

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin

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,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin; Nase; oberer Respirationstrakt; Kanzerogenität; Reizwirkung; Sensibilisierung; Keimzellmutagenität; Formaldehydabspalter; Analogie

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):499-515]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb9127304ksd0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9127304ksd0063>

Manuskript abgeschlossen: 24 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 2017

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



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

N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amine¹⁾/ 2-ethyl-N-(2-ethylhexyl)-N-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)hexan-1-amine

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb9127304ksd0063

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amine [91273-04-0] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Available unpublished study reports and publications are described in detail. N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amine is corrosive to the skin of rabbits and results in irritation of the stomach after gavage administration in rats. Therefore, a local irritation potential is to be assumed. There are no inhalation studies available and no read-across substance could be found. Thus, a MAK value could not be derived and the substance is classified in Section II b of the List of MAK and BAT Values. N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amine is not genotoxic. Carcinogenicity studies are not available. Maximization tests in guinea pigs reveal a skin sensitizing potential and the substance is designated with „Sh“. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Keywords

1-(N,N-Bis(2-ethylhexyl)aminomethyl)-1,2,4-triazol; 2-Ethyl-N-(2-ethylhexyl)-N-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-hexan-1-amin; 2-Ethyl-N-(2-ethylhexyl)-N-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)hexan-1-amine; N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin; Wirkungsmechanismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff; Kühlschmierstoff

Author Information

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

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

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

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin¹⁾

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK-und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (2016)	Sh
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	1-(N,N-Bis(2-ethylhexyl)amino-methyl)-1,2,4-triazol 2-Ethyl-N-(2-ethylhexyl)-N-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)hexan-1-amin
Chemische Bezeichnung	N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin
CAS-Nr.	91273-04-0
Formel	$(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{N} \end{array}$
Molmasse	$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_4$ 322,538 g/mol
Schmelzpunkt	–60°C (ECHA 2015)
Siedepunkt bei 1013 hPa	314,85°C (ECHA 2015)
Dichte bei 25°C	0,9131 g/cm ³ (ECHA 2015)
Dampfdruck bei 25°C	0,000071 hPa (ECHA 2015)
log K_{OW}	k. A.

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen

Löslichkeit	k. A.
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 13,383 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,074 ml/m³ (ppm)
Stabilität	k. A.
Herstellung	k. A.
Reinheit	k. A.
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Metalldeaktivator als Zusatzstoff für Hydraulikflüssigkeiten, Schmierstoffe und -fette, Kühlschmierstoffe (ECHA 2015)

Die Begründung basiert auf unveröffentlichten Studienberichten sowie öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2015).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin wirkt ätzend an der Haut von Kaninchen.

Nach einmaliger oraler und dermaler Aufnahme ist N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin nur wenig toxisch. Es liegen keine Angaben zur akuten inhalativen Toxizität vor.

N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin wirkt bei Meerschweinchen sensibilisierend an der Haut.

In einer oralen 28-Tage-Studie an CD-Ratten führt N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin bei 200 mg/kg KG und Tag im Magen zu irritierenden Effekten wie Hyperkeratosen, Hyperplasien oder Eiterungen von mäßigem bis deutlichem Schweregrad sowie in leichterer Ausprägung zu Ödemen der Submukosa.

Eine Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an Ratten hat keine Hinweise auf fetotoxische Effekte oder Wirkungen auf die Fertilität bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag ergeben.

Für N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin ergibt sich kein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung in somatischen Zellen. Daten zur Keimzellmutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Vermutlich wird die ätzende Wirkung an der Haut bzw. die lokale Reizwirkung am Magen durch die Basizität der tertiären Aminogruppe verursacht. Messungen des pH-Wertes bzw. des pKb-Wertes liegen jedoch nicht vor.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Da die entsprechenden physikalisch-chemischen Daten fehlen, ist eine Berechnung der Hautresorption mit Modellen nicht möglich.

3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

Aus einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 401 an je fünf männlichen und weiblichen Tif:RAIf-Ratten (k.w.A.), denen mittels Schlundsonde einmalig N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin/kg KG verabreicht wurde, ergab sich ein oraler LD₅₀-Wert für die männlichen Tiere von 2789 mg/kg KG und für die weiblichen Tiere von 1786 mg/kg KG. Ab 1000 mg/kg KG und Tag zeigten die Tiere Kurzatmigkeit, hervortretende Augäpfel, gesträubtes Fell, eine ungewöhnliche Körperhaltung, Sedierung und Diarrhö. Bei 2000 mg/kg KG trat zusätzlich Tremor auf. Nach 14 Tagen waren keine klinischen Zeichen mehr feststellbar (Ciba-Geigy 1984).

