

# Tetramethylolacetylendiarnstoff

## MAK-Begründung

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *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*

<sup>2</sup> *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

Tetramethylolacetylendiarnstoff; Nase;  
Larynx; Reizwirkung;  
Formaldehydabspalter;  
MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration;  
Kanzergenität; Keimzellmutagenität;  
Entwicklungstoxizität

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated tetramethylol acetylenediurea [5395-50-6] considering all toxicological end points. Tetramethylol acetylenediurea releases formaldehyde in aqueous solution. Tetramethylol acetylenediurea is expected to occur in aerosol form because it has a very low vapour pressure. At a concentration of 21.7 mg/m<sup>3</sup> slight irritation in the larynx of rats occurs probably due to the impaction of the aerosol used in the study. Effects in the nasal cavity were observed at 96 mg/m<sup>3</sup> and above. Since 2014, the Commission has used an empirical approach for deriving MAK values for substances that induce effects on the upper respiratory tract as their critical effect. On this basis, the maximum concentration at the workplace (MAK value) has been set at 0.5 mg/m<sup>3</sup>. As the critical effect of tetramethylol acetylenediurea is irritation, Peak Limitation Category I has been assigned with an excursion factor of 2 in analogy to the classification made for formaldehyde. In rats, the NOAEL for developmental toxicity induced by tetramethylol acetylenediurea is 450 mg/kg body weight and the NOAEL for perinatal and parental toxicity is 1000 mg/kg body weight. As no teratogenicity was observed and the margins between the NOAELs and the MAK value are sufficiently large, tetramethylol acetylenediurea has been assigned to Pregnancy Risk Group C.

Formaldehyde was classified in Carcinogen Category 4 because it causes nasal tumours at concentrations that exceed the detoxification capacity of that tissue. Studies investigating the carcinogenicity and germ cell mutagenicity of tetramethylol acetylenediurea are not available. Thus, in analogy to the classifications made for formaldehyde, the substance has been assigned to Carcinogen Category 4 and Germ Cell Mutagenicity Category 5.

Clinical findings show sensitizing effects on the skin and tetramethylol acetylenediurea has therefore been designated with "Sh". There are no data for respiratory sensitization. Dermal absorption is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

### Citation Note:

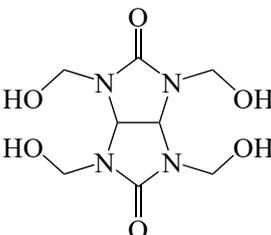
Hartwig A, MAK Commission. Tetramethylolacetylendiarnstoff. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Sep;8(3):Doc055. [https://doi.org/10.34865/mb539550kskd8\\_3or](https://doi.org/10.34865/mb539550kskd8_3or)

Manuskript abgeschlossen:  
16 Mrz 2022

Publikationsdatum:  
29 Sep 2023

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



<b>MAK-Wert (2022)</b>	<b>0,5 mg/m<sup>3</sup> E</b>
<b>Spitzenbegrenzung (2022)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung (2022)</b>	<b>Sh</b>
<b>Krebserzeugende Wirkung (2022)</b>	<b>Kategorie 4</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2022)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung (2022)</b>	<b>Kategorie 5</b>
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	Tetrahydro-1,3,4,6-tetrakis(hydroxymethyl)imidazo[4,5-d]imidazol-2,5(1H,3H)-dion 1,3,4,6-Tetra(hydroxymethyl)-[3aH,6aH]-1,3,4,6-tetraazabicyclooctan-2,5-dion 1,3,4,6-Tetrakis(hydroxymethyl)tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazol-2,5(1H,3H)-dion Tetramethylolglycoluril
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	1,3,4,6-Tetrakis(hydroxymethyl)-3a,6a-dihydroimidazo[4,5-d]-imidazol-2,5-dion
CAS-Nr.	5395-50-6
Formel	
	$C_8H_{14}N_4O_6$
Molmasse	262,22 g/mol
Schmelzpunkt	–13 °C (ECHA 2018) –22 °C nach OECD-Prüfrichtlinie 102 (BASF AG 2002 a)
Siedepunkt bei 1013,25 hPa	100,2 °C (ECHA 2018)
Dichte bei 20 °C	1,215 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2018)
Dampfdruck bei 25 °C	7,6 × 10 <sup>-10</sup> hPa (ber., US EPA 2022)
Dampfdruck bei 20 °C	20,4–23,3 hPa, gemessen nach OECD-Prüfrichtlinie 104, 50%ige wässrige Lösung (BASF AG 2002 f, siehe auch Abschnitt 3.1.1)
log K <sub>OW</sub>	–2,0 (ECHA 2018)
Löslichkeit	komplett in Wasser löslich (k. w. A.; ECHA 2018)

