

N-(2-Hydroxyethyl)piperidin

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords

N-(2-Hydroxyethyl)piperidin;
Reizwirkung; Analogie;
MAK-Wert; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
Momentanwert;
Entwicklungstoxizitäts-
Screeningstudie;
Hautsensibilisierung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated N-(2-hydroxyethyl)piperidine [3040-44-6] considering all toxicological end points. There are no data for human exposure and no inhalation studies in animals. N-(2-Hydroxyethyl)piperidine is a strong skin irritant and is therefore suspected of causing irritation in the upper respiratory tract when inhaled. A 9-week gavage study in female rats carried out according to OECD Test Guideline 422 established a NOAEL for N-(2-hydroxyethyl)piperidine of 75 mg/kg body weight and day, which corresponds to a concentration in workplace air of 23 mg/m³. This value seems excessive because of the severe irritation induced by N-(2-hydroxyethyl)piperidine. Therefore, an analogy is drawn between this substance and 2-diethylaminoethanol, another tertiary amine with similar chemical properties. A maximum concentration at the workplace (MAK value) of 2 ml/m³ was derived for 2-diethylaminoethanol on the basis of the NOAEC of 11 ml/m³ established in a 13-week inhalation study in rats. By analogy, the MAK value for N-(2-hydroxyethyl)piperidine has been set at 2 ml/m³. As the critical effect is local, the substance has been assigned to Peak Limitation Category I. As there are no data in humans, an excursion factor of 1 has been set and, in analogy to other aliphatic amines with the same MAK value, a momentary value of 5 ml/m³. The only available developmental toxicity study is a screening study in rats carried out according to OECD Test Guideline 422. Therefore, N-(2-hydroxyethyl)piperidine has been assigned to Pregnancy Risk Group D. There are no studies on carcinogenicity and on genotoxicity in vivo. N-(2-Hydroxyethyl)piperidine is not genotoxic in vitro and the structural properties indicate no potential hazard. According to skin absorption models, N-(2-hydroxyethyl)piperidine is not expected to be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. Animal studies and in vitro tests show a skin sensitizing potential for N-(2-hydroxyethyl)piperidine, which is therefore designated with "Sh". There are no data for respiratory tract sensitization.

Citation Note:

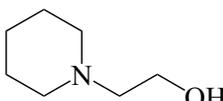
Hartwig A, MAK Commission.
N-(2-Hydroxyethyl)piperidin.
MAK-Begründung. MAK
Collect Occup Health Saf. 2022
Sep;7(3):Doc043.
[https://doi.org/10.34865/
mb304044d7_3or](https://doi.org/10.34865/mb304044d7_3or)

Manuskript abgeschlossen:
24 Feb 2021

Publikationsdatum:
30 Sep 2022

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



| | |
|---|--|
| MAK-Wert (2021) | 2 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 11 mg/m³ |
| Spitzenbegrenzung (2021) | Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1 |
| Momentanwert (2021) | 5 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 27 mg/m³ |
| Hautresorption | – |
| Sensibilisierende Wirkung (2021) | Sh |
| Krebserzeugende Wirkung | – |
| Fruchtschädigende Wirkung (2021) | Gruppe D |
| Keimzellmutagene Wirkung | – |
| BAT-Wert | – |
| Synonyma | 2-Hydroxyethyl-1-piperidin 2-Piperidinoethanol |
| Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name) | 2-Piperidin-1-ylethanol |
| CAS-Nr. | 3040-44-6 |
| Formel |  |
| | C ₇ H ₁₅ NO |
| Molmasse | 129,2 g/mol |
| Schmelzpunkt | 13 °C (ECHA 2020) |
| Siedepunkt bei 1013 hPa | 200 °C (ECHA 2020) |
| Dichte bei 20 °C | 0,973 g/cm ³ (ECHA 2020) |
| Dampfdruck bei 20 °C | 0,217 hPa (ECHA 2020) |
| log K _{OW} bei 25 °C und pH-Wert 10,5 | 0,62 (ECHA 2020) |
| Löslichkeit | mit Wasser mischbar (ECHA 2020) |
| pH-Wert bei 20 °C | 11,4 für 1%ige Lösung (ECHA 2020) 12,4 bei 100 g/l (IFA 2020) |
| pK _s -Wert bei 25 °C | 9,54 (ECHA 2020) |
| 1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 5,361 mg/m³ | 1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,187 ml/m³ (ppm) |
| Hydrolysestabilität | k. A. |
| Stabilität | „stabil unter normalen Bedingungen“ (Loba Chemie 2019) |
| Herstellung | Umsetzung von Triethanolamin mit Ammoniak in Gegenwart von Wasserstoff bei Temperaturen von 100 bis 500 °C und Drücken von 10 bis 500 bar an Heterogenkatalysatoren (BASF AG 1995) |