In einer weiteren Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 401 mit je fünf männlichen und weiblichen Tif:RAIf-Ratten (k.w.A.), die mittels Schlundsonde einmalig N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin/kg KG erhielten, wurden orale LD₅₀-Werte bei den männlichen Tieren von 2505 mg/kg KG und bei den weiblichen Tieren von 2238 mg/kg KG berichtet. Makroskopische Untersuchungen zeigten Erweiterungen im Gastrointestinaltrakt bei 2000 mg/kg KG (2/10 Tiere) sowie bei 5000 mg/kg KG (6/10 Tiere). Blutungen in der Lunge konnten bei je einem männlichen Tier bei 2000 und 5000 mg/kg KG beobachtet werden. Bei einem weiblichen Tier wurde bei 5000 mg/kg KG Flüssigkeit in der Brusthöhle festgestellt, ein weiteres wies bei 2000 mg/kg KG Blutungen in der Bauchhöhle auf. Bei 1000 mg/kg KG traten keine

substanzbedingten Effekte auf. Die klinischen Zeichen waren denen der Studie von Ciba-Geigy (1984) ähnlich (Ciba-Geigy 1985 a).

5.1.3 Dermale Aufnahme

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 402 mit je fünf männlichen und weiblichen Tif:RAIf-Ratten (k. w. A.) wurde unverdünntes N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin/kg KG semiokklusiv 24 Stunden lang auf die Haut aufgetragen. Es ergab sich ein dermaler LD₅₀-Wert von mehr als 2000 mg/kg KG, der einzigen getesteten Dosis. Einen Tag nach der Behandlung trat eine leichte Hautrötung auf. Die makroskopische Untersuchung und das Körpergewicht zeigten keine substanzbedingten Veränderungen. Als klinische Zeichen traten Kurzatmigkeit, hervortretende Augäpfel, gesträubtes Fell, eine ungewöhnliche Körperhaltung sowie Sedierung auf. Nach neun Tagen waren keine klinischen Zeichen mehr feststellbar (Ciba-Geigy 1985 b).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer 28-Tage-Studie ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 407 erhielten je fünf männliche und weibliche CD-Ratten täglich 0, 20, 60 oder 200 mg N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin/kg KG und Tag mittels Schlundsonde. Der Futterverbrauch war bei den weiblichen Tieren bei 200 mg/kg KG und Tag in der ersten Woche vermindert. Eine statistisch signifikante Erniedrigung der Thrombozytenzahl bei den männlichen Tieren bei 60 und 200 mg/kg KG und Tag lag laut den Studienautoren innerhalb der üblichen Grenzen des Prüflabors, war nicht dosisabhängig und wurde daher als nicht toxikologisch relevant gewertet. Unter den klinisch-chemischen Parametern der männlichen Tiere traten bei Harnstoff, Kreatinin, β -Globulin sowie α -1-Globulin statistisch signifikante Veränderungen bei 60 und 200 mg/kg KG und Tag auf. Die Ausprägung dieser Veränderungen war minimal. Bezüglich der Zunahme von Harnstoff und Kreatinin erwähnen die Studienautoren, dass dies durch die geringen Werte bei drei von fünf Tieren der Kontrollgruppe zu erklären sei, und dass die Werte der Behandlungsgruppen innerhalb üblicher Grenzen des Prüflabors lägen. Zusammenfassend werten die Studienautoren die klinisch-chemischen Parameter aufgrund der marginalen Ausprägung als nicht toxikologisch relevant.

Bei vier von fünf männlichen Tieren und einem von fünf weiblichen Tieren der 200-mg/kg-Gruppe ergab die makroskopische Untersuchung Veränderungen im Vormagen, bestehend aus Magenwandverdickung sowie Blutungen.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte in der 200-mg/kg-Gruppe im Magen die substanzbedingten irritierenden Effekte bei sieben Tieren (siehe Tabelle 1). Bei vier männlichen Tieren und einem weiblichen Tier zeigten sich granulierende Entzündungen, Ulzerationen, Hyperplasien oder Hyperkeratosen mit mäßigem bis deutlichem Schweregrad. Bei den übrigen zwei Tieren ließen sich Ödeme geringen Grades unter der Magenschleimhaut erkennen. Dies wurde in geringfügiger Ausprägung auch bei einem weiblichen Tier der 60 mg/kg-Dosierung beobachtet.