Hydrolysestabilität	hydrolysiert unter Abspaltung von Formaldehyd, Hydrolysegeschwindigkeit in Abhängigkeit vom pH-Wert (Abschnitt 3.1.2; Dr. U. Noack-Laboratorium für angewandte Biologie 2003 a)
Stabilität	thermisch stabil (ECHA 2018)
Herstellung	Addition von 4 Mol Formaldehyd an 1 Mol Acetylendiharnstoff (Paulus 2004)
Reinheit	97–100 % (ECHA 2018)
Verunreinigungen	–
Verwendung	Biozid, Produktschutz; antimikrobielle Wirkung in Kühlschmierstoffen, Haushalts- und Kosmetikprodukten, Textilien, Füllstoffen, Pharmazeutika (NICNAS 2016), als Inhaltsstoff von Kosmetikprodukten in der EU nicht zugelassen (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2009)
Einsatzkonzentration	Produkt 1: 0,013–0,2 % für verschiedene Produkte 0,13 % für Kühlschmierstoffe Produkt 2: 0,025–1,5 % für verschiedene Produkte 0,025–0,075 % für Kühlschmierstoffe (CTGB 2013)

Hinweis: Formaldehydabspalter.

Tetramethylolacetylendiharnstoff (TMAD) liegt als Formaldehydabspalter mit einem mittleren Verhältnis von Formaldehyd (CAS-Nr.: 50-00-0) zu Acetylendiharnstoff (CAS-Nr.: 496-46-8) von 3,1:1 bis 3,5:1 vor (BfR 2007).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

TMAD ist ein Formaldehydabspalter. Die Hydrolyse erfolgt mit einer Halbwertszeit von < 1 Stunde im neutralen und schnell im basischen Bereich. Auch unter sauren Bedingungen (pH-Wert 4) ist TMAD in einer 0,01%igen Lösung hydrolytisch instabil mit einer Halbwertszeit von ca. 90 Tagen. Formaldehyd wirkt bei inhalativer Exposition kanzerogen an der Nase von Ratten.

Nach 28-tägiger Exposition führt TMAD am Larynx ab einer Konzentration von 21,7 mg/m<sup>3</sup> bei weiblichen und männlichen Wistar-Ratten zu Plattenepithel-Metaplasien und zu Hyperplasien bei einem weiblichen Tier. Ab 96 mg/m<sup>3</sup> treten auch in der Nasenhöhle bei männlichen und weiblichen Tieren Hyperplasien auf.

TMAD wirkt an der Haut schwach reizend und am Auge nicht reizend.

Es liegen positive Befunde zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von TMAD beim Menschen vor. Ein positiver Maximierungstest am Meerschweinchen weist ebenfalls auf ein sensibilisierendes Potential hin. Zur atemwegs-sensibilisierenden Wirkung liegen keine Befunde vor.

Im Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen ist TMAD klastogen, was sich in vivo nicht bestätigt.

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondenapplikation führen Dosen ab 405 mg/kg KG und Tag zu erhöhter Mortalität sowie reduziertem Körpergewicht bei den Muttertieren. Die Feten zeigen ein verringertes Körpergewicht bei 1215 mg/kg KG und Tag.

## 2 Wirkungsmechanismus

Die biozide Wirkung verläuft über die Formaldehyd-Freisetzung in wässrigen Lösungen. Der Anteil der Formaldehyd-Freisetzung ist abhängig von der Menge an TMAD, dem Wasseranteil in dem Produkt, dem pH-Wert und der Lagerdauer sowie -temperatur (NICNAS 2016).