| | |
|---|--|
| Reinheit | 100 % (Loba Chemie 2019) 99,8 % (ECHA 2020) |
| Verunreinigungen | k. A. |
| Verwendung | für die Synthese (Loba Chemie 2019) als Laborreagenz oder als nicht-reaktive Prozesshilfe in der Industrie (ECHA 2020) |
| Einsatzkonzentration in (Kühl-) Schmierstoffen | k. A. |

Hinweis: Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Es ist nicht bekannt, ab welcher Konzentration eine N-(2-Hydroxyethyl)piperidinlösung keine Reizwirkung mehr hervorruft. Für an der Haut ätzende Stoffe ist nach der Verordnung zur Klassifizierung, Kennzeichnung und Verpackung eine Hautreizung bei Konzentrationen ab 1% anzunehmen, d. h. 0,5 % dürften nicht mehr reizend wirken (ECHA 2020).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Eine wässrige Lösung von N-(2-Hydroxyethyl)piperidin ist stark alkalisch. An der Haut von Kaninchen wirkt die Substanz ätzend.

In einer Schlundsondenstudie zur Toxizität nach wiederholter Gabe und Screeningstudie zur Reproduktions-/Entwicklungsstoxizität mit täglicher Verabreichung von bis zu 250 mg N-(2-Hydroxyethyl)piperidin/kg KG und Tag an Wistar-Ratten wird nur bei weiblichen Tieren bei der höchsten Dosis eine verminderte Futter- und Wasseraufnahme sowie eine verminderte Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei dieser Dosis kommt es auch zu einer erhöhten Zahl an Postimplantationsverlusten. Spezifische Studien zur Fertilität und Entwicklungstoxizität mit histopathologischer Untersuchung der Nachkommen fehlen.

N-(2-Hydroxyethyl)piperidin wirkt im Local Lymph Node Assay an der Maus hautsensibilisierend. In-vitro-Untersuchungen weisen ebenfalls auf ein hautsensibilisierendes Potenzial hin.

Die Substanz wirkt nicht genotoxisch in vitro. Daten zur Genotoxizität in vivo und Kanzerogenitätsstudien sind nicht vorhanden ebenso wie Daten zur Wirkung beim Menschen, Inhalationsstudien und Untersuchungen zur Toxikokinetik.

2 Wirkungsmechanismus

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor. Aus den vorhandenen Daten ist zu schließen, dass die lokale Reizwirkung der alkalisch-wässrigen Lösung im Vordergrund steht.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Es fehlen experimentelle Daten zu Toxikokinetik und Metabolismus. Aufgrund der chemischen Struktur und der physikalisch-chemischen Daten wird angenommen, dass N-(2-Hydroxyethyl)piperidin oral vollständig resorbiert wird. Da die Substanz stark reizend ist, kann bei oraler Aufnahme mit einer Wirkung an den Schleimhäuten gerechnet werden. N-(2-Hydroxyethyl)piperidin enthält keine labile funktionelle Gruppe. Daher wird angenommen, dass es weder im Magen-Darm-Trakt noch im Körper hydrolysiert wird. Weiterhin wird postuliert, dass die Substanz sich bei inhalativer Exposition aufgrund ihrer guten Wasserlöslichkeit in den oberen Atemwegen löst und zu lokalen Wirkungen führt und auch dort ebenfalls resorbiert werden kann, eventuell zu 100 %. Da der Dampfdruck der Substanz niedrig ist,

wird von einer sehr geringen Exposition als Dampf ausgegangen (ECHA 2020). Eine Aerosolexposition beim Einsatz in Kühlschmierstoffen ist jedoch möglich.