Lymphozytäre Reaktionen minimaler bis mäßiger Ausprägung ließen sich im Jejunum bei drei weiblichen und einem männlichen Tier sowie im Ileum bei vier weiblichen und fünf männlichen Tieren der 200-mg/kg-Gruppe beobachten. Im Ileum bzw. Jejunum der Kontrollgruppe zeigten sich lymphozytäre Reaktionen auch bei acht Tieren (je vier männliche und weibliche Tiere, Ileum) bzw. zwei (männliche Tiere, Jejunum). Weiterhin traten in den mesenterialen Lymphknoten lymphozytäre Reaktionen sowie reaktive zelluläre Lymphknoten-Veränderungen (nicht weiter spezifiziert) bei vier bzw. drei weiblichen und fünf männlichen Tieren der 200-mg/kg-Gruppe und bei allen Tieren der Kontrollgruppe auf. Die lymphozytären Reaktionen bei den behandelten Tieren könnten als unspezifische Reaktionen auf die irritierenden Effekte im Magen gewertet werden. Jedoch lässt das Auftreten der lymphozytären Reaktionen im Ileum und den mesenterialen Lymphknoten bei den Kontrolltieren auf eine mögliche Infektion schließen.

In der Leber wiesen drei weibliche Tiere der 200-mg/kg-Gruppe, die während der Studie aufgrund von Fehlern bei der Schlundsondengabe vorzeitig starben, und ein männliches Tier der Kontrollgruppe eine geringfügige Hyperämie auf. Weiterhin wurden in derselben Dosisgruppe minimale oder geringfügige periportale Rundzellen bei fünf männlichen und vier weiblichen Tieren beobachtet. Diese traten allerdings auch bei fünf männlichen und drei weiblichen Tieren der Kontrollgruppe auf, sodass der Befund fraglich substanzbedingt ist. Die Effekte in der Leber werden aufgrund der geringen Ausprägung von der Kommission als nicht advers beurteilt.

Ein männliches Tier der 20-mg/kg-Gruppe wurde am 18. Studientag tot aufgefunden und zeigte eine Erweiterung des Vormagens. Vorangegangene klinische Zeichen wurden nicht beobachtet. Die Studienautoren konnten hierbei keinen gesicherten Zusammenhang mit der Substanzgabe feststellen.

Alle weiteren mikroskopisch erfassten Veränderungen der untersuchten Organe traten ohne eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auf oder waren ohne toxikologische Relevanz. Klinische Zeichen oder ophthalmologische Veränderungen wurden nicht festgestellt. Die Urinuntersuchung sowie die Organgewichte zeigten keine Auffälligkeiten (Ciba-Geigy 1986 a).

Zusammenfassend lässt sich aus der 28-Tage-Studie ein NOAEL für irritierende Effekte am Magen von 60 mg/kg KG und Tag ableiten. Aufgrund der Bewertung der Leberbefunde als nicht advers ergibt sich ein NOAEL für systemische Effekte von 200 mg/kg KG und Tag.

In einer Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an Wistar-Hannover-Ratten wurden bis zur höchsten getesteten Dosis von 100 mg N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin/kg KG und Tag, gegeben per Schlundsonde, keine Effekte festgestellt (s. Abschnitt 5.5.1; BASF SE 2013 a).

Tab. 1 Relevante mikroskopische Untersuchungsergebnisse einer oralen 28-Tage-Studie an Ratten (Ciba-Geigy 1986 a)

Effekte	Dosierung [mg/kg KG]							
	männliche Tiere (5/Gruppe)				weibliche Tiere (5/Gruppe)			
	0	20	60	200	0	20	60	200
Magen								
granulierende Entzündungen								
geringfügig	0	0	0	1	0	0	0	0
mäßig	0	0	0	2	0	0	0	1
Ulzerationen								
geringfügig	0	0	0	0	0	0	0	0
mäßig	0	0	0	4	0	0	0	0
submuköse Ödeme								
geringfügig	0	0	0	3	0	0	1	2
mäßig	0	0	0	1	0	0	0	0
papilläre Hyperplasie								
geringfügig	0	0	0	2	0	0	0	0
mäßig	0	0	0	2	0	0	0	1
fokale Hyperkeratose								
geringfügig	0	0	0	1	0	0	0	0
mäßig	0	0	0	2	0	0	0	0
deutlich	0	0	0	1	0	0	0	1
Blutungen der Submukosa								
minimal	0	0	0	1	0	0	0	0
mäßig	0	0	0	1	0	0	0	0
Jejunum								
lymphozytäre Reaktionen								
minimal	1	0	0	0	0	0	0	3
geringfügig	1	0	0	1	0	0	0	0
Ileum								
lymphozytäre Reaktionen								
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0
geringfügig	1	0	0	1	1	0	0	1
mäßig	3	0	0	4	3	0	0	3