Formaldehyd wirkt stark reizend und kanzerogen nach inhalativer Exposition (Greim 2000). Von einer Formaldehyd-Freisetzung an den Schleimhäuten der Atemwege durch spontane Hydrolyse des TMADs ist auszugehen.

Die sensibilisierende Wirkung von TMAD ist auf Formaldehyd zurückzuführen (Hartwig 2010; NICNAS 2016).

Das Hydrolyseprodukt Acetylendiharnstoff kann nicht für die beim TMAD beobachteten Wirkungen verantwortlich sein, da die Substanz an Auge und Haut nicht reizend sowie nach oraler Gabe bis 1000 mg/kg KG und Tag in einer 28-Tage-Studie nicht toxisch war (ECHA 2019). Acetylendiharnstoff ist zudem nicht genotoxisch im In-vivo-Mikronukleus-Test an der männlichen Maus und im Salmonella-Mutagenitätstest mit TA100 (NTP 2018 a, b).

Zu den weiteren Hydrolyseprodukten Trimethylolacetylendiharnstoff, Dimethylolacetylendiharnstoff und Monomethylolacetylendiharnstoff liegen keine Daten vor.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Nach einmaligen Schlundsondengaben von 200 oder 1000 mg nicht radioaktiv markiertem TMAD/kg KG betrug die Aufnahme bei Ratten (k. A. zu Stamm und Geschlecht) 22%. In den Faeces fanden sich 78% der verabreichten Dosis. In den folgenden sieben Tagen wurden 2–9% der verabreichten Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Im Blut wurde ein Wert von 0,2% nicht überschritten, die maximale Konzentration im Blut wurde nach zwei Stunden erreicht (k. w. A.; CTGB 2013; NICNAS 2016).

Nach semi-okklusiver Auftragung von 100 µl einer 3%igen wässrigen Lösung von TMAD mit <sup>14</sup>C-markierten Carbonylgruppen auf die Haut (exponierte Fläche 9,6 cm<sup>2</sup> über einen Zeitraum von sechs Stunden) von 15 männlichen Wistar-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 427 wurden 87% nicht resorbiert. Im Stratum corneum wurden nach sechs Stunden 1–4% und in den tieferen Hautschichten 0,4–3% der applizierten Radioaktivität gefunden. Nach 48 Stunden betrug die Ausscheidung mit den Faeces 0,04% und mit dem Urin 0,3%. Die Radioaktivität in Blut, Organen und Geweben war bereits sechs Stunden nach der Verabreichung vernachlässigbar gering und nach 48 Stunden nicht mehr nachweisbar (Fraunhofer ITEM 2008).

Basierend auf dem In-vivo-Versuch lässt sich die zu erwartende systemische Belastung durch eine dermale Exposition unter Standardbedingungen berechnen: 100 µl einer 3%igen TMAD-Lösung (V/V) enthalten 4,02 mg TMAD (3 µl × Dichte von 1,34 mg/µl). Davon werden 13,7 µg TMAD systemisch aufgenommen (0,34% Ausscheidung mit Faeces und Urin). Daraus errechnet sich bei einer Expositionsfläche von 9,6 cm<sup>2</sup> und einer Expositionsdauer von sechs Stunden ein Flux von 0,237 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (13,7 µg/9,6 cm<sup>2</sup>/6 h). Für eine einstündige Exposition von 2000 cm<sup>2</sup> (dermale Standardexposition) errechnet sich daraus eine systemische Aufnahme von 0,475 mg TMAD.

#### 3.1.1 Dampfdruck

Bei Stoffen mit einem Dampfdruck von weniger als 1 hPa und mehr als 10<sup>-5</sup> hPa bei Raumtemperatur sollten generell Probenahmeverfahren gewählt werden, die Dampf und Aerosol gleichzeitig in einem Probenahmesystem erfassen (DFG 2022). Substanzen mit einem Dampfdruck von weniger als 10<sup>-5</sup> hPa liegen bei Inhalation als Aerosol vor.

