; Williams, 1959).

Eine oxidative biologische Umsetzung des Piperidins ist in vitro nachgewiesen worden. Bei der Inkubation des Stoffes mit einer Mikrosomenpräparation aus Rattenleber bei 37 °C für 30 Minuten wurden sowohl N-Hydroxypiperidin als auch Tetrahydroxypyridin-1-oxid gebildet. Im Urin von Ratten sollen auch 3-Hydroxy- und 4-Hydroxypiperidin nachgewiesen worden sein. Quantitative Angaben fehlen, so daß über die Bedeutung dieser oxidativen Umsetzungen für die Ausscheidung von Piperidin aus dem Organismus keine Aussage gemacht werden kann (Wang et al., 1989).

## 7.2 Akute und subakute Toxizität

Die Daten zur akuten Toxizität von Piperidin sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von Piperidin					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Effekt	Nachbeobachtungszeitraum	Literatur
Ratte, Wistar, männlich	oral	448	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	14 Tage	Smyth et al., 1962
Ratte	oral	371	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angabe	Bazarova und Osipenko, 1967
Ratte	oral	> 200 < 2000	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	14 Tage	BASF, 1981 a
Ratte	oral	450	ALD <sub>50</sub> , Schwäche, Lethargie, Lungenödem, Nekrosen im Magen	keine Angabe	Du Pont, 1949
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich, männlich und weiblich	oral oral oral	405 488 445	LD <sub>50</sub> , Blutungen des Magens und der Eingeweide, des Thymus, der Gallenblase, Magennekrosen, Blutandrang in Milz und Leber	14 Tage	van den Heuvel et al., 1990
Ratte, Sprague-Dawley, weiblich	oral	337	LD <sub>50</sub> („up and down“-Methode), Piloarreaktion, Salivation, Ataxie, Blutungen im Magen und Eingeweiden mit Ulzeration	14 Tage	Yam et al., 1991

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von Piperidin					
Spezies, Stamm, Geschlecht*	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m <sup>3</sup> )	Effekt	Nachbeobachtungszeitraum	Literatur
Maus	oral	30	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angabe	Timofievskaya, 1979
Kaninchen	oral	145	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angabe	Izmerov et al., 1982
Kaninchen, weiße Neuseeländer	dermal	276	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	14 Tage	Smyth et al., 1962
Ratte, Wistar	inhalativ	> 6960 < 13920	LC <sub>50</sub> nach 4 Stunden Einwirkungszeit, Mortalität 0/6 bei 6960 mg/m <sup>3</sup> , 6/6 bei 13920 mg/m <sup>3</sup>	14 Tage	Smyth et al., 1962
Ratte, Sprague-Dawley, weiblich und männlich	inhalativ	4800	LC <sub>50</sub> nach 4 Stunden Einwirkungszeit, Reiz- und Ätzwirkungen am Auge und im Bereich von Nase und Schnauze, Dyspnoe, Zittern, klonische Krämpfe, Taumeln	14 Tage	BASF, 1980
Ratte, Wistar	inhalativ		nach 15 Minuten Einwirkung von bei Raumtemperatur gesättigtem Piperidin-Dampf starben alle Tiere, keine weiteren Angaben	14 Tage	Smyth et al., 1962
Ratte, Wistar	inhalativ		nach 3 Minuten Einwirkung von bei 20 °C gesättigten Piperidin-Dämpfen starben 2/12 und nach 10 Minuten 3/6 Tieren	14 Tage	BASF, 1981 b
Maus	inhalativ	6000	LC <sub>50</sub> nach 2 Stunden Einwirkungszeit, keine weiteren Angaben	keine Angabe	Bazarova und Osipenko, 1967
Ratte	i.p.	< 50	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	keine Angabe	Reinhardt und Brittelli, 1981
Maus, dd-Stamm, männlich	i.p.	330 (Hydrochlorid)	LD <sub>50</sub> , Abgeschlagenheit (Verschwinden der Spontanaktivität, verminderte Reaktion auf äußere Reize)	24 Stunden	Kasé et al., 1969
Maus, C57BL/J6, männlich und weiblich	i.p.	ca. 60	LD <sub>50</sub> , aus der angegebenen Dosis-/Wirkungskurve geschätzt, keine weiteren Angaben	4 Wochen	Bempong und Scully, 1980
Maus	i.p.	< 50	LD <sub>50</sub> , keine weiteren Angaben	14 Tage	BASF, 1981 a
Hund, Mischlinge	intravenös	0,5 - 2,0 (Hydrochlorid) 5,0 (Hydrochlorid) 10 - 100 (Hydrochlorid) 200 (Hydrochlorid)	Stimulation der Atemwege, Rastlosigkeit Hyperpnoe, Salivation, Erbrechen Zyanose, Ataxie, Mydriasis, Tremor, Kontraktion der Nickhaut klonische Krämpfe, Atemstillstand, Tod aller Tiere	keine Angabe keine Angabe keine Angabe keine Angabe	Kasé et al., 1967

\* soweit angegeben

Ende Tabelle 1

Die in Tabelle 1 dargestellten Daten zur oralen akuten Toxizität an Ratten liegen zwischen 337 und 488 mg/kg Körpergewicht und belegen, daß der Stoff gesundheitsschädlich ist. Die Vergiftungssymptome waren wenig spezifisch und sind im wesentlichen auf die lokalen Reiz- und Ätzwirkungen zurückzuführen. Im Vordergrund der Sektionsbefunde bei den verendeten Tieren standen Nekrosen und Blutungen im Magen-Darm-Trakt. Nach den vorliegenden Daten scheinen Mäuse und Kaninchen im oralen Toxizitätstest empfindlicher zu reagieren als Ratten. Bei dermalen Applikation an Kaninchen zeigte Piperidin eine deutliche toxische Wirkung (LD<sub>50</sub> 276 mg/kg Körpergewicht). Nach den vorliegenden Daten zur inhalativen akuten Toxizität ist der Stoff gesundheitsschädlich (LC<sub>50</sub> Ratte 4800 mg/m<sup>3</sup>). Die intraperitoneale LD<sub>50</sub> war bei Ratte und Maus < 50 mg Piperidin/kg Körpergewicht. Mit Piperidin-Hydrochlorid wurde bei der Maus ein wesentlich höherer Wert von 330 mg/kg Körpergewicht gefunden. Die Vergiftungssymptome bei der intravenösen Applikation von Piperidin-Hydrochlorid an Hunde waren im wesentlichen unspezifisch. Der Tod trat erst bei hohen Dosen von 100 bis 200 mg Piperidin-Hydrochlorid/kg Körpergewicht ein (Kasé et al., 1967).

Zur Wirkung von Piperidin nach mehrmaliger oraler Applikation liegt eine kurze Zusammenfassung vor, nach der 6 Ratten mit 90 mg Piperidin/kg Körpergewicht als eine 5prozentige Lösung in Wasser über 2 Wochen an 5 Tagen/Woche behandelt wurden. Es kam zu einem deutlichen Körpergewichtsverlust nach der dritten Behandlung, der 6 Tage nach der letzten Behandlung wieder ausgeglichen war. Es wurden Lebernekrosen und mögliche Nierenschäden bei dem einen während der Behandlung verendeten Tier beobachtet. Bei 4 der 5 überlebenden Tiere konnten 10 Tage nach der letzten Behandlung mögliche Nierenschäden und Hyalinzyylinder beobachtet werden (keine weiteren Angaben; Du Pont, 1949).

In einer Dosisfindungsstudie über 5 Tage, in der weibliche und männliche Wistar-Ratten täglich der Inhalation von 200, 100 und 50 ppm Piperidin-Dampf (entsprechend 696, 348 und 174 mg/m<sup>3</sup>) über 4 Stunden ausgesetzt wurden, erzeugten alle Konzentrationen lokale Reizeffekte (blutig-verkrustete Nasenränder) während und unmittelbar nach der Applikation. In den höchsten Dosisgruppen kam es auch zu Lidschluß und Salivation. Diese Effekte wurden beim Hauptversuch nicht beobachtet. Bei den männlichen Tieren der 100 und 200 ppm-Gruppe kam es zu einer Verminderung der Körpergewichtsentwicklung (BASF, 1990).