Tab. 1 (Fortsetzung)

Effekte	Dosierung [mg/kg KG]							
	männliche Tiere (5/Gruppe)				weibliche Tiere (5/Gruppe)			
	0	20	60	200	0	20	60	200
mesenteriale Lymphknoten								
reaktive zellulärer Veränderungen								
minimal	0	0	0	2	3	0	0	2
geringfügig	4	0	0	3	2	0	0	1
mäßig	1	0	0	0	0	0	0	0
lymphozytäre Reaktionen								
geringfügig	3	0	0	2	4	0	0	4
mäßig	2	0	0	3	1	0	0	0
Leber								
Hyperämie								
geringfügig	1	1	0	0	0	0	0	3
periportale Rundzellen								
minimal	3	0	0	5	2	0	0	1
geringfügig	2	0	0	0	1	0	0	3

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Studie zur Hautirritation nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wurde drei männlichen Neuseeländer-Kaninchen 0,5 g N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin vier Stunden lang okklusiv auf die rasierte Haut aufgetragen. Hautreaktionen wurden eine Stunde, 24, 48 und 72 Stunden nach der Substanzapplikation untersucht. Am 3. Tag trat bei allen Tieren eine Verminderung des Körpergewichts auf. Alle Tiere zeigten starke Hautreizungen und wurden sieben Tage nach Substanzapplikation aus Tierschutzgründen getötet. Die durchschnittlichen Reizwerte (24, 48 und 72 Stunden) für Erytheme betrugen für die einzelnen Tiere 3,3; 2,3 bzw. 2,3 von maximal 4. Die durchschnittlichen Reizwerte (24, 48 und 72 Stunden) für Ödeme lagen für die einzelnen Tiere bei 4, 3 bzw. 3 von maximal 4. Damit wirkt N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin ätzend auf die Haut von Kaninchen (Ciba-Geigy 1985 c).

5.3.2 Auge

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Allerdings ist aufgrund der ätzenden Wirkung auf die Haut von Kaninchen (siehe Abschnitt 5.3.1) mindestens eine augenirritierende Wirkung anzunehmen.

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Maximierungstest mit je zehn weiblichen und männlichen Pirbright-White-Meerschweinchen nach OECD-Prüfrichtlinie 406 führte zu einem positiven Ergebnis. Die Tiere erhielten zur intradermalen Induktion eine 1%ige Zubereitung der Testsubstanz in Sesamöl. Die topische Induktionsbehandlung sowie die Auslösebehandlung erfolgten durch okklusive Applikation einer 30%igen Zubereitung in Vaseline. Bei den Ablesungen nach 24 und 48 Stunden zeigten 10 bzw. 17 der 20 Tiere eine positive Reaktion, aber keines der 20 Kontrolltiere (Ciba-Geigy 1985 d; ECHA 2015).