Die Hydrolyse eines Formaldehydabspalters verstärkt sich durch die zunehmende Verdünnung im wässrigen Milieu des Atemtraktes in Abhängigkeit von der stoffspezifischen Hydrolysegeschwindigkeit. Dies gilt für Dampf und Aerosol gleichermaßen. Das Auftreffen von Aerosoltröpfchen kann jedoch zu einer höheren (punktuellen) lokalen

Konzentration an den Schleimhäuten der Atemwege führen (Aerosol-Impaktierung). Der Formaldehydabspalter kann sich im Atemtrakt dadurch reizender als das dampfförmige Formaldehyd selbst zeigen.

Am Beispiel des N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazins lässt sich die Problematik darstellen. Seine stärkere lokale Wirkung in der Lunge nach Exposition gegen 3 mg/m<sup>3</sup> als die der Hydrolyseprodukte Formaldehyd und 2-Aminoethanol ist vermutlich Resultat der Aerosol-Impaktierung. Der berechnete Dampfdruck des N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin beträgt  $5 \times 10^{-8}$  hPa. Formaldehyd oder 2-Aminoethanol selbst lägen theoretisch beide bei der in dieser Inhalationsstudie erhaltenen LOAEC des N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin (3 mg/m<sup>3</sup>) dampfförmig vor. Die unerwartet starken Effekte können hier also über eine lokal verstärkte Formaldehyd- und Aminoethanol-Konzentration durch Hydrolyse nach Auftreffen der Aerosole im wässrigen Milieu des Atemtraktes erklärt werden (DFG 2022; Hartwig und MAK Commission 2023).

Nach inhalativer Exposition gegen TMAD-Aerosole (in wässriger Verdünnung) wurden Effekte im Larynx bei niedrigerer Konzentration beobachtet als Effekte am respiratorischen Epithel der Nase. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass Aerosole des TMAD auch hier eine stärkere Wirkung zeigten als das Hydrolyseprodukt Formaldehyd, das im dampfförmigen Zustand nur zu histopathologischen Veränderungen in der Nase führt (TNO 2005).

Eine Angabe des Dampfdruckes der unverdünnten Substanz ist daher für die Interpretation von Inhalationsstudien notwendig. Der angegebene Dampfdruck von 23,3 hPa für TMAD bei 20 °C (ECHA 2018) entspricht dem Dampfdruck von Wasser mit 23,38 hPa bei 20 °C, da eine wässrige TMAD-Lösung gemessen wurde (BASF AG 2002 f).

Der berechnete Dampfdruck von TMAD beträgt  $7,6 \times 10^{-10}$  hPa (US EPA 2022).

Es liegt keine Studie mit einem gemessenen Dampfdruck für unverdünntes TMAD vor.

### 3.1.2 Hydrolyse

TMAD besteht zu 46 % aus Formaldehyd (NICNAS 2016). Aus einer wässrigen Lösung mit 50 % TMAD (G/G) können maximal 23 % Formaldehyd abgespalten werden (JRF 2001, 2002).

Nach Überleiten von Luft über die Substanz (Raumtemperatur) wurden von 1 g TMAD insgesamt 1 mg Formaldehyd abgegeben (Gewerbehygiene I.G. Labor 1943).

Eine ca. 50%ige wässrige TMAD-Lösung enthält ca. 3 % freies Formaldehyd (BASF AG 1979).

Die Hydrolyse von TMAD in Abhängigkeit vom pH-Wert wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 111 untersucht. In Pufferlösungen mit den pH-Werten 4, 7 und 9 wurden 100 mg TMAD/l bei 20 oder 30 °C gelöst. Der Test bei pH 4 wurde wiederholt. Die Abnahme der TMAD-Konzentration wurde mithilfe von HPLC und UV-Detektion bei 196 nm bestimmt. Die Halbwertszeit bei pH 4 betrug 95 bzw. 83 Tage bei einer Temperatur von 20 °C, 15,9 bzw. 14,6 Tage bei 30 °C. Bei pH 7 betrug die Halbwertszeit 0,15 Tage (3,55 Stunden) bei 20 °C und 0,04 Tage (0,9 Stunden) bei 30 °C. In alkalischer Lösung (pH 9) fand eine spontane vollständige Hydrolyse statt (Tabelle 1). Die Hydrolyseprodukte waren Trimethylolacetylendiharnstoff, Dimethylolacetylendiharnstoff, Monomethylolacetylendiharnstoff, Acetylendiharnstoff und Formaldehyd (Dr. U. Noack-Laboratorium für angewandte Biologie 2003 a).