Zur Berücksichtigung des pH-Wertes auf der Haut wird für die Berechnung der Hautresorption mit den mathematischen Modellen der $\log K_{OW}$ von 0,62 (pH-Wert 10,5; 25 °C) behelfsmäßig in einen $\log D_{OW}$ von -3,42 bei einem Haut-pH-Wert von 5,5 umgerechnet (ECETOC 2013). Unter der Annahme einer nicht mehr reizenden 0,5%igen N-(2-Hydroxyethyl)piperidinlösung und dem $\log D_{OW}$ von -3,42 berechnet sich mit dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und mit IH SkinPerm (Tibaldi et al. 2014) ein Flux von 1,6 bzw. 0,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche würde dies Aufnahmemengen von 3,2 bzw. 0,6 mg entsprechen.

Für den $\log K_{OW}$ von 0,62 (pH-Wert 10,5) berechnen sich Fluxe von 28,5 (Fiserova-Bergerova et al. 1990) bzw. mit dem IH SkinPerm-Modell (Tibaldi et al. 2014) von 5,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde und eine Aufnahmemenge von 57,0 bzw. 10,1 mg.

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Da die Substanz als ätzend an der Haut bewertet ist, müssen nach aktuellen Prüfrichtlinien keine akuten Inhalationsstudien durchgeführt werden (ECHA 2020).

In einem nicht den heutigen Anforderungen entsprechenden „Hazard Test“ wurden insgesamt zwölf männliche und weibliche Ratten sieben Stunden lang gegen N-(2-Hydroxyethyl)piperidin-Dampf exponiert. Die nicht analytisch bestimmte Testkonzentration wurde durch Durchleiten von 200 l Luft pro Stunde durch eine 5 cm dicke Schicht der Testsubstanz hergestellt. Es trat keine Mortalität auf, die Tiere wischten sich die Schnauzen, hatten Sekretion aus der Nase und struppiges Fell sowie unvollständigen Lidschluss (ECHA 2020). Diese Untersuchung kann wegen fehlender Konzentrationsbestimmung und ungenauer Beschreibung nicht zur Bewertung herangezogen werden, zeigt jedoch eine reizende Wirkung einer mit N-(2-Hydroxyethyl)piperidin-Dampf gesättigten Atmosphäre.

5.1.2 Orale Aufnahme

Je fünf männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten mit der Schlundsonde einmalig 464, 1000, 1470, 2150 oder 3160 mg N-(2-Hydroxyethyl)piperidin/kg KG. Die berechnete LD_{50} lag bei 1100 mg/kg KG. Ab 1000 mg/kg KG waren Atemnot, Apathie, Zittern, Wanken und schlechter Allgemeinzustand zu beobachten und es traten Todesfälle auf. Bei 464 mg/kg KG starb ein weibliches Tier innerhalb von 24 Stunden und bei einigen Tieren trat Salivation auf (BASF SE 2019 a).

Eine weitere LD_{50} an Ratten wird mit 1500 mg/kg KG angegeben (k. w. A.; IFA 2020).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die LD_{50} einer 50- bzw. 100%igen N-(2-Hydroxyethyl)piperidinlösung lag in einer Untersuchung von 1981 an männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten bei Auftragung auf eine Fläche von 50 cm^2 Rückenhaut für 24 Stunden unter okklusiven Bedingungen zwischen 1000 und 2000 mg/kg KG. Bei 1000 mg/kg KG starb kein Tier, bei 2000 mg/kg KG starben neun von zehn Tieren innerhalb von 14 Tagen (ECHA 2020).

5.1.4 Intravenöse Aufnahme

Eine LD₅₀ von 166 mg/kg KG bei intravenöser Gabe an Ratten wird berichtet (k. w. A.; NCBI 2020).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer zweiwöchigen Vorstudie wurden 0, 150 oder 500 mg N-(2-Hydroxyethyl)piperidin/kg KG und Tag mit der Schlundsonde an männliche und weibliche Wistar-Ratten verabreicht. Der NOAEL betrug 150 mg/kg KG und Tag (Tabelle 1). Bei 500 mg/kg KG und Tag traten Speichelfluss, Mortalität, verminderte Futter- und Wasseraufnahme, verringerte Körpergewichtszunahme sowie veränderte Blutparameter und verdickte Wände in Magen und Zwölffingerdarm auf (BASF SE 2019 a).

In der Studie zur Toxizität nach wiederholter Gabe und Screeningstudie zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Wistar-Ratten (Tabelle 1) erhielten die weiblichen Elterntiere 56 Tage lang, die männlichen 30 Tage lang mit der Schlundsonde 0, 25, 75 oder 250 mg N-(2-Hydroxyethyl)piperidin/kg KG und Tag. Der NOAEL lag für die Nachkommen und weiblichen Elterntiere bei 75 mg/kg KG und Tag, der für männliche Elterntiere bei der höchsten getesteten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag. Bei dieser Dosis wurde bei den Muttertieren verminderte Futter- und Wasseraufnahme sowie verminderte Körpergewichtszunahme beobachtet (BASF SE 2019 a).