Außerdem wurde ein modifizierter Maximierungstest an je zehn weiblichen und männlichen Pirbright-White-Meerschweinchen mit einem Produkt durchgeführt, das außer N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin auch ein butylieres/octylieres Diphenylamin (BOD) enthielt. Dieser Test lieferte ebenfalls ein positives Ergebnis. Die Tiere erhielten, abweichend von der OECD-Prüfrichtlinie 406, im ersten Induktionsschritt zwar Injektionen von Freundschem kompletten Adjuvans (FCA), die unverdünnte Prüfsubstanz wurde jedoch nicht intradermal appliziert, sondern 24 Stunden lang okklusiv im Bereich der FCA-Injektionen. Der zweite Schritt der Induktionsbehandlung erfolgte mittels 48-stündiger okklusiver Applikation des unverdünnten Prüfpräparates. Für die Auslösebehandlung wurde erneut das unverdünnte Prüfpräparat verwendet. Hierauf reagierten 13 von 20 Tieren nach 24 Stunden sowie 12 von 20 Tieren nach 48 Stunden positiv. Von den 10 Kontrolltieren reagierte wiederum keines positiv. Zur Verifizierung der Reaktionen erfolgten ergänzende Auslösebehandlungen mit Vaseline-Zubereitungen der beiden einzelnen Wirkstoff-Komponenten in den Konzentrationen, wie sie im Produkt vorliegen. Hierbei zeigten sich zu beiden Ablesezeitpunkten bei 10 von 20 Tieren Reaktionen auf 0,127% N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin und bei 3 von 20 Tieren Reaktionen auf 0,75% BOD (Ciba-Geigy 1988).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In einer validen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 erhielten Wistar-Hannover-Ratten 0, 10, 30 oder 100 mg N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin/kg KG und Tag mittels Schlundsonde. Die männlichen Tiere wurden zwei Wochen vor der Verpaarung und während der Verpaarung bis zur Untersuchung für eine Gesamtzeit von 42 oder 43 Tagen mit der Testsubstanz behandelt. Die Dosierungsperiode der weiblichen Tiere begann zwei Wochen vor der Verpaarung, dauerte während der Verpaarung und Trächtigkeit an sowie bis zu 3 Tage nach der Geburt, aber maximal 53 Tage. Die untersuchten Parameter waren Mortalität, Körpergewicht, klinische Zeichen, Futterverbrauch, Östruszyklus, Paarungsverhalten, Wurfdaten, makroskopische Untersuchungen sowie das Organgewicht. Ferner wurden histopathologisch Nebenhoden, Eierstöcke, Hoden und die Hodenkanälchen der Kontrollgruppe und der Hochdosisgruppe untersucht. Es traten keine substanzbedingten Effekte auf. Als toxikologisch nicht relevant und nicht substanzbedingt wurde die einmalige, statistisch signifikante Verminderung der Körpergewichtsentwicklung und der erniedrigte Futterverbrauch bis zum 7. Trächtigkeitstag bei den weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe gewertet (BASF SE 2013 a). Der NOAEL für systemische Toxizität der Elterntiere, Fertilität für beide Geschlechter und Fetotoxizität betrug 100 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der im Abschnitt 5.5.1 beschriebenen validen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 zeigten sich bis zur höchsten getesteten Dosis keine fetotoxischen Effekte (BASF SE 2013 a). Der NOAEL für Fetotoxizität und Maternaltoxizität lag bei 100 mg/kg KG und Tag, der höchsten getesteten Dosis. Die Teratogenität wurde nicht untersucht.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die Studien zur Genotoxizität von N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin in vitro sind in Tabelle 2 dargestellt.

In bakteriellen Genmutationstests wirkte N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin an den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535 und TA1537 mit oder ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen (Ciba-Geigy 1985 e).

Ein Chromosomenaberrationstest nach OECD-Prüfrichtlinie 473 mit Humanlymphozyten ergab im ersten Experiment in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (3 h Expositionszeit, 24 h Fixierungszeit) eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl von Zellen mit Chromosomenaberrationen bei 70 und 80 µg/ml. Bei 200 ausgezählten Metaphasenzellen ergaben sich 8 Aberrationen (Chromoso-

Tab. 2 Genotoxizität von N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin in vitro

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konzentration	Zytotoxizität	Ergebnis	Literatur
Genmutation (Plattenin- korporation)	S. typhimurium TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, Vehikel: Aceton, Reinheit: kommerzieller Grad (k. w. A.), ähnlich OECD-Prüfricht- linie 471, Positivkontrollen mitgeführt	20, 78, 313, 1250, 5000 µg/Platte	-	ab 313 µg/Platte	- m.A. + m.A.	Ciba-Geigy 1985 e
CA	Humanlymphozyten, Vehikel: Ethanol, Reinheit: 97,2%, OECD-Prüfrichtlinie 473, Positivkontrolle mitgeführt	I Exp, - m.A., 3 h Exposition, 24 h Fixierung: 20-40 µg/ml, I Exp, + m.A., 3 h, 24 h: 60-80 µg/ml, II Exp, - m.A., 24 h, 24 h: 3-15 µg/ml, II Exp, - m.A., 48 h, 48 h: 1-6 µg/ml, II Exp, + m.A., 3 h, 48 h: 60-100 µg/ml	I Exp, + m.A., 3 h: ab 70 µg/ml, alle anderen Exp: -	I Exp, + m.A., 3 h: - mitotischer Index: 70 µg/ml: 71 % 80 µg/ml: 53 %	I Exp, + m.A., 3 h: (+) alle anderen Exp: -	Ciba Special- ty Chemicals Inc 2005