**Tab. 1** Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und Halbwertszeiten von 0,01 % TMAD bei verschiedenen pH-Werten und Temperaturen (Dr. U. Noack-Laboratorium für angewandte Biologie 2003 a)

	pH 4 (I)		pH 4 (II)		pH 7		pH 9	
	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
$k_{\text{obs}}$ [1/s]	$8,44 \times 10^{-8}$	$5,04 \times 10^{-7}$	$9,66 \times 10^{-8}$	$5,48 \times 10^{-7}$	$5,42 \times 10^{-5}$	$2,13 \times 10^{-4}$	– <sup>a)</sup>	– <sup>a)</sup>
HWZ [h]	2279,7	381,9	1992,8	351,2	3,55	0,90	– <sup>a)</sup>	– <sup>a)</sup>
HWZ [d]	95,0	15,9	83,0	14,6	0,15	0,04	– <sup>a)</sup>	– <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> spontane vollständige Hydrolyse

HWZ: Halbwertszeit;  $k_{\text{obs}}$ : Reaktionsgeschwindigkeits-Konstante

Die Hydrolyse von TMAD bei einem pH-Wert von 1,2 und 37 °C wurde nach OECD-Prüfrichtlinie 111 untersucht. In der Pufferlösung wurden 100 mg TMAD/l gelöst. Die Abnahme der TMAD-Konzentration wurde mithilfe von HPLC und UV-Detektion bei 196 nm bestimmt. Die Halbwertszeit betrug bei pH 1,2 1,24 Tage (29,79 Stunden). Die Reaktionsgeschwindigkeits-Messung ergab Konstanten von  $6,46 \times 10^{-6}/s$  bzw.  $2,33 \times 10^{-2}/h$ . Hydrolyseprodukte waren Trimethylolacetyldiharnstoff, Dimethylolacetyldiharnstoff, Monomethylolacetyldiharnstoff, Acetyldiharnstoff und Formaldehyd (Dr. U. Noack-Laboratorium für angewandte Biologie 2003 b).

### 3.1.3 Fazit

TMAD ist ein Formaldehydabspalter. Die Hydrolyse verläuft bei pH 7 schnell (Halbwertszeit < 1 h bei 30 °C), jedoch langsam im sauren Bereich. In alkalischer Lösung (pH 9) findet eine spontane vollständige Hydrolyse statt. Hydrolyseprodukte sind Trimethylolacetyldiharnstoff, Dimethylolacetyldiharnstoff, Monomethylolacetyldiharnstoff, Acetyldiharnstoff und Formaldehyd.

## 3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 4.2 Wiederholte Exposition

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

TMAD hatte keine Reizwirkung 24 Stunden nach direkter Auftragung der mit Wasser oder Öl befeuchteten Substanz oder nach einer 72-stündigen Auftragung einer Lösung von 10 g TMAD mit 0,5 g Ammoniumnitrat in 100 ml Wasser bei sechs Versuchspersonen (k. w. A; Gewerbehygiene I.G. Labor 1943).

### 4.4 Allergene Wirkung

#### 4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Es liegen insgesamt sieben Studien mit Epikutantestungen auf TMAD vor (siehe [Tabelle 2](#)). TMAD war bis 1999 als 5%ige wässrige Epikutantest-Zubereitung erhältlich (de Groot et al. 2010).

In einer Studie reagierten elf von 13 Patienten mit Verdacht auf Kontaktdermatitis durch Textilien im Epikutantest positiv auf eine oder mehrere Formaldehyd-freisetzende Substanzen (sechs Einzelsubstanzen, inkl. Formaldehyd, sowie 1,3-Ethylenharnstoff (2-Imidazolidinon) und ein Melamin-Formaldehyd-Mix), davon ein Patient positiv auf TMAD (Sherertz 1992).

