

N,N',N''-Tris(β -hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords

N,N',N''-Tris(β -hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin; Nase; Larynx; Trachea; Reizwirkung; Formaldehydabspalter; Kanzerogenität; Keimzellmutagenität; Sensibilisierung; Hydrolyse

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated N,N',N''-tris(β -hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazine [4719-04-4] with regard to its carcinogenicity and germ cell mutagenicity classification, its ability to be absorbed through the skin and in order to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value). N,N',N''-Tris(β -hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazine rapidly releases formaldehyde in dilute aqueous solution. The substance is highly irritating to corrosive to the skin and eyes of rabbits and to the upper respiratory tract, which is attributed to the formation of the irritating formaldehyde and 2-aminoethanol. There are no studies that investigated the carcinogenic effects of N,N',N''-tris(β -hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazine and its genotoxic potential in the upper respiratory tract or nose. Formaldehyde was classified in Carcinogen Category 4 because it causes tumours in nasal tissues at concentrations that exceed their detoxification capacity. As formaldehyde is released from N,N',N''-tris(β -hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazine, the substance could likewise be classified in Carcinogen Category 4. In a 28-day inhalation study in rats with an aerosol of N,N',N''-tris(β -hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazine, multifocal squamous metaplasia of the larynx and nose as well as degeneration of the bronchial epithelium were observed at the lowest concentration tested of 3 mg/m³ and above. Due to the severity of these effects, it is not possible to derive a NOAEC or a MAK value from this study. Moreover, a MAK value cannot be established in analogy to the MAK value set for gaseous formaldehyde because aerosol impaction aggravates the effects. The substance has thus been assigned to Carcinogen Category 2 with the footnote "Prerequisite for Category 4 in principle fulfilled, but insufficient data available for the establishment of a MAK or BAT value". As there are no data on the systemic bioavailability of N,N',N''-tris(β -hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazine and formaldehyde released by hydrolysis in tissues, there is no experimental evidence that the formaldehyde reaches the germ cells. Therefore, N,N',N''-tris(β -hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazine has been classified in Category 3B for germ cell mutagens. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. N,N',N''-Tris(β -hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Sep;8(3):Doc056. https://doi.org/10.34865/mb471904kskd8_3ad

Manuskript abgeschlossen:
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:
29 Sep 2023

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



MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2014)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (2022)	Kategorie 2^{a)}
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2022)	Kategorie 3 B
BAT-Wert	–
CAS-Nr.	4719-04-4
Molmasse	219,3 g/mol
Dampfdruck	5 × 10 ⁻⁸ hPa bei 25 °C (ber.) (Hartwig 2015)

^{a)} Voraussetzung für Kategorie 4 prinzipiell erfüllt, aber Daten für MAK- oder BAT-Wert-Ableitung nicht ausreichend

Hinweis: Formaldehydabspalter.

Es liegen eine Begründung (Henschler 1988), ein Nachtrag zur sensibilisierenden Wirkung (Greim 1995) und ein Nachtrag zu allen Endpunkten (Hartwig 2015) vor. N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin ist bisher dem Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet.

N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin ist ein Formaldehydabspalter in wässriger Lösung. Dieser Nachtrag wird erstellt, da eine weitere Hydrolyse-Studie zur Verfügung steht. Es erfolgt eine Neubewertung der Daten zur Formaldehydabspaltung nach aktuellem Vorgehen der Kommission. Unter diesem Aspekt wird in diesem Nachtrag in erster Linie der Endpunkt Kanzerogenität neu bewertet.

Toxikokinetik und Metabolismus

Hydrolyse

Wie von anderen strukturähnlichen Formaldehydabspaltern, beispielsweise N,N',N''-Tris(β-hydroxypropyl)hexahydro-1,3,5-triazin (Hartwig und MAK Commission 2023), bekannt ist, besteht auch bei N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin eine Abhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit von der Konzentration der Lösung, dem pH-Wert und der Temperatur. Die Hydrolyseprodukte sind 2-Aminoethanol (Monoethanolamin) und Formaldehyd.

Die Halbwertszeiten (HWZ) der Hydrolyse für N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin betragen 50 und 302 Tage bei pH 7 bzw. 9. Bei nahezu physiologischem pH-Wert von 7 werden aus N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin (k. w. A.) nach einem Tag etwa 19 % Formaldehyd freigesetzt (Hartwig 2015).