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration	wirksame Konzentration	Zytotoxizität	Ergebnis	Literatur
CA	Humanlymphozyten, Vehikel: Ethanol, Reinheit: 96,6%, OECD-Prüfrichtlinie 473, Positivkontrolle mitgeführt	3 h Exposition, 24 h Fixierung: 30–80 µg/ml	–	mitotischer Index: 30 µg/ml: 93%, 70 µg/ml: 69%, 80 µg/ml: 48%	– m.A. + m.A. n. d.	Ciba Special- ty Chemicals Inc 2006
Genmutation HPRT	V79- Zellen, Vehikel: Dimethylsulfoxid, Reinheit: 97,7%, OECD-Prüfrichtlinie 476, Positivkontrollen mitgeführt	I Exp, – m.A., 4 h: 0,3–6,0 µg/ml, I Exp, + m.A., 4 h: 13–208 µg/ml, II Exp, – m.A., 24 h: 0,4–6,5 µg/ml, II Exp, + m.A., 4 h: 6,5–104 µg/ml	–	I Exp, – m.A.: >6 µg/ml, I Exp, + m.A.: >208 µg/ml, II Exp, – m.A.: >6,5 µg/ml II Exp, + m.A.: >104 µg/ml	– –	BASF SE 2013 b

CA: Chromosomenaberrationen; Exp: Experiment; m.A.: metabolische Aktivierung; n. d.: nicht durchgeführt

men- und Chromatiden- Brüche) bei 70 µg/ml, 7 Aberrationen (Chromosomen- und Chromatiden-Brüche) bei 80 µg/ml, aber nur eine Aberration (Chromosomenbruch) in der mitlaufenden Kontrolle. Der mitotische Index lag bei 80 µg/ml bei 53%, sodass bei dieser Konzentration Zytotoxizität vorlag. Die Anzahl der Zellen mit Chromosomenaberrationen war marginal und lag im Bereich der üblichen Kontrollwerte des Prüflabors. Die statistisch signifikante Erhöhung der Anzahl von Zellen mit Chromosomenaberrationen konnte im 2. Experiment mit einer höheren Konzentration von bis zu 100 µg/ml (3 h Expositionszeit, 48 h Fixierungszeit) nicht bestätigt werden. Insgesamt wird die statistisch signifikante Erhöhung der Chromosomenaberrationen als nicht biologisch relevant angesehen (Ciba Specialty Chemicals Inc 2005). Um das als negativ bewertete Ergebnis zu überprüfen, wurde die Untersuchung in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems (3 h Expositionszeit, 24 h Fixierungszeit) wiederholt. Bei Konzentrationen von bis zu 80 µg/ml trat keine statistisch signifikante Zunahme von Zellen mit Chromosomenaberrationen auf (Ciba Specialty Chemicals Inc 2006).

Der HPRT-Test an V79-Zellen mit N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin mit oder ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems ergab keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial (BASF SE 2013 b).

5.6.2 In vivo

Die Studien zur Genotoxizität von N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin in vivo sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In einem Test zur Untersuchung von Kernanomalien wurde je sechs männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin mittels Schlundsonde in Dosierungen von 0, 750, 1500 oder 3000 mg/kg KG einmal pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die Probenahme und die Untersuchung der Knochenmarkszellen erfolgte 24 Stunden nach der zweiten Applikation. Es zeigte sich keine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils von Erythroblasten oder leukopoetischen Zellen mit Mikronuklei im Vergleich zur Kontrolle. Je drei männliche Tiere der 1500- und 3000-mg/kg-Gruppe verendeten (Ciba-Geigy 1985 f). Die Mortalität zeigt an, dass die MTD (maximal tolerierbare Dosis) erreicht wurde. Weitere Angaben zur Zytotoxizität liegen nicht vor, sodass die Erreichbarkeit der Knochenmarkszellen nicht eindeutig nachgewiesen wurde und ein falsch negatives Ergebnis nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden kann.