In einer Studie zur subakuten inhalativen Toxizität gemäß OECD-Richtlinie Nr. 412, die um ausführliche Neurotoxizitätsuntersuchungen erweitert wurde, wurden Gruppen von je 10 männlichen und 10 weiblichen Wistar-Ratten (Ausgangsgewicht 234 bis 245 bzw. 165 bis 178 g) mit Konzentrationen von 100, 20 und 5 ppm (entsprechend 348, 70 und 17,4 mg/m<sup>3</sup>) 5mal wöchentlich über 4 Wochen mit Piperidin (99,4 % rein) einer jeweils 6stündigen Ganzkörperbehandlung ausgesetzt (20 Expositionen). In der Kontrollgruppe und der höchsten Behandlungsgruppe wurden zusätzlich 5 weibliche und 5 männliche Tiere nach Absetzen der Behandlung 2 Wochen weiter beobachtet (Recovery-Gruppen). Neben einem umfangreichen Programm an klinisch-chemischen, hämatologischen, pathologischen, histopathologischen und klinischen Prüfungen und Beobachtungen wurden zusätzlich Untersuchungen zur Erkennung möglicher neurotoxischer Effekte des Piperidins durchgeführt (siehe Kapitel 7.10). In keiner der durchgeführten Untersuchungen konnten substanzbedingte Abweichungen bei den behandelten Tieren gegenüber der Kontrolle beobachtet werden. Die Körpergewichtsentwicklung aller Versuchstiere wies keine signifikanten Abweichungen gegenüber der Kontrolle auf. Nur in der höchsten Konzentrationsgruppe von 100 ppm kam es zu einem schwach signifikanten und reversiblen Anstieg der relativen Lebergewichte bei den weiblichen Tieren ohne histopathologisches Korrelat. Weder bei den Prüfungen auf Neurotoxizität noch bei den hämatologischen, klinisch-chemischen, ophthalmologischen, pathologisch-anatomischen und histopathologischen Befunden wurden Unterschiede zur Kontrolle gefunden. Der no observed effect level (NOEL) wurde damit für diesen Test mit 20 ppm (entsprechend 70 mg/m<sup>3</sup>) angegeben (BASF, 1993).

### **7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit**

In einem „Range-finding“-Test bewirkten 0,01 ml unverdünntes Piperidin an der geschorenen Haut weißer Neuseeland-Kaninchen innerhalb von 24 Stunden Hautnekrosen (Smyth et al., 1962). Somit erwies sich die Verbindung in dieser Untersuchung als ätzend.

Wurde Piperidin in einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht für 3 Stunden auf die Haut von Kaninchen gebracht, so entwickelte sich an der Applikationsstelle eine Hyperämie mit nachfolgender Nekrose und Ulzeration. Ein Verheilen der Applikationsstellen erfolgte gegen Ende des zweiten bis drit-

ten Monats nach Applikation durch Narbenbildung (Bazarova und Osipenko, 1967). Somit erwies sich die Verbindung auch in dieser Untersuchung als ätzend.

An der geschorenen Rückenhaul von Kaninchen (weiße Wiener) kam es bei Auflegen eines in reines Piperidin getauchten Lämpchens von 2,5 cm x 2,5 cm nach 4 Stunden Einwirkungszeit zu Nekrosen des Gewebes, die sich im Lauf der Beobachtungszeit von 8 Tagen nicht zurückbildeten. Auch bei 1stündiger und 3minütiger Applikation entwickelten sich Nekrosen (BASF, 1981 c, d, e). Auch in diesem Fall erwies sich die Substanz als ätzend an der Haut.

Wurden 0,5 ml einer 1prozentigen Lösung von Piperidin in Wasser in das Auge von weißen Neuseeland-Kaninchen gebracht, so kam es zu schweren Verätzungen (Smyth et al., 1962).

Die Einträufelung eines Tropfens einer 8prozentigen wäßrigen Lösung von Piperidin in den Bindehautsack führte bei 3 Kaninchen zur Entwicklung einer Conjunctivitis purulenta und einer Keratitis, die nach Angabe der Autoren gegen Ende der dritten Woche nach Applikation zurückgingen (Bazarova und Osipenko, 1967). Somit wirkte Piperidin auch in diesem Versuch ätzend am Auge.

In einer vergleichenden Untersuchung zu Strukturwirkungsbeziehungen von 131 Stoffen wurde auch Piperidin auf seine Augenreizwirkung untersucht. In den Bindehautsack der Augen von 3 Kaninchen wurden 0,1 ml reines Piperidin gegeben. Es kam zu korrosiven Veränderungen der Cornea und zur Schädigung der Augen, die über mehr als 21 Tage nach der Behandlung anhielten (keine weiteren Angaben; Sugai et al., 1990).

Nach diesen Befunden besitzt Piperidin ätzende Wirkungen für das Auge.

#### **7.4 Sensibilisierende Wirkung**

Keine Information vorhanden.

## 7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Gruppen von je 20 Ratten und je 6 Kaninchen wurden über 4 Monate 5mal wöchentlich jeweils 4 Stunden täglich einer Ganzkörperinhalationsbehandlung mit 10 oder 2 mg Piperidin/m<sup>3</sup> ausgesetzt. Eine dritte Gruppe diente als unbehandelte Kontrolle. Bei einer Piperidin-Konzentration von 10 mg/m<sup>3</sup> wurden folgende toxische Effekte beobachtet: Verlangsamung der Körpergewichtszunahme bei den Ratten von 15 bis 20 %, beginnend nach 14 Tagen Behandlung bis zum Versuchsende, Erhöhung der neuromuskulären Erregbarkeit bei allen Tieren nach 1½monatiger Behandlung, eine Steigerung der Kapillarpermeabilität der Haut bei Ratten (keine weiteren Angaben) am Ende der Behandlung, die auch in einer 1monatigen Nachbeobachtungsperiode nicht zurückgebildet wurde, Störungen der Leber- und Nierenfunktion bei allen Tieren gegen Ende der Behandlungszeit, die Menge des 24-Stunden-Urins wurde um 50 % vermindert, der Eiweißgehalt des Urins auf das 1,6fache gesteigert, Störung der Spermatogenese, die auch während der 1monatigen Nachbeobachtungsperiode anhielt, Veränderungen des Blutbildes bei allen Tieren im Lauf der Inhalationsbehandlung (Verminderung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl), die Leukozytenzahl und hierbei insbesondere die Anzahl der Lymphozyten sank nach 2½ Monaten auf 50 % der Kontrolle bei den Ratten, pathomorphologische Veränderungen wurden am Herzmuskel (Nekrosen und Narben), in der Lunge (fokale Schwellung der interalveolaren Septen), der Leber (albuminöse Degeneration), der Niere (albuminöse Degeneration bis zu einer Hyalintropfendegeneration), der Milz (Stromaverarmung durch lymphoide Elemente) und im Hoden (Schwund des Samenepithels und Riesenzellbildung) beobachtet. Am Ende der Nachbeobachtungsperiode (ein Monat) erwiesen sich die Befunde in Lunge und Leber als reversibel. Die Gruppe der Tiere, die mit einer Konzentration von 2 mg Piperidin/m<sup>3</sup> behandelt wurde, zeigte eine Erhöhung der neuromuskulären Erregbarkeit, die allerdings im Gegensatz zur hohen Dosisgruppe erst nach 2½ Monaten einsetzte, und eine schwache Steigerung der Permeabilität der Haut. Bei den Versuchstieren der 2 mg/m<sup>3</sup>-Gruppe waren die oben beschriebenen morphologischen Veränderungen der inneren Organe wesentlich geringer ausgeprägt und am Ende der Nachbeobachtungszeit vollständig reversibel. Die Autorin kam damit zu dem Schluß, daß die Konzentration von 2 mg/m<sup>3</sup> nahe an der chronischen Wirkungsschwelle von Piperidin lag (Bazarova, 1973). Insgesamt ist die vorliegende Veröffentlichung nur schwer zu be-



werten, da die methodischen Angaben und Befundberichte nur lückenhaft sind und teilweise kaum nachvollziehbare veraltete Methoden verwendet wurden. Sie kann daher nur bedingt für die Bewertung des toxikologischen Potential von Piperidin herangezogen werden.

## 7.6 Gentoxizität

### 7.6.1 In vitro

Die vorliegenden Befunde zur gentoxischen Wirkung von Piperidin in vitro sind in Tabelle 2 zugesammengefaßt.