In einer Hydrolysestudie aus dem Jahr 2010 zerfällt N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin in 0,1%iger wässriger Lösung bei pH-Wert 4 und 37 °C sofort in 2-Aminoethanol und Formaldehyd (Hartwig 2015; RAC und SEAC 2020). Auch bei pH 7 und 37 °C findet eine extrem schnelle Hydrolyse statt (k. w. A.; RAC und SEAC 2020).

In einer neu hinzugekommenen Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 111 war 79%iges N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin bei 50 °C nach zwei Stunden vollständig hydrolysiert (BASF AG 2002).

N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin hydrolysiert bei pH 8 schneller als bei pH 9,5 oder 10,9: Bei 22 °C betragen die HWZ für diese pH-Werte 32 Sekunden, 16 Minuten bzw. 3,4 Stunden (Hartwig 2015). Es ist zu vermuten, dass es sich hier um eine verdünnte Lösung handelt, die wesentlich schneller hydrolysiert, als es von anderen ähnlichen Formaldehydabspaltern wie N,N',N''-Tris(β-hydroxypropyl)hexahydro-1,3,5-triazin (Hartwig und MAK Commission 2023) bekannt ist.

Im Kühlschmierstoffkonzentrat ist von einer unvollständigen Hydrolyse auszugehen. Im wassergemischten Kühlschmierstoff hingegen ist aufgrund der starken Verdünnung in wässriger Lösung (3%ig) in kurzer Zeit eine vollständige Hydrolyse zu Formaldehyd und 2-Aminoethanol zu erwarten. Für diesen Einsatzbereich wird daher auf die MAK-Begründungen bzw. Nachträge zu Formaldehyd (Greim 2000; Hartwig 2010) und 2-Aminoethanol (Greim 1996; Hartwig und MAK Commission 2016) verwiesen.

Tierexperimentelle und In-vitro-Studien

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

In der Begründung von 1988 ist eine fünfwöchige Inhalationsstudie an männlichen und weiblichen Hartley-Meerschweinchen berichtet, in der die Tiere gegen Aerosolgemische von 0,15 oder 1,5 % N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin und Schneidöl in Wasser (1:3 bzw. 1:33) exponiert wurden. Es kam zu Schwellungen der Augen und beträchtlichem Tränenfluss, einer geringen Lungenblähung und gelegentlichen leichten herdförmigen Entzündungen an Herz und Niere sowie einer Anhäufung von eosinophilen Zellen in der Milz (Henschler 1988).

In einer 28-Tage-Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 412, die in der Begründung von 2015 im Detail beschrieben ist, wurden männliche und weibliche Wistar-Ratten sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche nur über die Nase gegen Aerosole von N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin in Konzentrationen von 0, 3, 10, 30 oder 100/50 mg/m³ (analytische Konz.; nominale Konz.: 6,1; 17,4; 50,6 oder 172,4/86,2 mg/m³) exponiert. Ab der niedrigsten Konzentration von 3 mg/m³ traten im Larynx in allen untersuchten Ebenen plattenepithelartige Metaplasien, Erosionen/Ulcera, Nekrosen des U-förmigen Knorpels, Hyperplasien und Entzündungen auf. In der Lunge wurden multifokale Degenerationen des bronchialen Epithels beobachtet und in der Nase fanden sich in Ebene I und II plattenepithelartige Metaplasien des ventralen respiratorischen Epithels sowie Degenerationen des Jacobson-Organs. Auch die Trachea wies plattenepithelartige Metaplasien sowohl an der Spitze der Carina (Teilungssporn) als auch am ventralen Epithel auf. Eine NOAEC für lokale Effekte konnte daher nicht abgeleitet werden, die LOAEC beträgt 3 mg/m³. Bei dieser Konzentration wurde 0,06 ml Formaldehyd/m³ und kein 2-Aminoethanol in der Dampfphase nachgewiesen (BASF SE 2011; Hartwig 2015). Da schon alle Tiere in der niedrigsten Konzentrationsgruppe Effekte am Larynx aufwiesen, ist eine Benchmark-Berechnung nicht möglich (Hartwig 2015).

Genotoxizität

In vitro

In zwei Mutagenitätstests an *Salmonella typhimurium* war N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin nicht mutagen, in einem dritten Mutagenitätstest an *Salmonella typhimurium* war die Substanz nur am Stamm TA100 fraglich positiv (Hartwig 2015).