Tab. 1 Wirkung von N-(2-Hydroxyethyl)piperidin nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten (BASF SE 2019 a)

| Spezies, Stamm, Exposition Anzahl pro Gruppe | Befunde |
|--|--|
| Ratte , Wistar, je 4 ♂ u. ♀ | 14 Tage, 0, 150, 500 mg/kg KG u. Tag, 7 d/Wo, Schlundsonde, 99,8% Reinheit |
| | 150 mg/kg KG: NOAEL; 500 mg/kg KG: 10. Tag: ein ♂ gestorben, ein ♂ moribund getötet, andere Tiere Speichelfluss und gesträubtes Fell, Futteraufnahme ↓ (♂ 1.–3. Tag: –36%; ♀ Studienende: –16%), KG-Zunahme ↓ (♂ 1.–3. Tag: –17,3 g, Ko.: 5,1 g; ♀ Studienende: –1,1 g, Ko.: 13,0 g), Erythrozyten ♂ ↓ 7%, Hämoglobin ♂ ↓ 7%, Hämatokrit ♂ ↓ 8%, Retikulozytenzahl ↑ ♂ 45% u. ♀ 36%, polymorphkernige Neutrophile ↑ ♂ 78% u. ♀ 227%, Eosinophile ↑ ♂ 256% u. ♀ 155%, Triglyceride ↑ ♀ 128%, rel. Lebergew. ↑ ♀ 14%, verdickte Wand von Magen u. Zwölffingerdarm, ‚Herde‘ im Vormagen u. Drüsenmagen |
| Ratte , Wistar, je 10 ♂ u. ♀ | ♂ 30 Tage, ♀ 56 Tage, 0, 25, 75, 250 mg/kg KG u. Tag, 7 d/Wo, Schlundsonde, 99,8% Reinheit, OECD-Prüfrichtlinie 422 |
| | am 28. Tag ♂ FOB-Test o. B., am 55. Tag ♀ FOB-Test o. B.; 75 mg/kg KG: F0: ♀: NOAEL; E1: NOAEL; 250 mg/kg KG: F0: ♂: NOAEL; ♀: Wasserkonsum ↓ 18% vor Verpaarung, 21% während Verpaarung, 23% während Laktation, Futterverbrauch ↓ (10% vor Verpaarung, 9% während Verpaarung, 23% während Laktation), KG ↓ PND 1–4: –1,5 g; KG-Zunahme ↓ (PND 1–13: 19,4 g, Ko.: 32,9 g), TSH ♂ (13. Tag: +78%, 30. Tag: –30%), E1: Postimplantationsverluste ↑ 19,7% |

FOB: Functional Observation Battery (Verhaltenstests); Ko.: Kontrolle; o. B.: ohne Befund; PND: Lebenstag; rel.: relativ

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Untersuchung aus dem Jahr 1981 wurden zwei an der Applikationsstelle geschorene Weiße-Wiener-Gaukler-Kaninchen eine Stunde lang okklusiv gegen 0,5 ml unverdünntes N-(2-Hydroxyethyl)piperidin auf 2,5 × 2,5 cm Rückenhaut exponiert (Patch) und die Hautstelle danach gewaschen. Nach 24 und 48 Stunden betrug der Wert für Erytheme bei einem Tier jeweils 2, bei dem zweiten jeweils 3 von 4, und der für Ödeme 0,5 bzw. 1 von 4. Beide Befunde waren innerhalb von acht Tagen nicht reversibel und die Hautstelle war pergament- bzw. lederartig. Die Substanz wurde auf Basis dieser Ergebnisse als ätzend bewertet (ECHA 2020).

Eine analoge Untersuchung an gleicher Spezies und Rasse auf rasierter Rückenhaut mit vierstündiger okklusiver Expositionszeit und anschließendem Waschen der Hautstelle ergab bei den Tieren für Erytheme einen Wert von 3 bzw. 4 von 4 und für Ödeme jeweils 2 von 4. Beide Befunde waren innerhalb von acht Tagen nicht reversibel und die Hautstelle war pergament- bzw. lederartig mit Nekrosen. Die Substanz wurde auf Basis dieser Ergebnisse als ätzend bewertet (ECHA 2020).