Anfang Tabelle 2

Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit Piperidin					
Testsystem	geprüfter Konzentrationsbereich*	metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
<b>1. Mikroorganismen</b>					
Salmonella typhimurium TA 1530, TA 1531, TA 1532, TA 1964 (Salmonella/Mikrosomen-Test)	12,76 mg/ml mit metabolischer Aktivierung, 1 - 5 mg/Platte ohne metabolische Aktivierung, 42 % Überlebende bei 43 mg/ml	S9-Mix aus Leber unbehandelter Mäuse	negativ	negativ	Green und Savage, 1978
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 (Salmonella/Mikrosomen-Test)	0,26 mg/Platte	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Florin et al., 1980
Salmonella typhimurium TA 100, TA 1535 (Salmonella/Mikrosomen-Test)	32, 64 und 128 µg/Platte (128 µg/Platte bakteriotoxisch)	keine	-	positiv nur bei TA 100 und 32 - 64 µg/Platte	Bempong und Scully, 1980
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1537 (Salmonella/Mikrosomen-Test)	0,106 - 2,129 mg/Platte	S9-Mix aus Phenobarbital-induzierter Mäuseleber	negativ	negativ	Riebe et al., 1982
Escherichia coli, polA <sup>+</sup> - und polA <sup>-</sup> -Mutante (DNA-Polymerase I-Mangelmutante), Wachstumsunterschiede zwischen polA <sup>+</sup> und polA <sup>-</sup>	10 µg/Platte im Spot-Test und 3,41 mg/ml im Inkubationstest	S9-Mix aus Phenobarbital-induzierter Mäuseleber	negativ	negativ	Riebe et al., 1982

**Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit Piperidin**

Testsystem	geprüfter Konzentrationsbereich*	metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Escherichia coli K12 343/113, Mutanten mit und ohne Fähigkeit zur DNA-Reparatur, gemessen wurden die Wachstumsunterschiede der Stämme	bis 86 mg/ml	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Ratteleber	negativ	negativ	Hellmér und Bolcsfoldi, 1992 a
Actinomyces streptomycini kras., Leucin-iso-Leucin-abhängig, Rückmutation zur Leucin-iso-Leucin-Unabhängigkeit	4,25 mg/ml	keine	-	negativ	Bartoshevich et al., 1966
<b>2. Säugetierzellen</b>					
Primäre Kulturen von Hepatozyten der Ratte, gemessen wurden DNA-Einzelstrangbrüche nach Behandlung mit der Prüfsubstanz	2,55, 25,5 und 255 µg/ml	keine	-	negativ	Sina et al., 1983
Maus-Lymphoma-Zellen L5178Y/TK <sup>+</sup> , gemessen wurden DNA-Strangbrüche nach Behandlung mit der Prüfsubstanz	170 - 512 µg/ml ohne metabolische Aktivierung, 170 - 683 µg/ml mit metabolischer Aktivierung, > 90 % Überlebende	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Ratteleber	negativ, bei der höchsten Konzentration positiv	negativ	Garberg et al., 1988
Maus-Lymphoma-Zellen L5178Y/TK <sup>+</sup> , gemessen wurde die Mutation zu Zellen, die gegen Tri-fluorthymidin resistent sind	258 - 602 µg/ml ohne metabolische Aktivierung, 258 - 688 µg/ml mit metabolischer Aktivierung	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Ratteleber	negativ	positiv im hohen Konzentrationsbereich bei 24 bzw. 4 % Überlebenden	Wangenheim und Bolcsfoldi, 1988
<b>3. In vivo-/in vitro-Teste (Host-mediated assay)</b>					
Mäuse, C3H/HeJ, männlich, mit Salmonella typhimurium TA 1950, TA 1951, TA 1952, TA 1534 intraperitoneal behandelt, Prüfsubstanz den Tieren intramuskulär appliziert, nach 3 Stunden die Bakterien aus dem Peritonealraum isoliert und auf Mangelagar die Zahl der Rückmutationen bestimmt, die bei Histinmangel wachsen	300 mg/kg Körpergewicht	keine	-	negativ	Green und Savage, 1978

Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit Piperidin					
Testsystem	geprüfter Konzentrationsbereich*	metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Mäuse, NMRI, männlich, Escherichia coli K12 mit und ohne DNA-Reparaturfähigkeit intravenös verabreicht, orale Behandlung der Tiere mit der Prüfsubstanz und nach 2 Stunden Isolierung der Bakterien aus Blut und Gewebe von Leber, Lunge, Niere und Hoden und Bestimmung des Wachstums beider Stämme im Vergleich	10 oder 30 mg/kg Körpergewicht	keine	-	negativ	Hellmér und Bolcsfoldi, 1992 b
* sofern nicht anders angegeben, finden sich in den Publikationen keine quantifizierbaren Angaben zur zytotoxischen Wirkung sowie zur Reinheit der verwendeten Prüfsubstanz					

Ende Tabelle 2

Wie Tabelle 2 zeigt, waren die Ergebnisse der durchgeführten bakteriellen Untersuchungen fast ausnahmslos negativ, das heißt eine gentoxische Wirkung kann für Piperidin in vitro hier nicht nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl für die Prüfungen mit *Salmonella typhimurium* als Testorganismus (einschließlich des in vivo-/in vitro-Testes) als auch für die Untersuchungen an *Escherichia coli* (ebenfalls einschließlich des in vivo-/in vitro-Testes). Nur in einem Fall konnte eine deutliche Erhöhung der Revertanten im *Salmonella*/Mikrosomen-Test beobachtet werden, jedoch nur an einem Stamm (TA 100; Bempong und Sculli, 1980).

Auch die mit Säugetierzellen durchgeführten Prüfungen ergaben mit Ausnahme von Einzelbefunden im sehr hohen Dosisbereich keine gentoxischen Effekte. In einer Untersuchung mit Maus-Lymphoma-Zellen konnten bei hohen Piperidin-Konzentrationen, bei denen 76 bis 96 % der Zellen abgetötet wurden, deutliche Effekte beobachtet werden, die sich allerdings mit Zusatz von S9-Mix nicht bestätigten (Wangenheim und Bolcsfoldi, 1988).

In einer weiteren Untersuchung wurde mit metabolischer Aktivierung in der höchsten Dosis ein positives Ergebnis erzielt, das ohne metabolische Aktivierung nicht zu beobachten war (Garberg et al., 1988).

### **7.6.2 In vivo**

Ein Mikrokerntest an der Maus nach OECD-Richtlinie Nr. 474 wurde mit einem 99,3 % reinen Piperidin durchgeführt, das in Dosierungen von 40, 120 und 400 mg/kg Körpergewicht an männliche und weibliche NMRI-Mäuse oral einmalig verabreicht wurde. Bei der höchsten Dosierung zeigten alle Tiere deutliche Zeichen von Toxizität und 5 der eingesetzten 18 Tiere starben innerhalb von 72 Stunden. Piperidin bewirkte in keinem Fall ein Ansteigen der Zahl an Mikrokernen in den polychromatischen Erythrozyten aus dem Knochenmark der behandelten Mäuse, so daß auch hier kein Hinweis auf eine gentoxische Wirkung des Piperidins besteht (CCR, 1989).

In einer weiteren Untersuchung wurde an Ratten getestet, ob Piperidin zu DNA-Schäden in verschiedenen Geweben der Tiere führt. Gleichzeitig wurde eine Reihe von biochemischen Parametern untersucht, die bei Veränderung auf eine mögliche kanzerogene Wirkung hinweisen sollten. 90 Tage alte Sprague-Dawley-Ratten (Stamm CD) wurden 21 und 4 Stunden vor der Tötung mit 98prozentigem Piperidin in physiologischer Kochsalzlösung in einer Dosis von je 40 mg/kg Körpergewicht (Gesamtdosis 80 mg/kg Körpergewicht) behandelt. In den Leukozyten, im Homogenat des Ösophagusgewebes und im Leberhomogenat wurde die Schädigung der DNA mit der Alkali-Elutionsmethode bestimmt und im Blutserum die Aktivität der Alaninaminotransferase gemessen. Darüber hinaus wurde im Leberhomogenat der Gehalt an Cytochrom P-450 und an Glutathion bestimmt und die Aktivität der Ornithindecaboxylase gemessen. Durch Piperidin bedingte Veränderungen konnten bei den 8 behandelten Tieren, verglichen mit 8 Kontrolltieren, die physiologische Kochsalzlösung erhalten hatten, nicht beobachtet werden (Kitchin et al., 1989).

In einer späteren Untersuchung mit der gleichen Methodik, in der höhere Piperidin-Dosen (240 mg/kg Körpergewicht gesamt) und eine größere Tierzahl (18 Tiere/Gruppe) eingesetzt wurden, konnte das negative Ergebnis bestätigt werden. Keiner der untersuchten Parameter war substanzbedingt verändert (Kitchin et al., 1992).