In einer weiteren Studie wurde beobachtet, dass 16 von 678 Patienten mit Dermatitis unklarer Genese allergisch auf Formaldehyd-basierte Farbstoffe und Harze reagierten, wobei acht dieser Patienten im Epikutantest positiv auf TMAD getestet wurden (Fowler et al. 1992). In beiden Studien reagierten die meisten TMAD-positiv getesteten Patienten auch positiv auf Formaldehyd (Hatch und Maibach 1995).

In einer Studie aus dem Jahr 1997 reagierten acht von zehn Patienten, die zuvor allergisch auf eine Bügelfrei-Stoffbehandlung reagiert hatten, in einem Epikutantest positiv auf TMAD (Scheman et al. 1998).

Von 1400 Patienten, die innerhalb eines Jahres in eine dermatologische Klinik verwiesen wurden, bestand bei 18 Patienten der Verdacht auf eine Kontaktdermatitis durch Textilien. Im Epikutantest wurden zwei von 18 Personen positiv auf TMAD getestet (Fuentes Cuesta et al. 2000).

Weiterhin liegen zwei Studien von Lazarov et al. vor. In der ersten Studie (im Jahr 1998) wurden 103 Klinikpatienten, bei denen der Verdacht auf eine allergische Kontaktdermatitis durch Kleidung bestand, auf Reaktionen gegen kommerziell erhältliche Allergen-Zubereitungen der „Textile Color & Finish Series (TCFS)“ und einer Standardreihe getestet. Es zeigten 30 der 103 Patienten eine positive Reaktion auf Allergene der TCFS-Reihe, neun davon mit einer Kontaktdermatitis unter dem Bild einer Pigmentpurpura (fleckartige Hautveränderung). Von diesen neun Patienten reagierte im Epikutantest einer positiv auf TMAD (Lazarov und Cordoba 2000).

In der zweiten Studie wurden innerhalb eines Jahres bei 286 Patienten Epikutantests mit der gleichen Textil- und Standardreihe durchgeführt, wobei sechs Patienten positiv auf TMAD reagierten (Lazarov et al. 2002). Es besteht wahrscheinlich eine Kollektivüberschneidung mit Lazarov und Cordoba (2000).

Im Zeitraum von 1994 bis 1999 wurden 21 von 188 Patienten, die allergisch auf eine Bügelfrei-Stoffbehandlung von Bekleidungsstoffen reagiert hatten, im Epikutantest positiv auf TMAD getestet (Metzler-Brenckle und Rietschel 2002).