Erfolgte die Exposition bei sonst analogen Bedingungen nur drei Minuten lang mit anschließendem Waschen der Hautstelle, betrug der Wert für Erytheme bei beiden Tieren 0,5 von 4 bzw. der für Ödeme 0 von 4. Alle Befunde waren reversibel (ECHA 2020). Aufgrund der kurzen Expositionszeit kann diese Untersuchung nicht für die Bewertung herangezogen werden.

5.3.2 Auge

Da die Substanz nach CLP-Kriterien als ätzend an der Haut bewertet ist, sind keine Untersuchungen am Auge durchgeführt worden (ECHA 2020).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

5.4.1.1 In-vivo-Untersuchungen

Die hautsensibilisierende Wirkung wurde in einem Local Lymph Node Assay nach OECD-Prüfrichtlinie 429 an CBA/Ca-Mäusen getestet. Eingesetzt wurden Lösungen in drei Konzentrationen von 1–10 % (w/w) N-(2-Hydroxyethyl)piperidin (Reinheit $\geq 99,8\%$) in Propylenglykol. Es wurden die Stimulationsindices (SI) über die Aufnahme des ^3H -Thymidins sowie über die Zellzahl, das Lymphknotengewicht und das Ohrgewicht bestimmt (Tabelle 2). Die 10 %ige Lösung der Testsubstanz zeigte einen SI für die ^3H -Thymidin-Aufnahme ≥ 3 und einen SI für die Zellzahl $\geq 1,5$. Der Test ist somit als positiv zu bewerten. Der EC3-Wert für die ^3H -Thymidin-Aufnahme und der EC1,5-Wert für die Zunahme der Zellzahl wurden zu 9,3 % bzw. 7,7 % ermittelt (BASF SE 2019 c).

Tab. 2 Wirkung von N-(2-Hydroxyethyl)piperidin im Local Lymph Node Assay an Mäusen (BASF SE 2019 c)

| Testgruppe | ³ H-Thymidin-Einbau, Stimulationsindex | Zellzahl Stimulationsindex | Lymphknotengewicht Stimulationsindex | Ohrgewicht Stimulationsindex |
|------------------------|--|-------------------------------|---|---------------------------------|
| Vehikelkontrolle | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| 1 % | 1,15 | 1,16 | 1,13 | 1,06* |
| 5 % | 1,75* | 1,29 | 1,10 | 1,11* |
| 10 % | 3,21** | 1,68* | 1,49* | 1,07 |
| Biologisch relevant ab | ≥3 | ≥1,5 | k. A. | ≥1,25 |

Als Vehikel diente Propylenglykol. Die Stimulationsindices sind angegeben als Verhältnis der Testgruppen zur Vehikelkontrollgruppe.

* $p \leq 0,05$ (Wilcoxon-Test); ** $p \leq 0,01$ (Wilcoxon-Test)

5.4.1.2 In-vitro-Untersuchungen

Zur Abschätzung des sensibilisierenden Potenzials von N-(2-Hydroxyethyl)piperidin wurde ein Test auf Protein-Reaktivität („direct peptide reactivity assay“, DPRA), auf Aktivierung von Keratinozyten (LuSens) und auf Aktivierung von dendritischen Zellen („human cell line activation test“, h-CLAT) durchgeführt.

In dem DPRA nach OECD-Prüfrichtlinie 442C wird die Reaktivität der Testsubstanz gegenüber Cystein- und Lysinpeptiden geprüft. Die mittlere durch N-(2-Hydroxyethyl)piperidin hervorgerufene Depletion des Cystein- und des Lysinpeptids betrug 4,24 % bzw. 0,42 %. Damit wurden die Grenzwerte für Positivität (> 6,38 % für das Cysteinpeptid bzw. > 13,89 % für das Lysinpeptid) nicht erreicht und das Testergebnis wurde als negativ bewertet (BASF SE 2018 a).

In einem LuSens-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 442D wurden acht Konzentrationen getestet. Die errechnete Konzentration zur Steigerung der Luciferase-Aktivität um 50 % (EC1,5) betrug in zwei von drei durchgeführten Experimenten 206 μ M bzw. 530 μ M und erfüllte die Kriterien für Positivität (BASF SE 2018 a).