## **7.7 Kanzerogenität**

In einer Untersuchung zur Beeinflussung der Häufigkeit von Lungentumoren an Mäusen wurde Piperidin neben einer größeren Zahl anderer Stoffe

geprüft. 6 bis 8 Wochen alte männliche und weibliche A/He-Mäuse von 18 bis 20 g Gewicht wurden mit Piperidin (95 bis 99 % rein), gelöst in Tricaprylin, behandelt. Appliziert wurden intraperitoneal 3mal wöchentlich 50 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 6½ Wochen (19 Applikationen mit einer Gesamtdosis von 950 mg/kg Körpergewicht). 24 Wochen nach der ersten Applikation wurden die Tiere getötet und makroskopisch auf Tumoren untersucht, wobei die Lunge im Vordergrund stand, aber auch Leber, Niere, Milz, Thymus, Eingeweide sowie Speicheldrüsen und endokrine Drüsen inspiziert wurden. Sowohl in der Gruppe der 20 behandelten männlichen Mäuse als auch bei den 20 behandelten Weibchen traten je 2 Tiere mit Lungentumoren auf. Diese Tumorhäufigkeit entsprach den in Kontrollen (unbehandelt oder mit Tricaprylin behandelt) beobachteten Spontantumorraten. Piperidin zeigte damit in dieser Studie keine kanzerogene Wirkung (Stoner et al., 1973).

Ausgehend von der Annahme, daß eine einmalige Applikation einer hohen Dosis eines Karzinogens die Zahl der Mitosen in der Nebenniere erhöht, wurde Piperidin in diesem Testsystem geprüft. 4½ bis 5 Monate alten männlichen Wistar-Ratten wurden einmalig mit der Schlundsonde 100 mg Piperidin (in 10prozentiger Tylose-Lösung sowie in konzentriertem DMSO)/kg Körpergewicht oral verabreicht. 36 Stunden danach wurden die Tiere getötet, die Nebennieren präpariert und die Anzahl der Mitosen insbesondere in der Nebennierenrinde bestimmt. Piperidin erhöhte, verglichen mit den Kontrollen, die Anzahl der Mitosen nicht. Auch die Lösemittel alleine waren unwirksam (Danz und Urban, 1979).

In einer weiteren Studie mit der gleichen Methodik, in der 2 bis 3 Monate alte Sprague-Dawley- und Wistar-Ratten verwendet wurden, konnte ebenfalls kein mitogener Effekt des Piperidins nachgewiesen werden (Amlacher und Ziebarth, 1979).

Die Ergebnisse der vorliegenden, sehr spärlichen und methodisch fragwürdigen Untersuchungen geben zwar keinen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung des Piperidins, sind aber nicht geeignet, eine solche auszuschließen. Wenn auch eine solche Wirkung nach den ganz überwiegend negativen Befunden zur Gentoxizität des Piperidins nicht wahrscheinlich ist, kann nicht ausgeschlossen werden, daß Piperidin durch Nitrosierung im Körper durch das dort vorhandene Nitrit und Nitrat zu Nitrosopiperidin umgesetzt wird und damit als Vorstufe für eine kanzerogene Verbindung fungiert. Für

Nitrosopiperidin ist seit langem bekannt, daß es in verschiedenen Tiermodellen kanzerogen wirkt (Zusammenfassung bei Preussmann und Stewart, 1984) und sowohl in vitro bei *Escherichia coli* Mutationen auslöst (Nakajima et al., 1974) als auch in vivo an männliche Wistar-Ratten verabreicht zu DNA-Strangbrüchen als Ausdruck der DNA-Schädigung führt (Stewart und Farber, 1973).

Die Bildung von N-Nitrosopiperidin aus Piperidin und Nitrit im Körper konnte sowohl im Magensaft und Dünndarm als auch in der Blase von Ratten nachgewiesen werden:

Männliche Sprague-Dawley-Ratten von 150 bis 300 g Gewicht wurde entweder der Magen durch Ligatur am Eingang zum Ösophagus und am Ausgang zum Duodenum (Pylorus) in situ vom Verdauungstrakt isoliert oder der Dünndarm durch Ligatur am Übergang zum Dickdarm und am Pylorus ebenfalls in situ isoliert. Der Dünndarm wurde mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und mit 10 ml einer Lösung von Piperidin und Natriumnitrit gefüllt. Dem Magen wurden 4, 5 oder 10 ml einer solchen Lösung zugegeben. Nach 40 Minuten Inkubation in situ in der geöffneten Bauchhöhle der Ratten wurde das Reaktionsgemisch aus dem Magen und dem Dünndarm herausgespült und sein Gehalt an N-Nitrosopiperidin bestimmt. Bei gleichbleibender Natriumnitrit-Menge von 25 mg und steigenden Piperidin-Hydrochlorid-Mengen wurde im Reaktionsgemisch aus dem Dünndarm ab einer Menge von 625 mg und bei 1,25 g ein N-Nitrosopiperidin-Gehalt bis zu 159 µg nachgewiesen. Das Reaktionsgemisch aus dem Magen enthielt bei Piperidin-Hydrochlorid-Mengen von 250 bis 625 mg und Natriumnitrit-Mengen zwischen 10 und 25 mg unabhängig von der Zusammensetzung N-Nitrosopiperidin von 14 bis 46 µg. Die Autoren vermuteten, daß bei den in situ-Untersuchungen ein wesentlicher Teil des N-Nitrosopiperidins durch Absorption verloren ging, da bei den Testen, bei denen isolierter Magensaft der Ratte in vitro bei 37 °C mit Natriumnitrit-Mengen von 25 mg und Piperidin-Hydrochlorid-Mengen von 1,25 g 30 Minuten inkubiert wurde, wesentlich höhere N-Nitrosopiperidin-Mengen von 327 bis 785 µg gefunden wurden (Alam et al., 1971).

Bei 8 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten von 200 bis 250 g Gewicht wurden die Harnblasen nach Ligatur der harnzuführenden und -abführenden Wege herausgenommen. Die Blasen enthielten etwa je 2 ml Urin. Zusätzliche 2 ml physiologischer Kochsalzlösung, die 20 mg Piperidin-Hydrochlorid

und 40 mg Natriumnitrit enthielten, wurden in die Blasen appliziert, die anschließend bei 37 °C im Dunkeln für 30 bis 60 Minuten inkubiert wurden. Danach war im Reaktionsgemisch in jedem Fall N-Nitrosopiperidin nachweisbar (keine Angaben zur Quantität; Suzuki et al., 1984).

In mehreren Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde der Versuch unternommen, den Nachweis zu führen, daß die gleichzeitige Gabe von Piperidin und Nitrit zur Erhöhung der Tumorfrequenz führt. Gruppen von je 15 weiblichen und 15 männlichen MRC-Ratten, die 8 bis 10 Wochen alt waren, erhielten an 5 Tagen/Woche über 75 Wochen jeweils 100 ml einer Lösung als Trinkwasser, die entweder 0,1 % Piperidin oder 0,2 % Natriumnitrit oder Piperidin und Natriumnitrit zusammen enthielt. Hierbei betragen die Konzentrationen 0,1 % Piperidin und 0,2 % Natriumnitrit oder 0,025 % Piperidin und 0,05 % Natriumnitrit. Nach der Behandlung wurden die Tiere bis zu ihrem Tod gehalten und auf entstandene Tumoren untersucht. Keine der behandelten Gruppen zeigte deutliche Unterschiede in der Überlebensrate und in der Anzahl und im Spektrum der auftretenden Tumoren, verglichen mit einer unbehandelten Kontrolle. Die Autoren führten das negative Ergebnis darauf zurück, daß vermutlich zu wenig N-Nitrosopiperidin gebildet worden war, um deutlich wirksam zu werden (Garcia und Lijinsky, 1973).

In einer weiteren Untersuchung wurden Gruppen von je 15 weiblichen und 15 männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die 8 bis 10 Wochen alt waren, an 5 Tagen/Woche über 50 Wochen mit jeweils 60 ml einer Lösung als Trinkwasser behandelt, die entweder 0,09 % Piperidin-Hydrochlorid enthielt oder 0,2 % Natriumnitrit und 0,09 % Piperidin-Hydrochlorid. Nach der Behandlung wurden die Tiere bis zu ihrem Tod gehalten und auf entstandene Tumoren untersucht. Auch hier waren weder im Überleben noch in der Tumorraten Unterschiede gegenüber den Kontrollen zu beobachten. Die Autoren sahen darin eine Bestätigung der vorstehenden Untersuchung aus dem gleichen Laboratorium (Lijinsky und Taylor, 1977).