In einem weiteren Mikronukleustest wurden gemäß der Methodenbeschreibung je acht männliche und weibliche Chinesische Hamster mit 0 und 5000 mg/kg KG N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin pro Zeitpunkt und Dosis einmalig mittels Schlundsonde behandelt. Die Probenahme erfolgte 16, 24 und 48 Stunden nach Substanzapplikation. Mortalität trat nicht auf. Der prozentuale Anteil an polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei war zu den Untersuchungszeitpunkten, 16 Stunden und 24 Stunden nach der Substanzgabe, nicht erhöht. Der Untersuchungszeitpunkt von 48 Stunden nach der Substanzgabe ließ einen erhöhten, prozentualen Anteil an polychromatischen Erythrozyten mit Mikronuklei im Vergleich zur Kontrolle erkennen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Erhö-

Tab. 3 Genotoxizität von N,N-Bis(2-ethylhexyl)-(1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin in vivo

Testsystem	Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Kernanomalien, MN	Chinesischer Hamster; Knochenmarks- zellen, je 6 ♂, ♀/Dosis	0, 750, 1500, 3000 mg/kg KG u. Tag, zweimalig im Abstand von 24 h, Gavage, Vehikel: Natriumcarboxymethylcel- lulose, Untersuchung nach 24 h, Reinheit: kommerzieller Grad (k. w. A.)	–	Positivkontrolle mitgeführt, ausgewertete Zellen: 1000/Tier, k. w. A. zur Zytotoxizität
MN	Chinesischer Hamster; Knochenmarks- zellen, je 8 ♂, ♀/Dosis u. Zeitpunkt	0, 5000 mg/kg KG, einmalig, Gavage, Vehikel: Natriumcarboxymethylcel- lulose, Untersuchung nach 16, 24, 48 h, Reinheit: kommerzieller Grad (k. w. A.)	–	Positivkontrolle mitgeführt, ausgewertete Zellen: 1000/Tier, PCE/NCE ↓: Zytotoxizität, Ergebnisdarstellung von nur 5 ♂ u. 5 ♀ pro Dosis u. Zeitpunkt

k. w. A.: keine weiteren Angaben; MN: Mikronukleustest; NCE: normochromatische Erythrozyten; PCE: polychromatische Erythrozyten

hung nach 48 Stunden im Vergleich zur Kontrolle war auch den zu diesen Zeitpunkten deutlich niedrigeren Werten der Kontrollgruppe geschuldet. Die Durchschnittswerte der prozentualen Anteile polychromatischer Erythrozyten nach 16, 24 und 48 Stunden lagen für die Kontrollgruppe bei 0,19; 0,15 und 0,06% und für die Testgruppe bei 0,13; 0,14 und 0,14%. Das Verhältnis polychromatischer zu normochromatischen Erythrozyten war zum Untersuchungszeitpunkt nach 48 Stunden bei der 5000-mg/kg-Dosierung im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt, sodass die Erreichbarkeit der Knochenmarkszellen gezeigt wird (Ciba-Geigy 1986 b). In der tabellarischen Ergebnisdarstellung werden nur Ergebnisse von je fünf männlichen und weiblichen Tieren pro Zeitpunkt und Dosis aufgeführt. Insgesamt bewertet die Kommission übereinstimmend mit den Studienautoren das Ergebnis als negativ.

Fazit

An Bakterien und Säugerzellen wirkt N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)-methyl)-amin nicht mutagen. Ein Test auf Chromosomenaberrationen in Humanlymphozyten ergab nur unter Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems ein positives Ergebnis, das im Wiederholungsexperiment und in einem weiteren Chromosomenaberrationstest nicht bestätigt wurde. Zwei In-vivo-Mikronukleustests in Knochenmarkszellen von Hamstern zeigen nach Gabe per Schlundsonde keine klastogene Wirkung.

Zusammenfassend ergibt sich für N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)-methyl)amin kein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung in somatischen Zellen. Daten zur Wirkung auf die Keimzellen liegen nicht vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Angaben vor.

6 Bewertung

N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin wirkt ätzend an der Haut von Kaninchen und führt nach Schlundsondengabe zu Irritationen im Magen von Ratten.

MAK-Wert und Spitzenbegrenzung. Zur Ableitung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen liegen nicht vor.

Inhalationsstudien am Tier wurden nicht durchgeführt.

Aus einer 28-Tage-Studie an CD-Ratten mit Gabe per Schlundsonde konnte ein NOAEL für lokale Effekte am Magen von 60 mg/kg KG und Tag abgeleitet werden. Bei 200 mg/kg KG und Tag ergaben die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen des Magens irritierende Effekte wie Hyperkeratosen, Hyperplasien oder Eiterungen von mäßigem bis deutlichem Schweregrad sowie Ödeme der Submukosa leichterer Ausprägung bei männlichen und weiblichen Tieren.