In einem h-CLAT nach OECD-Prüfrichtlinie 442E wurden acht Konzentrationen getestet. Ein 100%iger und ein 50%iger Anstieg von CD54 bzw. CD86 wurde in zwei Experimenten bei Konzentrationen von 482 und 710 μ g/ml (CD54) und in einem Experiment bei einer Konzentration von 1032 μ g/ml (CD86) erreicht. Somit ist das Ergebnis für N-(2-Hydroxyethyl)piperidin als positiv zu werten (BASF SE 2018 a).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In der im [Abschnitt 5.2.2](#) beschriebenen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Screeningtest auf Reproduktions-/Entwicklungstoxizität an Wistar-Ratten und täglicher Schlundsondengabe von N-(2-Hydroxyethyl)piperidin ergaben sich bis 250 mg/kg KG und Tag keine Effekte auf die Fertilität. Dies ist somit der NOEL für Fertilität (BASF SE 2019 a).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der im [Abschnitt 5.2.2](#) beschriebenen Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Wistar-Ratten und täglicher Schlundsondengabe von N-(2-Hydroxyethyl)piperidin wurden bei der höchsten getesteten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag eine erhöhte Anzahl an Postimplantationsverlusten und bei den Muttertieren verminderte Futter- und Wasseraufnahme sowie verzögerte Körpergewichtszunahme beobachtet. Der NOEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität lag bei der mittleren Dosis von 75 mg/kg KG und Tag (BASF SE 2019 a). Da bei diesem Studientyp keine vollständige

Untersuchung der Teratogenität vorgenommen wird, ist diese Studie nicht ausreichend zur Bewertung der entwicklungsstoxischen Wirkung.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

An *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie *E. coli* WP2 uvrA wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 471 untersucht, ob N-(2-Hydroxyethyl)piperidin (Reinheit $\geq 99,8\%$) in Konzentrationen von 33 bis 5000 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ im Standardplatten- oder Präinkubationstest in An- oder Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus enzyminduzierter Rattenleber zu Punktmutationen führt. Es trat keine Präzipitation der Substanz in den Ansätzen und Zytotoxizität nur im Präinkubationstest ab 1000 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ auf. Es wurden keine signifikant erhöhten Mutationshäufigkeiten (mindestens Faktor 2 bei TA98, TA100, *E. coli* oder Faktor 3 bei TA1535, TA1537) beobachtet. N-(2-Hydroxyethyl)piperidin war nicht mutagen in diesem Testsystem, die Positivkontrolle führte zum erwarteten Ergebnis (BASF SE 2018 b).

In einem In-vitro-Mikronukleustest nach OECD-Prüfrichtlinie 487 führte N-(2-Hydroxyethyl)piperidin (Reinheit $\geq 99,8\%$) in humanen Lymphozyten in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems und Konzentrationen bis 1300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (entspricht ca. 10 mM) nach vier Stunden Inkubationszeit nicht zu einer statistisch signifikant erhöhten Inzidenz an Mikronuklei. Auch eine 20-stündige Inkubation in Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems war negativ. Es trat keine Zytotoxizität auf. Die Positivkontrolle zeigte ein intaktes Prüfsystem an (Envigo 2018).

Im HPRT-Lokus-Test an CHO-Zellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 führte N-(2-Hydroxyethyl)piperidin (Reinheit $\geq 99,8\%$) in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems aus der enzyminduzierten Rattenleber bei vierstündiger Inkubation mit bis zu 1300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (entspricht ca. 10 mM) nicht zu einer erhöhten Mutationshäufigkeit. Das schwach positive Ergebnis im ersten Versuch mit Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems bestätigte sich in einem zweiten Test nicht. Es trat nur leichte Zytotoxizität mit einer minimalen Überlebensrate von mindestens 65 % auf. Die Positivkontrolle zeigte das erwartete Ergebnis (BASF SE 2019 b).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Es liegen keine Daten am Menschen und keine Inhalationsstudien am Tier vor. N-(2-Hydroxyethyl)piperidin wirkt ätzend an der Haut von Kaninchen. Daher steht bei inhalativer Exposition die lokale Reizwirkung am Atemtrakt wahrscheinlich im Vordergrund.