Dagegen wurde mit einer anderen Versuchsanordnung an Mäusen eine deutliche Erhöhung der Häufigkeit von Blasentumoren durch gleichzeitige Gabe von Piperidin und Nitrit nachgewiesen. Es wurde Gruppen von weiblichen Mäusen des ddy-Stammes, die etwa 18 g schwer waren, ein aus Cholesterin und 20 % Piperidin-Hydrochlorid bestehendes Pellet von 20 mg chirurgisch in die Harnblase appliziert (Gesamt-Piperidin-Gehalt 2,8

mg). Eine Gruppe von 70 Mäusen erhielt weiter keine Behandlung, während einer zweiten Gruppe von 60 Mäusen als Trinkwasser eine 0,1prozentige Lösung von Natriumnitrit gegeben wurde. Einer dritten Gruppe wurde neben dem Natriumnitrit eine Diät verabreicht, die 0,7 % Ascorbinsäure enthielt (30 Tiere). Als Kontrollen dienten Mäuse, die Cholesterin-Pellets ohne Piperidin-Hydrochlorid implantiert erhielten (40 Tiere) und ansonsten den gleichen Bedingungen ausgesetzt waren, also ohne weitere Behandlung blieben. Weitere Kontrollen erhielten neben den Pellets ohne Piperidin-Hydrochlorid entweder Nitrit (22 Tiere) oder Ascorbinsäure (25 Tiere). Alle Tiere wurden, soweit sie überlebten, 40 Wochen behandelt und dann getötet. Die ab der 25. Woche gestorbenen und die getöteten Tiere wurden sezziert und die Blasen auf Karzinome untersucht. Tiere die vor der 25. Behandlungswoche verendeten, wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen. Während in den Kontrollgruppen nur ganz vereinzelt Blasenkarzinome auftraten (2 von 32 (6,3 %), 1 von 18 (5,5 %) 1 von 10 (10 %)) und in der Gruppe mit Piperidin-Hydrochlorid ohne Nitrit-Behandlung nur 13,5 % (7 von 52) der Tiere Blasentumoren zeigten, wurden bei 52,3 % (23 von 44) der Mäuse, die Piperidin-Hydrochlorid und Natriumnitrit erhalten hatten, Blasenkarzinome gefunden. Diese Zahl ging auf 20 % (4 von 20) zurück, wenn zusätzlich Ascorbinsäure verabreicht wurde, die der Bildung von N-Nitrosopiperidin im Körper entgegenwirkt. Die Autoren schlossen daraus, daß aus Piperidin und Nitrit in der Blase N-Nitrosopiperidin gebildet wurde, das zu der Häufung der Blasenkarzinome führte (Suzuki et al., 1984).

## 7.8 Reproduktionstoxizität

In einer Studie an Ratten wurde den Tieren entweder während der ganzen Trächtigkeitsperiode oder ab dem 4. bzw. ab dem 9. Tag der Trächtigkeit Piperidin durch Inhalation in den Konzentrationen 3, 15 und 100 mg/m<sup>3</sup> verabreicht (keine Angaben über die tägliche Dauer der Inhalation). Am 21. Tag der Trächtigkeit wurden die Tiere getötet. Bestimmt wurde die Zahl der vorhandenen Feten, ihre Größe und ihr Gewicht, die Zahl der Gelbkörper und Implantationsstellen, die Früh- und Spätresorption sowie Gewicht und Größe der Plazenten. Die mit 100 und 15 mg/m<sup>3</sup> behandelten Tiere zeigten eine Verlangsamung der Körpergewichtszunahme gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Sonst wurden bei allen behandelten Tieren keine toxischen Effekte beobachtet. Die Zahl der Feten/Muttertier war in keiner der



unterschiedlich behandelten Gruppen von 5 bis 10 Tieren signifikant unterschiedlich von den unbehandelten Kontrollen. Nur bei der Inhalation von 100 mg Piperidin/m<sup>3</sup> ab dem 4. Tag der Trächtigkeit trat eine signifikante Reduzierung der Zahl der Gelbkörper, der Implantationsstellen sowie der frühen und späten Resorptionen der Feten auf. Bei allen Muttertieren, die über die gesamte Zeit der Trächtigkeit mit Piperidin behandelt worden waren, kam es zu einer signifikanten Reduktion der Fetengewichte um ca. 25 %. Bei den ab dem 4. oder 9. Trächtigkeitstag mit Piperidin behandelten Tieren trat dieser Effekt nur bei 3 mg/m<sup>3</sup> auf. Teratogene Effekte wurden in keinem Fall bei den Embryonen der behandelten Muttertiere beobachtet (Timofievskaya und Silant'eva, 1975). Die Bedeutung der beobachteten Effekte ist fraglich, da sie nur punktuell und nicht dosisabhängig auftraten und zumindest die Reduktion der Fetengewichte möglicherweise auf maternaltoxische Effekte zurückgeführt werden kann.

In einer neueren Studie wurden Gruppen von je 25 trächtigen, 8 bis 10 Wochen alten Ratten (Stamm BR VAF/Plus) mit Piperidin vom 6. bis einschließlich 15. Tag der Trächtigkeit behandelt. Piperidin wurde als Ganzkörperinhalation über 6 Stunden an jedem Behandlungstag in Konzentrationen von 5, 20 und 80 ppm (entsprechend 17,4, 69,6 und 416,4 mg/m<sup>3</sup>) den Tieren verabreicht. Als Kontrolle dienten 25 trächtige Tiere, die kein Piperidin erhielten, aber sonst gleich behandelt wurden. Am 20. Tag der Trächtigkeit wurden alle Tiere getötet und Ovarien und Uterus untersucht. Bestimmt wurde die Zahl der Prä- und Postimplantationsverluste, die Zahl und das Gewicht der lebenden und toten Feten sowie die Feten auf Weichteil- und Skelettanomalien untersucht. Während bei den Muttertieren bei 20 und 80 ppm dosisabhängig unspezifische Zeichen von Toxizität während der Behandlung und bei 80 ppm auch eine Körpergewichtsretardierung bei vermindertem Futterverbrauch beobachtet wurden, konnten keine Effekte des Piperidins auf die embryofetale Entwicklung nachgewiesen werden. Der fetale no observable effect level (NOEL) betrug somit 80 ppm und der maternale 5 ppm (HRC, 1990).

2 trächtige Herford-Kühe (425 ± 100 kg Gewicht) erhielten vom Tag 45 bis 75 der Trächtigkeit täglich 8 g Piperidin/Tier oral in einer Kapsel verabreicht. Als Zeichen der toxischen Wirkung des Piperidins wurden bei den beiden Muttertieren mäßige Salivation, Lethargie und Veränderungen der Gangart („peggy gait“) beobachtet. Die Kälber hatten keine äußerlich erkennbaren Mißbildungen und verhielten sich 10 Tage nach der Geburt un-

auffällig. Wurde in der gleichen Versuchsanordnung statt Piperidin das strukturverwandte Coniin (2-Propylpiperidin) in Dosen von 1,5 und 3 g/Tag und Tier verabreicht, so traten bei 3 von 6 geborenen Kälbern massive Skelettdeformationen auf (Keeler und Balls, 1978).

Ein Hinweis auf eine durch Piperidin erzeugte Fertilitätsstörung liegt aus einer nur schlecht zu bewertenden Veröffentlichung einer Untersuchung vor, bei der Ratten und Kaninchen über 4 Monate mit Konzentrationen von 10 und 2 mg/m<sup>3</sup> einer Ganzkörperinhalationsbehandlung dem Stoff ausgesetzt wurden (siehe auch Kapitel 7.5). Am Ende der Behandlung fanden sich bei den männlichen Tieren der Gruppe mit der hohen Konzentration eine Veränderung der Durchschnittsmenge der normalen Spermatogonien und der relativen Anzahl an Kanälchen mit Desquamation des Keimepithels. Zusätzlich wurde histopathologisch ein Schwund des Samenepithels und Riesenzellbildung beobachtet. Die Wirkung der Spermatogenese bildete sich während der 1monatigen Nachbeobachtungsperiode nicht zurück (keine weiteren Angaben; Bazarova, 1973).