Systemische Wirkungen wurden weder in der 28-Tage-Studie in Dosierungen bis 200 mg/kg KG und Tag noch in einer Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie

421 mit Dosierungen von bis zu 100 mg/kg KG und Tag festgestellt. Eine toxikokinetische Umrechnung in eine Luftkonzentration kann nicht vorgenommen werden, da keine Daten zur Bioverfügbarkeit vorliegen und die orale Resorption aufgrund der Molekülgröße nicht mit 100% angenommen werden kann.

Aufgrund der stark reizenden Wirkung und des Fehlens von Inhalationsstudien kann kein MAK-Wert abgeleitet werden. N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)-methyl)amin wird daher dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet, und eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Screeningstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 421 an Wistar-Hannover-Ratten wurden bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin keine fetotoxischen und maternaltoxischen Effekte beobachtet (BASF SE 2013 a). Teratogene Effekte wurden nicht untersucht. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende Wirkung. Hierzu liegen keine Daten vor. Da N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin nicht genotoxisch ist, wird der Stoff nicht in eine der Kategorien für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. An Bakterien und Säugerzellen wirkt N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin nicht mutagen. Ein Test auf Chromosomenaberrationen in Humanlymphozyten ergab nur mit metabolischer Aktivierung ein positives Ergebnis, das im Wiederholungsexperiment und in einem weiteren Chromosomenaberrationstest nicht bestätigt wurde. Zwei In-vivo-Mikronukleustests in Knochenmarkszellen von Hamstern zeigen nach Schlundsondengabe keine klastogene Wirkung. Es liegen keine Daten an Keimzellen vor.

Es ergibt sich kein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung, und es erfolgt keine Einstufung in eine der Kategorien für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Studien zur Hautresorption liegen nicht vor. Eine Berechnung mit mathematischen Modellen ist wegen fehlender physikalisch-chemischer Daten nicht möglich. Wegen der hohen Molmasse dürfte die dermale Resorption limitiert sein, daher wird der Stoff nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung und keine klinischen Befunde zur hautsensibilisierenden Wirkung von N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin vor. Die Ergebnisse eines modifizierten Maximierungstests und eines nach Prüfrichtlinie durchgeführten Maximierungstests lassen aber eindeutig ein hautsensibilisierendes Potenzial erkennen. N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin wird daher mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- BASF SE (2013 a) Reproduction/developmental toxicity screening test in rats. Research Toxicology Centre S.p.A., Pomezia, Italien, Projektnummer 80R0349/12X216, BASF SE, Ludwigshafen, Deutschland, unveröffentlicht
- BASF SE (2013 b) Gene mutation assay in chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT). Harlan Cytotest Cell Research GmbH, Rossdorf, Deutschland, Projektnummer 50M0349/12X125, BASF SE, Ludwigshafen, Deutschland, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1984) Acute oral LD50 in the rat. Ciba-Geigy Ltd., Sisseln, Schweiz, Projektnummer 840601, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1985 a) Acute oral LD50 in the rat. Ciba-Geigy Ltd., Sisseln, Schweiz, Projektnummer 850292, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1985 b) Acute dermal LD50 in the rat. Ciba-Geigy Ltd., Sisseln, Schweiz, Projektnummer 850295, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1985 c) Acute dermal irritation/corrosion study in the rabbit. Ciba-Geigy Ltd., Stein, Schweiz, Projektnummer 850294, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1985 d) Skin sensitization test in the guinea pig, maximization. Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, Projektnummer 850296, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1985 e) Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, Projektnummer 850298, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1985 f) Nucleus anomaly test in somatic interphase nuclei of chinese hamster. Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, Projektnummer 850297, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1986 a) Toxicity in rat by repeated oral administration for 28 days. Centre International de Toxicologie, Evreux, Frankreich, Projektnummer 850311, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1986 b) Micronucleus test (chinese hamster). Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, Projektnummer 851223, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba-Geigy (1988) Skin sensitization test in the guinea pig, modified maximization test. Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, Projektnummer 884219, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Specialty Chemicals Inc (2005) Evaluation of the ability to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes (with repeated experiment). Notox B.V., 's-Hertogenbosch, Niederlande, Projektnummer 445938, Ciba Specialty Chemicals Inc., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- Ciba Specialty Chemicals Inc (2006) Evaluation of the ability to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes. Notox B.V., 's-Hertogenbosch, Niederlande, Projektnummer 480599, Ciba Specialty Chemicals Inc., Basel, Schweiz, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on N,N-Bis(2-ethylhexyl)-((1,2,4-triazol-1-yl)methyl)amin (CAS Number 91273-04-0), joint submission, first publication 05.12.2012, last modification 09.03.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>

abgeschlossen am 24.02.2016