**Tab. 2** Berichte über Epikutantestreaktionen auf TMAD bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie

getestete Personen	Konzentration, Vehikel	Ergebnis: Reaktion bei	Bemerkungen	Literatur
13	5% wässrig	1 von 13 positiv	<b>Testzeitraum:</b> 1988–1991 <b>Kollektiv:</b> Aus einem Gesamtkollektiv von 462 Patienten wurden 13 (9 ♀, 4 ♂) mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch Kleidung mit TMAD getestet. Positive Reaktion wurde in zweiter Testung bestätigt. <b>Ablesezeitpunkt:</b> D2, D3	Fowler et al. 1992; Sherertz 1992
17	5% wässrig	8 von 17 positiv	<b>Testzeitraum:</b> 1988–1990 <b>Kollektiv:</b> Aus einem Gesamtkollektiv von 1022 Patienten aus zwei Kliniken (636 ♀, 386 ♂, durchschn. Alter 44 Jahre), mit Dermatitis unklarer Genese, wurden 17 Patienten mit TMAD getestet, davon reagierten 8 positiv auf TMAD und 16 positiv auf Formaldehyd-basierte Farbstoffe und Harze. <b>Ablesezeitpunkt:</b> D2, D4 oder D7	Fowler et al. 1992
10	5% wässrig	8 von 10 positiv	<b>Testzeitraum:</b> wahrscheinlich 1994–1997 <b>Kollektiv:</b> Aus einem Gesamtkollektiv von 12 Patienten wurden 10 (9 ♀, 1 ♂ zwischen 24 und 77 Jahren) auf TMAD getestet, die zuvor positive Reaktionen auf Formaldehydharze gezeigt hatten. Getestet wurden außerdem Formaldehyd und weitere Substanzen zur Textilbehandlung (u. a. Dimethyloldihydroxyethylenharnstoff, Dimethylolpropylenharnstoff, Melamin-Harnstoff-Formaldehyd-Kondensate). <b>Reaktionsstärke:</b> 1 × 1+; 3 × 2+; 4 × 3+ <b>Ablesezeitpunkt:</b> D3	Scheman et al. 1998
18	5% wässrig	2 von 18 positiv	<b>Testzeitraum:</b> innerhalb eines Jahres (k. w. A.) <b>Kollektiv:</b> Aus einem Gesamtkollektiv von 1400 Patienten, die innerhalb von 5 Jahren mit Verdacht auf Kontaktdermatitis in eine Klinik verwiesen wurden, bestand bei 18 (14 ♀, 4 ♂, zwischen 15 und 62 Jahre, durchschn. Alter 39 Jahre) Verdacht auf Kontaktdermatitis durch Kleidung. 2 Patienten mit positiven Reaktionen auf TMAD: 41-jährige Patientin mit generalisierten Symptomen, jedoch keine eindeutige Korrelation mit Textil-Unverträglichkeit; 42-jährige Patientin mit Dermatitis in Brustbereich, Rumpf, Abdomen und Leistengegend; bei beiden Patientinnen u. a. positive Reaktionen auf Formaldehyd <b>Ablesezeitpunkt:</b> D2–D3	Fuentes Cuesta et al. 2000

Tab. 2 (Fortsetzung)

getestete Personen	Konzentration, Vehikel	Ergebnis: Reaktion bei	Bemerkungen	Literatur
9	5% wässrig	1 von 9 positiv	<b>Testzeitraum:</b> 1998 <b>Kollektiv:</b> Von insgesamt 103 Patienten mit Verdacht auf Kontaktdermatitis im Zusammenhang mit Textilinhaltsstoffen wurden 9 Klinikpatienten mit einer Kontaktdermatitis auf Textilinhaltsstoffe unter dem Bild einer Pigmentpurpura (fleckartige Hautveränderungen) mit TMAD getestet. 30 der 103 Patienten reagierten positiv auf ein Allergen der Serie. Nähere Angaben zur Reaktion auf TMAD bei 21 dieser Patienten fehlen. <b>Ablesezeitpunkt:</b> D2, D3, D7	Lazarov und Cordoba 2000
286	5% wässrig	6 von 286 positiv	<b>Testzeitraum:</b> innerhalb eines Jahres (k. w. A.) <b>Kollektiv:</b> 286 Patienten (190 ♀, 96 ♂, durchschn. 48 Jahre alt) mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis <b>Ablesezeitpunkt:</b> D2 und D3 wahrscheinlich Kollektivüberschneidung mit Lazarov und Cordoba (2000)	Lazarov et al. 2002
188	5% wässrig	21 von 188 positiv	<b>Testzeitraum:</b> 1994–1999 <b>Kollektiv:</b> Patienten, die allergisch auf Bügelfrei-Stoffbehandlung reagiert hatten. Von den 21 positiv auf TMAD getesteten reagierten 16 Personen ebenfalls positiv auf Formaldehyd. <b>Reaktionsstärke:</b> 1+ und 2+ <b>Ablesezeitpunkt:</b> D2 und D4	Metzler-Brenckle und Rietschel 2002

D: Tag nach Applikation

#### 4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### 4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### 4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### 4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Eine siebenstündige Exposition gegen gesättigten TMAD-Dampf führte bei zwölf Ratten nicht zu Mortalität (k. w. A.; BASF AG 1979, 2002 c).