## **7.9 Wirkungen auf das Immunsystem**

In einer Übersichtsarbeit zur Immuntoxizität wurde Piperidin eine immunsuppressive Wirkung zugeschrieben. Der Befund wurde mit einem Wirt-Parasiten-Modell an Mäusen mit *Trypanosoma musculi* erhoben, einem nicht pathogenen extrazellulären Hämoflagellaten. Die durch die Prüfsubstanz hervorgerufenen Veränderungen der Phagozytose, der Antikörper-Bildung oder der zellvermittelten Immunität werden bestimmt durch die Erhöhung der Bakterienzahl zu bestimmten Zeitpunkten nach der Infektion (keine weiteren Angaben; Brooks und Sullivan, 1992).

## **7.10 Neurotoxizität**

In einer Studie zur subakuten inhalativen Toxizität an Wistar-Ratten entsprechend der OECD-Richtlinie Nr. 412 wurde die mögliche Neurotoxizität des Piperidins in Anwendung der EPA-Richtlinie (EPA, 1985/1987) anhand einer Batterie von 32 sensorischen und motorischen Funktionsparametern und neurohistopathologischer Befundung nach Perfusionsfixierung umfassend untersucht (siehe auch Kapitel 7.2). Die Tiere wurden mit bis zu 100 ppm Piperidin (entsprechend 348 mg/m<sup>3</sup>) in der Luft täglich über 6 Stunden

an 5 Tagen/Woche einer Ganzkörperbehandlung ausgesetzt (20 Behandlungen). Es wurden keinerlei neurotoxische Effekte oder Abweichungen von der Norm beobachtet (BASF, 1993).

### **7.11 Sonstige Wirkungen**

Die pharmakologischen Wirkungen kleiner Dosen von Piperidin sind seit langem bekannt. 1 mg Piperidin-Hydrochlorid/kg Körpergewicht an Kaninchen intravenös verabreicht steigerte den Blutdruck in gleichem Maß wie die gleiche Dosis an Coniin (Ikezawa, 1933).

Untersuchungen an Hunden, Katzen und Kaninchen, die mit Phenobarbital narkotisiert waren, zeigten bei der intravenösen Gabe von 5 bis 10 mg Piperidin-Hydrochlorid oder Coniin-Hydrochlorid/kg Körpergewicht, daß beide Stoffe, auch wenn sie wiederholt injiziert wurden, zunächst einen stimulierenden und später einen depressiven Effekt auf parasymphatische und sympathische Ganglien hatten mit Wirkung auf Atmung, Blutdruck, Nickhaut und Pupillenreflex. Piperidin wurde damit als primäres Ganglienstimulans bezeichnet, das in höheren Dosierungen und nach vorhergehender Stimulierung auch depressiv auf die Ganglien wirken kann (Koppanyi und Vivino, 1946).

In einer weiteren Studie an Katzen, die mit Chloralose anästhesiert waren, wurde durch die intravenöse Applikation von 1,5 mg Piperidin-Hydrochlorid/kg Körpergewicht eine Blutdrucksteigerung von mehr als 50 mmHg hervorgerufen (Normalwerte 110 bis 130 mmHg). Die Gabe eines Ganglienblockers (Tetraethylammoniumhydrochlorid, 10 mg/kg Körpergewicht intravenös) oder die akute Sympathektomie sowie die Entfernung der Nebennieren führte zu deutlichen Senkungen des Piperidin-Effektes. Daß die Freisetzung von Adrenalin zumindest teilweise für die Blutdrucksteigerung durch Piperidin verantwortlich ist, konnte in Experimenten gezeigt werden, in denen Blut von mit Piperidin-Hydrochlorid behandelten Katzen genommen wurde, mit dem an nicht behandelten Katzen der Blutdruck gesteigert werden konnte. Auch eine Steigerung der Atmung, eine Kontraktion der Nickhaut und die Freisetzung von Acetylcholin aus dem perfundierten Zervikalganglion durch die Gabe von Piperidin-Hydrochlorid konnte nachgewiesen werden (Lockett, 1949).

Zusammenfassungen der zahlreichen Untersuchungen zur Pharmakologie des Piperidins kommen zu dem Schluß, daß dieser Stoff sowohl periphere als auch zentrale Wirkungen entfalten kann. Peripher stehen Blutdruckerhöhung, Steigerung der Atmung und Muskelkontraktion im Vordergrund. Als zentrale Wirkungen werden u. a. Verlängerung der Schlafzeit nach Anästhesie, Herabsetzung des Fluchtverhaltens, Hemmung der Aggressivität und zerebrale synaptische Stimulation angegeben (Kasé et al., 1967, 1969, 1989).

Im Rahmen einer Untersuchung von Inhaltsstoffen des Tabakrauches auf ihre Wirkung auf die Zilienaktivität der Trachea von Hühnerembryonen wurde auch Piperidin eingesetzt. Organkulturen der Trachea von 17 Tage alten Hühnerembryonen wurden angelegt und über 5 bis 10 Tage im geeigneten Medium gehalten. Die Zilienaktivität konnte mit dem Inversionsmikroskop beobachtet und über einen Fernsehmonitor aufgezeichnet werden. Nach Zugabe der Prüfsubstanz (5 mmolar, entsprechend 0,43 mg/ml) wurde die Zilienaktivität über eine Stunde beobachtet und der Zeitpunkt ihres Stillstandes registriert. Im Gegensatz zu einer Reihe anderer untersuchter Inhaltsstoffe des Tabakrauches hatte Piperidin keinerlei Einfluß auf die Aktivität der Zilien (Pettersson et al., 1982).

## **8 Erfahrungen beim Menschen**

Bei einem Transportunfall wurde eine männliche Person für weniger als 3 Minuten der Einwirkung von flüssigem Piperidin bei Raumtemperatur ausgesetzt. Es kam zu Verbrennungen je nach der Stärke der Einwirkung bis zu dritten Grades mit schweren korrosiv-nekrotischen Wirkungen auf die Haut (Linch, 1965).

In einer Studie an freiwilligen Probanden zur Bestimmung der Reizwirkung bei der Einatmung von Piperidin-Dämpfen wurde eine Konzentration von 90 mg/m<sup>3</sup> (26 ppm) als Reizschwelle beim Menschen gefunden (keine weiteren Angaben; Bazarova und Migukina, 1975).

Der Einfluß von Piperidin auf die durch Insulin induzierte Sekretion von Wachstumshormon und Prolaktin während des Schlafes wurde an 18 bis 30 Jahre alten männlichen und weiblichen Freiwilligen untersucht. Jeweils 4 Probanden erhielten 100 mg Piperidin in physiologischer Kochsalzlösung oder nur die Kochsalzlösung über die ersten 30 Minuten des einsetzenden

Schlafes intravenös infundiert. Weitere 8 Probanden erhielten die Piperidin-Behandlung und wurden einem Insulin-Toleranztest unterzogen. 5 Normalpersonen dienten als Kontrolle. Die Schlafcharakteristika wurden durch das Elektroenzephalogramm (EEG), das horizontale Elektrokulogramm und das Elektromyogramm kontrolliert. Die Ergebnisse zeigten, daß Piperidin keinen Einfluß auf die Standardschlafcharakteristika hatte. Die schlafbegleitende Ausschüttung an Wachstumshormon wurde signifikant gesteigert, aber nicht die des Prolaktins. Bei der Insulin-induzierten Sekretion von Wachstumshormon und Prolaktin wurde ebenfalls ein Effekt für das Wachstumshormon gefunden. Die Autoren nahmen danach an, daß Piperidin eine nikotinartige Wirkung auf die Sekretion des Wachstumshormons ausübt, daß eine Beeinflussung des Schlafes beim Menschen jedoch wenig wahrscheinlich ist (Mendelson et al., 1981).

In einem Fallbericht wurde mitgeteilt, daß in drei verschiedenen Handschuhtypen, die bei einem Patienten eine allergische Kontaktdermatitis hervorgerufen hatten, unter den als Inhaltstoffen vorhandene Aminen neben Zinkdithiocarbamaten und Antioxidantien Piperidin in der höchsten Konzentration (141 bis 336 µg/g) vorlag. Da nur Zinkpentamethyldithiocarbamat und Piperidin in allen drei Handschuhen nachweisbar waren, vermuteten die Autoren, daß entweder der eine oder der andere Stoff in diesem Fall das sensibilisierende Agens gewesen sein könnte (Higaki et al., 1990). Ein Rückschluß auf eine sensibilisierende Wirkung von Piperidin kann aus diesem Fallbericht nicht gezogen werden.