MAK-Wert. In einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 422 kam es bei neunwöchiger täglicher Gabe von 250 mg/kg KG und Tag mit der Schlundsonde an Wistar-Ratten bei den weiblichen Tieren zu verminderter Futter- und Wasseraufnahme sowie verminderter Körpergewichtszunahme. Es traten keine Anzeichen einer Reizwirkung am

Vormagen auf. Diese höchste eingesetzte Dosis war der NOAEL für männliche Tiere, der für weibliche lag bei 75 mg/kg KG und Tag (BASF SE 2019 a).

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 75 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 184 mg/m³. Bei Berücksichtigung der Extrapolation auf eine chronische Exposition (1:4; Studiendauer zwischen subakut und subchronisch) und der Übertragung der Daten aus einem Tierversuch auf den Menschen (1:2) errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 23 mg/m³ (4,3 ml/m³). Diese errechnete Konzentration erscheint als MAK-Wert zu hoch, weil N-(2-Hydroxyethyl)piperidin stark reizend ist. Da eine Inhalationsstudie fehlt, wird für die Ableitung des MAK-Wertes eine Analogie zu 2-Diethylaminoethanol herangezogen.

Beide Substanzen sind tertiäre Amine, bei Raumtemperatur flüssig, mit Wasser mischbar, haben Dampfdrücke in ähnlicher Größenordnung (0,217 hPa für N-(2-Hydroxyethyl)piperidin, 1,9 hPa für 2-Diethylaminoethanol) und einen ähnlichen pKs-Wert bei 25 °C (9,54 für N-(2-Hydroxyethyl)piperidin, 10,1 für 2-Diethylaminoethanol). In Untersuchungen zur Hautreizung nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wirkt 2-Diethylaminoethanol etwas stärker als N-(2-Hydroxyethyl)piperidin, auch wenn dies nicht unbedingt einen Rückschluss auf die Wirkung am Atemtrakt zulässt. Mit 2-Diethylaminoethanol liegt jedoch eine 13-Wochen-Inhalationsstudie an F344-Ratten vor, in der eine NOAEC von 11 ml/m³ für lokale Effekte am Atemtrakt erhalten wurde. Daraus wurde für 2-Diethylaminoethanol ein MAK-Wert von 2 ml/m³ abgeleitet (Hartwig und MAK Commission 2022), der für N-(2-Hydroxyethyl)piperidin übernommen wird. Bei einem MAK-Wert von 2 ml N-(2-Hydroxyethyl)piperidin/m³ sollte daher keine reizende Wirkung am Atemtrakt auftreten.

Auch Diethylamin hat einen MAK-Wert von 2 ml/m³, der aus einer 2-Jahre-Inhalationsstudie mit einer berechneten NAEC (BMDL₀₅) von 4 ml/m³ für Mäuse abgeleitet wurde (Hartwig und MAK Commission 2016).

Spitzenbegrenzung. Da N-(2-Hydroxyethyl)piperidin reizend wirkt, erfolgt eine Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie I. Informationen zur Reizwirkung beim Menschen fehlen, daher wird zur Spitzenbegrenzung der Basis-Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt. In Analogie zu anderen aliphatischen Aminen mit einem MAK-Wert von 2 ml/m³ (z. B. n-Butylamin, Cyclohexylamin) wird ein Momentanwert von 5 ml/m³ festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Screeningstudie zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit täglicher Schlundsondengabe von N-(2-Hydroxyethyl)piperidin an Wistar-Ratten kam es bei der höchsten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Anzahl von Postimplantationsverlusten und bei den Muttertieren zu einer verminderten Futter- und Wasseraufnahme sowie einer verzögerten Körpergewichtszunahme (BASF SE 2019 a). Da in dieser Studie keine vollständige Untersuchung der Teratogenität erfolgt, ist sie nicht ausreichend zur Bewertung der entwicklungstoxischen Wirkung. N-(2-Hydroxyethyl)piperidin wird daher der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit N-(2-Hydroxyethyl)piperidin durchgeführt und aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung. Es erfolgt für N-(2-Hydroxyethyl)piperidin keine Einstufung in eine der Kategorien für Kanzerogene.

Keimzellmutagene Wirkung. Die Untersuchungen zur Genotoxizität in vitro waren negativ, Untersuchungen in vivo liegen nicht vor und es ergibt sich aus der Struktur kein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung. N-(2-Hydroxyethyl)piperidin wird nicht in eine der Kategorien für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich mit mathematischen Modellen (Abschnitt 3) eine dermale Aufnahme von 3,2/0,6 mg bzw. 57,0/10,1 mg bei Exposition gegen eine 0,5%ige nicht mehr reizende Lösung unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche abschätzen.