N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin induzierte keine DNA-Reparatur-Synthese (UDS) an primären Rattenhepatozyten, war negativ im HPRT-Test an V79-Zellen, führte aber ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in V79-Zellen konzentrationsabhängig zu einem Anstieg an Chromosomenaberrationen (Hartwig 2015).

In vivo

N,N,N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin induzierte keine UDS in der Leber von Wistar-Ratten (Hartwig 2015).

In den bereits in der Begründung von 1988 aufgeführten Mikronukleustests mit oraler, dermaler und subkutaner Applikation führte die Substanz nicht zu klastogenen Effekten (k. w. A.; Henschler 1988). Ebenso führte N,N,N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin in neueren Mikronukleustests an der Maus mit intraperitonealer oder oraler Gabe bis zu toxischen Dosierungen nicht zu einer Erhöhung der Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks (Hartwig 2015).

Auch nach Gabe von Formaldehyd ist fraglich, ob zytogenetische Effekte ausschließlich durch lokale Einwirkung oder aber auch als Folge systemischer Verfügbarkeit von Formaldehyd auftreten können (Greim 2000), sodass die hier vorliegenden negativen In-vivo-Daten nicht denen von Formaldehyd widersprechen. 2-Aminoethanol als weiteres Hydrolyseprodukt wirkt in vitro und in vivo nicht genotoxisch (Greim 1996).

Kanzerogenität

Eine Langzeitstudie liegt nicht vor. In einem subchronischen Limit-Test, in dem weiblichen NMRI-Mäusen dreimal pro Woche, 31 Wochen lang, 50 mg N,N,N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin pro Tier auf die rasierte Haut gepinselt wurde, traten keine erhöhten Tumorinzidenzen auf. Auch induzierte die Testsubstanz keine Papillome (Hartwig 2015).

Die lokale Kanzerogenität des Hydrolyseprodukts Formaldehyd ist ausführlich dokumentiert (Greim 2000).

2-Aminoethanol hat eine tumorpromovierende Wirkung an der Mäusehaut, die vermutlich auf die Reizwirkung zurückzuführen ist (Greim 1996). Langzeit-Kanzerogenitätsstudien mit 2-Aminoethanol liegen nicht vor.

Bewertung

Empfindlichste Endpunkte sind die kanzerogene und lokal reizende Wirkung des Hydrolyseprodukts Formaldehyd.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Langzeitstudien zur Untersuchung der krebserzeugenden Wirkung von N,N,N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin vor. N,N,N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin selbst weist in den vorliegenden Tests bis auf einen fraglich positiven Mutagenitätstest an *Salmonella typhimurium* kein genotoxisches Potenzial auf. Eine mögliche genotoxische Wirkung am Zielort oberer Atemtrakt bzw. Nase (wie bei Formaldehyd) ist jedoch nicht untersucht.

Die lokale Kanzerogenität des Hydrolyseprodukts Formaldehyd hingegen ist ausführlich dokumentiert (Greim 2000; Hartwig 2010). Formaldehyd ist in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft, da es erst bei Konzentrationen, die die Entgiftungskapazitäten des Nasengewebes überschreiten, in diesem Gewebe kanzerogen wirkt. N,N,N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin spaltet Formaldehyd sehr schnell ab (siehe Abschnitt „Hydrolyse“). Untersuchungen, wie viel Formaldehyd im Atemtrakt freigesetzt wird, liegen nicht vor. Es fehlt die Bestimmung der Halbwertszeit in der Nase unter physiologischen Bedingungen, also bei 37 °C und pH-Wert um etwa 7. Daher wird für die Bewertung am Arbeitsplatz bei inhalativer und dermalen Exposition vom Worst Case, der schlagartigen vollständigen Formaldehydfreisetzung, ausgegangen. Außerdem kommt die lokal reizende Wirkung des zweiten Hydrolyseprodukts 2-Aminoethanol hinzu. Aufgrund der lokalen kanzerogenen Wirkung von Formaldehyd könnte N,N,N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin in Analogie zu Formaldehyd in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft werden. Da jedoch kein MAK-Wert für N,N,N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin abgeleitet werden kann, wird der Stoff der Kanzerogenitäts-Kategorie 2 zugeordnet und erhält die Fußnote „Voraussetzung für Kategorie 4 prinzipiell erfüllt, aber Daten für MAK- oder BAT-Wert-Ableitung nicht ausreichend“.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Die Hydrolysegeschwindigkeit von N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin ist abhängig von der Konzentration, dem pH-Wert und der Temperatur, wobei aus einem Molekül N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin jeweils drei Moleküle Formaldehyd und 2-Aminoethanol entstehen können.