Im Rahmen einer Untersuchung von 5 klinischen Fällen, in denen durch das Tragen von Gummihandschuhen eine allergische Kontaktdermatitis ausgelöst worden war, wurde auch Piperidin als Inhaltsstoff des Gummimaterials (Vulkanisationsbeschleuniger) in 4 Fällen gefunden und untersucht. Im Patch-Test mit hochreinem Piperidin (GC- und HPLC-Analyse) waren 2 der 4 Patienten auch gegen diesen Stoff allergisch, ein weiterer Patient zeigte ein fraglich positives Ergebnis. Die Autoren stellten fest, daß neben anderen Inhaltsstoffen des Materials von Gummihandschuhen (Thiurame und Dithiocarbamate) auch Piperidin, das in Mengen bis zu einigen mg/g hier vorkommt, als Ursache für die allergische Kontaktdermatitis betrachtet werden sollte (Kaniwa et al., 1994).

Bei Arbeitern, die betrieblichen Umgang mit Piperidin hatten, sind im Zeitraum von 1989 bis 1998 keine Fälle von Hautsensibilisierung beobachtet

worden. Hinsichtlich akuter Einwirkungen an der Haut wurde im selben Zeitraum ein Fall von Hautreizung nach akuter lokaler Einwirkung beobachtet (BASF, 1998 b).

In einer Klinik wurden im Rahmen einer Testreihe „Gummichemikalien“ im Zeitraum von 1996 bis 1998 448 Patienten aus verschiedenen Bereichen, bei denen aber kein Schluß auf eine mögliche berufsbedingte Exposition mit Piperidin zulässig war, auch mit diesem Stoff auf eine kontaktallergene Wirkung geprüft. In keinem Fall konnte eine allergene Reaktion festgestellt werden. In 18 Fällen wurde die Reaktion als „fraglich“, sehr wahrscheinlich irritativ, eingestuft (IVDK, 1999 a, b).

## **9 Einstufungen und Grenzwerte**

Keine Information vorhanden.

## **10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) und Beachtung der ätzenden Wirkung.

## Literatur

- Alam, B.S., Saporoschetz, I.B., Epstein, S.S.  
Formation of N-nitrosopiperidine from piperidine and sodium nitrite in the stomach and the isolated intestinal loop of the rat  
Nature, 232, 116 - 118 (1971)
- Amlacher, E., Ziebarth, D.  
A partial comparison of the bacterial mutagenicity test (Ames), the thymidine incorporation inhibiting screening system (Amlacher) and the promoting activity test (Danz)  
Arch. Geschwulstforsch., 49, 490 - 494 (1979)
- Bartoshevich, Y.E., Filippova, L.M., Kostyanovskii, R.G.  
Investigation of the mutagenic activity of ethylenimine, urethylane, nitrosourethylane, and diazoketone derivatives on Actinomyces streptomycini kras. and Drosophila melanogaster. Communication III  
Sov. Genet., 2., 98 - 103 (1966)
- BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie  
Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC<sub>50</sub> von Piperidin als Dampf bei 4stündiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten  
unveröffentlichter Bericht (1980)
- BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie  
Piperidin - akute Toxizität  
unveröffentlichter Bericht (1981 a)
- BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie  
Piperidin - akutes Inhalationsrisiko  
unveröffentlichter Bericht (1981 b)
- BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie  
Piperidin - Ätzwirkung am Kaninchen  
unveröffentlichter Bericht (1981 c)
- BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie  
Piperidin - Prüfung auf Reizwirkung an der intakten Rückenhaul des Albino-Kaninchens (Kurzzeit-Test)  
unveröffentlichter Bericht (1981 d)
- BASF AG, Gewerbehygiene und Toxikologie  
Piperidin - Prüfung auf Reizwirkung an der intakten Rückenhaul des Albino-Kaninchens (Kurzzeit-Test)  
unveröffentlichter Bericht (1981 e)
- BASF AG, Abteilung Toxikologie  
Range-finding Studie zur Inhalationstoxizität von Piperidin als Dampf an Ratten - 5-Tage-Versuch  
unveröffentlichter Bericht, Projekt-Nr. 3010523/89017 (1990)  
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Study on the inhalation toxicity of Piperidin as a vapor in rats - 28-day test including an about 2-week post-exposure observation period including neurotoxicological examinations

unveröffentlichter Bericht, Projekt-Nr. 4610523/89065 (1993)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG

Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG - Piperidin (1998 a)

BASF AG, Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 02.10.1998 b

Bazarova, L.A.

Die Bewertung der allgemeintoxischen und spezifischen Wirkung des Piperidins bei chronischer Einwirkung (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv, 13, 100 - 107 (1973)

Bazarova, L.A., Osipenko, N.I.

Vergleichende Bewertung der Toxizität von Piperidin und Hexamethylenimin im akuten und subakuten Experiment (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv, 9, 91 - 101 (1967)

Bazarova, L.A., Migukina, N.V.

Comparative analysis of the toxicities, hazards and mode of action of piperidine and morpholine (englische Übersetzung aus dem Russischen)

Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv, 14, 90 - 95 (1975)

Bempong, M.A., Scully, F.E., jr.

Mutagenic activity of N-chloropiperidine

J. Environ. Pathol. Toxicol., 3, 345 - 354 (1980)

Blau, K.

Chromatographic methods for the study of amines from biological material

Biochem. J., 80, 193 - 200 (1961)

Brooks, B.O., Sullivan, J.B.

Immunotoxicology

in: Sullivan, J.B., Krieger, G.R. (eds.)

Hazardous materials toxicology - clinical principles of environmental health, p. 190 - 214

Williams & Wilkins, Baltimore (1992)

CCR (Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG)

Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Piperidin

unveröffentlichter Bericht, CCR Project 129903 (1989)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Danz, M., Urban, H.

Carcinogens, promoters and suspicious drugs: their identical short-term effect in a promoting activity test (PAT)

Exp. Pathol., 17, 181 - 184 (1979)



Du Pont De Nemours & Co Inc.  
 Toxicity of compounds used in hydrogen reduction building (1949)  
 NTIS/OTS 215025  
 siehe auch: Haskell Laboratory  
 Letter to USEPA regarding the enclosed acute and chronic oral toxicity studies on 1-ethoxy-4-nitrobenzene with attachments (sanitized) (1991)  
 NTIS/OTS 0533716  
 siehe auch: Haskell Laboratory  
 Letter to USEPA regarding the enclosed study: toxicity of compounds used in hydrogen reduction building with attachment (sanitized) (1991)  
 NTIS/OTS 0533732  
 siehe auch: Haskell Laboratory  
 Initial submission: toxicity of various compounds used in hydrogen reduction building with cover letter dated 10/15/92  
 NTIS/OTS 0555699

EPA (U.S. Environmental Protection Agency)  
 EPA Guideline "Functional Observational Battery" and "Neuropathology"  
 Fed. Reg. 50, No. 188, p. 39458 - 39463, September 27, 1985  
 amended Fed. Reg. 52, No. 97, p. 19081 - 19082, May 20, 1987

Euler, v., U.S.  
 The occurrence and determination of piperidine in human and animal urine  
 Acta Pharmacol., 1, 29 - 59 (1945)

Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)  
 Römpp Chemie Lexikon  
 10. Aufl., Bd. 5, S. 3354  
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1998)

Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M., Enzell, C.R.  
 Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test  
 Toxicology, 18, 219 - 232 (1980)

Garberg, P., Akerblom, E.L., Bolcsfoldi, G.  
 Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution  
 Mutat. Res., 203, 155 - 176 (1988)

Garcia, H., Lijinsky, W.  
 Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats  
 Z. Krebsforsch., 79, 141 - 144 (1973)

Giacobini, E.  
 Piperidine: a new neuromodulator or a hypogenic substance?  
 Adv. Biochem. Psychopharm., 15, 17 - 56 (1976)

Green, N.R., Savage, J.R.  
 Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity  
 Mutat. Res., 57, 115 - 121 (1978)

Gross, D.

Vorkommen, Struktur und Biosynthese natürlicher Piperidinverbindungen  
Forsch. Chem. Org. Naturst., 29, 1 - 59 (1938)

zitiert in: DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standard)  
Piperidine - health-based recommended occupational exposure limits  
Rijnsijk, Niederlande (1997)

Heilen, G., Mercker, H.J., Frank, D., Reck, R.A., Jäckh, R.  
Amines, aliphatic

in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry  
5th ed., vol. A2, p. 1 - 36  
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1993)

Hellmér, L., Bolcsfoldi, G.

An evaluation of the E. coli K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I. In vitro  
sensitivity of the bacteria to 61 compounds  
Mutat. Res., 272, 145 - 160 (1992 a)

Hellmér, L., Bolcsfoldi, G.