Zur Bewertung der berechneten dermalen Aufnahmemenge wird der systemische NOAEL von 75 mg/kg KG und Tag herangezogen, der nach einer achtwöchigen täglichen oralen Gabe an Ratten ermittelt wurde. Daraus wird für den

Menschen eine Konzentration am Arbeitsplatz von 23 mg/m³ extrapoliert (siehe oben). Aus diesem Wert lässt sich bei 10 m³ Atemvolumen und 100 % Resorption eine systemisch tolerable Menge von 230 mg ableiten.

Innerhalb der Hautbarriere (Hornschicht) mit z. T. saurem Milieu könnte der Stoff eventuell protoniert werden, wodurch der resorbierbare nicht-protonierte Anteil abnehmen könnte und dadurch bedingt dessen Aufnahme über die Haut reduziert wird. So könnten die mit dem Fiserova-Bergerova-Modell berechneten 57 mg eine Überschätzung darstellen.

Die Aufnahme über die Haut liegt damit bei weniger als 25 % der systemisch tolerablen Menge. N-(2-Hydroxyethyl)piperidin wird daher nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Ein positiver Local Lymph Node Assay an Mäusen und positive Ergebnisse in zwei In-vitro-Testverfahren weisen auf ein hautsensibilisierendes Potenzial von N-(2-Hydroxyethyl)piperidin hin. Es erfolgt daher eine Markierung mit „Sh“. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Untersuchungen vor, es erfolgt daher keine Markierung mit „Sa“.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

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

Literatur

- BASF AG (1995) Verfahren zur Herstellung von N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin. German Patent DE4325848. <https://www.freepatentsonline.com/DE4325848A1.html>, abgerufen am 14 Jul 2022
- BASF SE (2018 a) 2-Piperidinoethanol, in vitro skin sensitization turnkey testing strategy. Project No 67V0154/18V031, 29 Nov 2018, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- BASF SE (2018 b) 2-Piperidinoethanol, Salmonella typhimurium / Escherichia coli reverse mutation assay. Project No 40M0154/18M075, 13 Nov 2018, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- BASF SE (2019 a) 2-Piperidinoethanol, combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test in Wistar rats, oral administration (gavage). Project No 85R0154/18R023, 23 Sep 2019, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- BASF SE (2019 b) 2-Piperidinoethanol, in vitro gene mutation test in CHO cells (HPRT locus assay). Project No 50M0154/18M078, 09 Mai 2019, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- BASF SE (2019 c) 2-Piperidinoethanol, local lymph node assay. Project No 58V0154/18A051, 19 Mrz 2019, Ludwigshafen: BASF SE, unveröffentlicht
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2013) Evaluation of systemic health effects following dermal exposure to chemicals. Technical report 119. Brussels: ECETOC. <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2021/10/ECETOC-TR-119-Evaluation-of-Systemic-Health-Effects-Following-Dermal-Exposure-to-Chemicals.pdf>, abgerufen am 13 Apr 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) 2-Piperidinoethanol (CAS Number 3040-44-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 13 Sep 2018, last modification 25 Mar 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/26699>, abgerufen am 20 Aug 2020
- Envigo (2018) 2-Piperidinoethanol, micronucleus test in human lymphocytes in vitro. Envigo Study No 1908005, BASF Project No 31M0154/18X052, 05 Nov 2018, Rossdorf: Envigo CRS GmbH, unveröffentlicht
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am J Ind Med 17(5): 617–635. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Hartwig A, MAK Commission (2016) Diethylamin. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 1(2): 937–948. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10989d0060>
- Hartwig A, MAK Commission (2022) 2-Diethylaminoethanol. MAK Collect Occup Health Saf 7(3): Doc042. https://doi.org/10.34865/mb10037d7_3ad

- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2020) 2-Piperidinoethanol. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=028770>, abgerufen am 17 Sep 2020
- Loba Chemie (2019) 1-(2-Hydroxyethyl)piperidine for synthesis MSDS (CAS-Nr: 3040-44-6). Material safety data sheet. <https://www.lobachemie.com/lab-chemical-msds/MSDS-12hydroxyethyl-piperidine-CASNO-3040-44-04125-DE.aspx>, abgerufen am 20 Aug 2020
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2020) 2-Piperidinoethanol. PubChem compound summary for CID 18232. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/18232>, abgerufen am 24 Sep 2020
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>