Es liegt eine Inhalationsstudie mit N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin an Ratten vor, in der verglichen mit Formaldehyd und 2-Aminoethanol eine stärkere lokale Reizwirkung (LOAEC $3 \text{ mg/m}^3 \approx 0,33 \text{ ml/m}^3$) nach 28-tägiger Exposition berichtet wird.

Für Formaldehyd beträgt die NOAEC 2 ml/m^3 nach subakuter Inhalation (siehe Begründung „Formaldehyd“; Greim 2000). Die NOAEC von 2-Aminoethanol beträgt 10 mg/m^3 ($3,95 \text{ ml/m}^3$) (siehe Begründung „2-Aminoethanol“; Hartwig und MAK Commission 2016) und liegt somit sowohl höher als die von N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin als auch von Formaldehyd. Die verglichen mit Formaldehyd und auch mit 2-Aminoethanol stärkere lokale Wirkung des N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin ist vermutlich ein Resultat der Aerosol-Impaktierung. Der berechnete Dampfdruck des N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin beträgt $5 \times 10^{-8} \text{ hPa}$, was einer Dampfsättigungskonzentration von $0,005 \text{ ml/m}^3$ entspricht (Anmerkung: der in Hartwig (2015) genannte gemessene Dampfdruck von $0-0,006 \text{ hPa}$ ist nicht valide, da der Dampfdruck der Einzelkomponenten bestimmt wurde, nicht der des Triazins). Formaldehyd oder 2-Aminoethanol selbst lägen theoretisch beide bei der LOAEC (3 mg/m^3) des N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin dampfförmig vor. Da bei 3 mg/m^3 des Triazins nur $0,06 \text{ ml Formaldehyd/m}^3$ und kein 2-Aminoethanol in der Dampfphase nachgewiesen wurden (BASF SE 2011), erfolgt die Hydrolyse des Triazins in die Komponenten jedoch anscheinend erst nach Auftreffen im wässrigen Milieu im Atemtrakt. Wegen der starken Effekte des N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin bei der LOAEC der 28-Tage-Studie und einer fehlenden NOAEC kann aus dieser Studie nach wie vor (siehe Hartwig 2015) kein MAK-Wert abgeleitet werden. Aufgrund der Rolle der Aerosol-Impaktierung kann ebenfalls kein MAK-Wert in Analogie zum Hydrolyseprodukt Formaldehyd aufgestellt werden. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Bei Anwendung in verdünnten wässrigen Lösungen sollte mit einer vollständigen Hydrolyse gerechnet und daher der MAK-Wert für Formaldehyd (Greim 2000; Hartwig 2010) und 2-Aminoethanol (Greim 1996; Hartwig und MAK Commission 2016) eingehalten werden.

Hautresorption. Zur dermalen Aufnahme von N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin liegen keine experimentellen Erkenntnisse vor. Für Modellrechnungen nach IH SkinPerm v2.04 (Tibaldi et al. 2014) und Fiserova-Bergerova et al. (1990) wurde mit Blick auf die Minimierung der Reizwirkung und des Sensibilisierungspotentials durch Gemische eine Stoffkonzentration von 1% in wässriger Lösung angenommen (siehe Hartwig 2015; Henschler 1988). Für Standardbedingungen (60 Minuten Expositionsdauer, 2000 cm^2 exponierte Hautfläche) lässt sich damit eine Resorption von etwa 9 bzw. $22 \text{ } \mu\text{g/kg KG}$ abschätzen. Diese Ergebnisse liegen weit unter den NOAEL-Werten für die systemische Toxizität aus einer oralen 90-Tage-Studie an Ratten (64 bzw. 91 mg/kg KG), in denen verminderte Körper- und Organgewichte als Endpunkt bestimmt wurden (Hartwig 2015). Daher wird N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin weiterhin nicht mit „H“ markiert.