An evaluation of the E. coli K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. II. In vivo  
results for 36 compounds tested in the mouse  
Mutat. Res., 272, 161 - 173 (1992 b)

Heuvel, van den, M.J., Clark, D.G., Fielder, R.J., Koundakjian, P.P., Oliver, G.J.A.,  
Pelling, D., Tomlinson, N.J., Walker, A.P.

The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical  
LD<sub>50</sub> test  
Food Chem. Toxicol., 28, 469 - 482 (1990)

Higaki, S., Maruyama, T., Takahashi, S., Morohashi, M.

A case of contact dermatitis due to surgical rubber gloves  
Skin Res., 32, Suppl. 9, 230 - 233 (1990)

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd.)

A study of the effect of piperidine on pregnancy of the rat  
unveröffentlichter Bericht BGH 9/9097 (1990)  
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Ikezawa, M.

Vergleichende Studien über die pharmakologischen Wirkungen von Piperidin, Coniin  
und Conicein  
Jpn. J. Med. Sci., 7, 128 - 132 (1933)

IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken)

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom  
25.06.1999 a

IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken)

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom  
27.07.1999 b

- Izmerov, N.F., Sanotsky, I.V., Sidorov, K.K.  
Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure (englische Übersetzung aus dem Russischen)  
Centre of International Projects, GKNT, Moscow (1982)
- Kaniwa, M., Isama, K., Nakamura, A., Kantoh, H., Hosono, K., Itoh, M., Shibata, K., Usuda, T., Asahi, K., Osada, T., Matsunaga, K., Ueda, H.  
Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis - application to cases from rubber gloves  
Contact Dermatitis, 31, 65 - 71 (1994)
- Kasé, Y., Miyata, T., Yuizono, T.  
Pharmacological studies on alicyclic amines. Report I: Comparison of pharmacological activities of piperidine with those of other amines  
Jpn. J. Pharmacol., 17, 475 - 490 (1967)
- Kasé, Y., Miyata, T., Kamikawa, Y., Kataoka, M.  
Pharmacological studies on alicyclic amines. (II) Central actions of piperidine, pyrrolidine and piperazine  
Jpn. J. Pharmacol., 19, 300 - 314 (1969)
- Kasé, Y., Takahama, K., Okano, Y., Miyata, T.  
Piperidine in the brain: its neurobiological significance  
Jpn. J. Psychopharmacol., 9, 257 - 271 (1989)
- Kataoka, H., Eda, M., Makita, M.  
Selective determination of secondary amines as their N-diethylthiophosphoryl derivatives by gas chromatography with flame photometric detection  
Biomed. Chromatography, 7, 129 - 133 (1993)
- Keeler, R.F., Balls, L.D.  
Teratogenic effects in cattle of conium maculatum and conium alkaloids and analogs  
Clin. Toxicol., 12, 49 - 64 (1978)
- Kitchin, K.T., Brown, J.L., Lijinsky, W.  
Biochemical studies of six nitrogen-containing heterocycles in rat tissues  
Biochem. Pharmacol., 38, 2733 - 2738 (1989)
- Kitchin, K.T., Brown, J.L., Kulkarni, A.P.  
Predictive assay for rodent carcinogenicity using in vivo biochemical parameters: operational characteristics and complementarity  
Mutat. Res., 266, 253 - 272 (1992)
- Koppanyi, T., Vivino, A.E.  
Dimethylpiperidines as primary ganglionic depressants  
Fed. Proc., 5, 186 - 187 (1946)
- Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)  
CRC Handbook of chemistry and physics  
77th ed., p. 3-263  
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

- Lijinsky, W., Taylor, H.W.  
Feeding tests in rats on mixtures of nitrite with secondary and tertiary amines of environmental importance  
Food Cosmet. Toxicol., 15, 269 - 274 (1977)
- Linch, A.L.  
Piperidine - a hazardous chemical  
Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 26, 95 - 96 (1965)
- Lockett, M.F.  
Some pharmacological actions of piperidine, pyrrolidine, and of pressor concentrates from dog urine  
Brit. J. Pharmacol., 4, 111 - 119 (1949)
- Mendelson, W.B., Lantigua, R.A., Wyatt, R.J., Gillin, J.C., Jacobs, L.S.  
Piperidine enhances sleep-related and insulin-induced growth hormone secretion: further evidence for a cholinergic secretory mechanism  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 52, 409 - 415 (1981)
- Nakajima, T., Tanaka, A., Tojyo, K.  
The effect of metabolic activation with rat liver preparations on the mutagenicity of several N-nitrosamines on a streptomycin-dependent strain of Escherichia coli  
Mutat. Res., 26, 361 - 366 (1974)
- Parmeggiani, L. (ed.)  
Encyclopaedia of occupational health and safety, 3rd ed., p. 1811  
ILO, Genf (1983)
- Pettersson, B., Curvall, M., Enzell, C.R.  
Effects of tobacco smoke compounds in the ciliary activity of the embryo chicken trachea in vitro  
Toxicology, 23, 41 - 55 (1982)
- Preussmann, R., Stewart, B.W.  
N-Nitroso carcinogens  
in: Searle C.E. (ed.)  
Chemical carcinogens, 2nd ed., vol. 2, p. 763 - 809  
American Chemical Society, Washington (1984)
- Reinhardt, C.F., Brittelli, M.R.  
Piperidine  
in: Patty's industrial hygiene and toxicology  
3rd revised ed., vol. 2A, p. 2688  
John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1981)
- Riebe, M., Westphal, K., Fortnagel, P.  
Mutagenicity testing, in bacterial test systems, of some constituents of tobacco  
Mutat. Res., 101, 39 - 43 (1982)
- Sina, J.F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I., Bradley, M.O.  
Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential  
Mutat. Res., 113, 357 - 391 (1983)

- Smyth, H.F., jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C., Striegel, J.A.  
Range-finding toxicity data: list VI  
Am. Ind. Hyg. Ass. J., 23, 95 - 107 (1962)
- Stewart, B.W., Farber, E.  
Strand breakage in rat liver DNA and its repair following administration of cyclic nitrosamines  
Cancer Res., 33, 3209 - 3215 (1973)
- Stoner, G.D., Shimkin, M.B., Kniazeff, A.J., Weisburger, J.H., Weisburger, E.K., Gori, G.  
Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice  
Cancer Res., 33, 3069 - 3085 (1973)
- Sugai, S., Murata, K., Kitagaki, T., Tomita, I.  
Studies on eye irritation caused by chemicals in rabbits. 1. A quantitative structure-activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits  
J. Toxicol. Sci., 15, 245 - 262 (1990)
- Suzuki, T., Koike, N., Hashida, C.  
The induction of bladder cancer in mice by the chemical reaction between piperidine and nitrite  
Jikeikai Med. J., 31, 383 - 390 (1984)
- Timofievskaya, L.A.  
Vergleichende Untersuchung der Toxizität von Piperazin und N-Methylpiperazin (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)  
Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv, 15, 116 - 123 (1979)
- Timofievskaya, L.A., Silant'eva, I.V.  
Study of the effect of piperidine on embryogenesis (englische Übersetzung aus dem Russischen)  
Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv, 14, 40 - 46 (1975)
- Tricker, A.R., Pfundstein, B., Kälble, T., Preussmann, R.  
Secondary amine precursors to nitrosamines in human saliva, gastric juice, blood, urine and faeces  
Carcinogenesis, 13, 563 - 568 (1992)
- Wangenheim, J., Bolcsfoldi, G.  
Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds  
Mutagenesis, 3, 193 - 205 (1988)
- Wang, D.Y., Gorrod, J.W., Beckett, A.H.  
Biological N-oxidation of piperidine in vitro  
Acta Pharmacol. Sinica, 10, 252 - 256 (1989)
- Williams, R.T.  
Detoxication mechanisms - the metabolism and detoxication of drugs, toxic substances and other organic compounds  
2nd ed., p. 567 - 568  
Chapman & Hall Ltd., London (1959)

Yam, J., Reer, P.J., Bruce, R.D.

Comparison of the up-and-down method and the fixed-dose procedure for acute oral toxicity testing

Food Chem. Toxicol., 29, 259 - 263 (1991)

Zaeva, G.N., Timofievskaja, L.A., Stasenkova, K.P., Bazarova, L.A.

Die Anwendung von Zeit-Wirkung-Kurven im toxikologischen Experiment (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv, 10, 5 - 9 (1968)