Dies gilt auch mit Blick auf die mögliche rasche systemische Freisetzung von Formaldehyd in der Blutbahn: für einen 70 kg schweren Menschen beträgt die maximale abgeschätzte aufgenommene Gesamtmenge an N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin unter den genannten Bedingungen $1,54 \text{ mg}$ ($22 \text{ } \mu\text{g/kg KG} \times 70 \text{ kg}$) ($0,007 \text{ mmol}$). Bei Annahme einer raschen vollständigen Hydrolyse ergibt sich daraus eine Freisetzung von $0,021 \text{ mmol}$ ($0,6 \text{ mg}$) Formaldehyd. Der physiologische Formaldehydspiegel im Blut des Menschen beträgt etwa $2-3 \text{ mg/l}$ (Heck et al. 1985) also $10-15 \text{ mg}$ in 5 l Blut, sodass der zusätzliche maximale Beitrag von $0,6 \text{ mg}$ Formaldehyd im Variationsbereich der physiologischen Belastung liegt.

Keimzellmutagene Wirkung. N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin wirkt *in vitro* in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen. Die Induktion von UDS bzw. von Chromosomenaberrationen *in vitro* bestätigt sich nicht *in vivo* im UDS-Test und in mehreren Mikronukleustests mit oraler, dermalen oder intraperitonealer Gabe. Somit ergibt sich in Untersuchungen mit N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin selbst kein Verdacht auf eine

genotoxische Wirkung. Untersuchungen an Keimzellen fehlen. Wird davon ausgegangen, dass nach Inhalation durch Hydrolyse schlagartig das gesamte Formaldehyd im oberen Atemtrakt freigesetzt wird, ist dieses wahrscheinlich nicht systemisch verfügbar. Daten dazu fehlen jedoch.

Formaldehyd ist in Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft. Dies bedeutet, dass durch Inhalation aufgenommenes Formaldehyd unter Einhaltung des MAK-Wertes von 0,3 ml/m³ einen sehr geringen Beitrag zum genetischen Risiko für den Menschen erwarten lässt (Greim 2000; RAC und SEAC 2020).

Theoretisch könnte N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin in Analogie zu Formaldehyd in die Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft werden, jedoch kann für N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin kein MAK-Wert aufgestellt werden. Da Daten zur systemischen Bioverfügbarkeit des N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin und dem durch Hydrolyse freigesetzten Formaldehyd fehlen, liegt kein experimenteller Beleg vor, dass das freigesetzte Formaldehyd in aktiver Form die Keimzellen erreicht. Daher wird N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin in Kategorie 3B für Keimzellmutagene eingestuft.

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 (2002) Hydrolysis as a function of pH of „Protectol HT“. Study No. 01L00508, 26 Feb 2002, Ludwigshafen/Rhein: BASF AG, unveröffentlicht
- BASF SE (2011) Protectol HT – Subacute 28-day inhalation in Wistar rats liquid aerosol exposure. Project No.: 40I0229/00I012, 18 Okt 2011, Ludwigshafen/Rhein: BASF SE, 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>
- Greim H, Hrsg (1995) N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin (THT). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 21. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb471904kskd0021>
- Greim H, Hrsg (1996) 2-Aminoethanol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 22. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb14143d0022>
- Greim H, Hrsg (2000) Formaldehyd. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 31. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5000d0031>
- Hartwig A, Hrsg (2010) Formaldehyd. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 48. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5000d0048>
- Hartwig A, Hrsg (2015) N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 58. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb471904kskd0058>
- Hartwig A, MAK Commission (2016) 2-Aminoethanol. MAK-Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 1(1): 180–185. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb14143d0060>
- Hartwig A, MAK Commission (2023) N,N',N''-Tris(β-hydroxypropyl)hexahydro-1,3,5-triazin. MAK Begründung. *MAK Collect Occup Health Saf* 8(3): Doc057. https://doi.org/10.34865/mb2525450kskd8_3or
- Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T (1985) Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J* 46(1): 1–3. <https://doi.org/10.1080/15298668591394275>
- Henschler D, Hrsg (1988) N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin (THT). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 14. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb471904kskd0014>

RAC (Committee for Risk Assessment), SEAC (Committee for Socio-economic Analysis) (2020) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on formaldehyde and formaldehyde releasers. ECHA/RAC/RES-O-0000006740-76-01/F, RAC opinion, adopted 13 March 2020. Helsinki: ECHA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/07116332-7ee9-c983-3976-35e85ac32bcb>, abgerufen am 10 Dez 2021

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>