### 5.1.2 Orale Aufnahme

Nach oraler Gabe von TMAD an je fünf weibliche und männliche Sprague-Dawley-Ratten lag die LD<sub>50</sub> über 5000 mg/kg KG. Die Tiere waren nach Gabe von 2150 oder 5000 mg/kg KG in einer schlechten Allgemeinverfassung mit Diarrhö, Apathie und spastischem Gang. Zudem wurde bei den Hochdosis-Tieren Dyspnoe und struppiges Fell beobachtet und zwei männliche Tiere verendeten bereits nach zwei Tagen (BASF AG 1979, 2002 e).

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Die LD<sub>50</sub> liegt über 2000 mg/kg KG bei Ratten (CTGB 2013).

### 5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Die LD<sub>50</sub> lag nach i.p. Gabe an je fünf männliche und weibliche NMRI-Mäuse über 2000 mg TMAD/kg KG. Die Tiere waren nach Gabe von 700 oder 2000 mg/kg KG in einer schlechten Allgemeinverfassung mit Dyspnoe, Apathie, spastischem Gang und struppigem Fell. Zudem wurde bei den Hochdosis-Tieren Taumeln beobachtet und zwei männliche Tiere verendeten nach 14 Tagen (BASF AG 1979, 2002 d).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer Vorstudie zur Expositionskonzentrations-Abschätzung für die Durchführung der nachfolgenden, subakuten Studie wurden je fünf weibliche und männliche Wistar-Ratten fünf Tage lang, sechs Stunden pro Tag nur über die Nase gegen 0, 54, 120 oder 259 mg TMAD/m<sup>3</sup> (nominal 0, 45, 115 oder 230 mg TMAD/m<sup>3</sup>) exponiert. Die Konzentration der verwendeten Ausgangssubstanz wurde mit 58,7 % TMAD in Wasser (entsprechend 26,9 % Formaldehyd) und der Dampfdruck dieser Lösung mit 20,4 hPa bei 20 °C angegeben. Zur Erzeugung der eingesetzten TMAD-Konzentrationen wurden 10,4 g der Ausgangssubstanz in 244 g entmineralisiertem Wasser gelöst. Die mithilfe eines Luftdruckzerstäubers („air driven nebulizer“) erzeugten Aerosole der eingesetzten Konzentrationen besaßen einen mittleren Durchmesser von 2,2; 1,8 und 2,1 µm. Die Testatmosphäre bestand aus Dampf und Aerosol. Die Überprüfung der TMAD-Konzentration in der Testatmosphäre erfolgte wie in der 28-Tage-Studie (siehe unten). Die Bestimmung des Aerosol-Dampf-Verhältnisses der Expositionsatmosphäre in den drei Expositionsgruppen ergab Aerosolanteile von 75 %, 65 % und 71 %. Der Rest lag als Dampf vor. Die klinische Überprüfung, die Körpergewichtsentwicklung, der Futterverbrauch, die Organgewichtsveränderungen und die makroskopische Untersuchung ergaben nach der letzten Exposition keine substanzbedingten Effekte (TNO 2005).

In einer 28-Tage-Inhalationsstudie wurden jeweils zehn männliche und weibliche Wistar-Ratten (CrI:(WI)WU BR) nur über die Nase gegen 0; 21,7; 96 oder 512,9 mg/m<sup>3</sup> (Zielkonzentrationen 0, 20, 100 oder 500 mg TMAD/m<sup>3</sup>) an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche exponiert. Die Tiere wurden am Tag nach der letzten Exposition untersucht. Die Konzentration der verwendeten Ausgangssubstanz wurde mit 58,7 % TMAD in Wasser (entsprechend 26,9 % Formaldehyd) und der Dampfdruck dieser Lösung mit 20,4 hPa bei 20 °C angegeben. Zur Erzeugung der eingesetzten TMAD-Konzentrationen wurden 15 g der Ausgangssubstanz in 150 g entmineralisiertem Wasser gelöst. Die jeweilige Expositionskonzentration wurde über eine Verdünnung mit Luft eingestellt. Die durch Zerstäubung erzeugten Aerosole besaßen einen Durchmesser von 1–3 µm (mittlerer massenmedianer Durchmesser (MMAD): 2,4; 2,0; 2,7 µm). Die Testatmosphäre bestand aus Dampf und Aerosol. Zur regelmäßigen Überprüfung der TMAD-Konzentration der verschiedenen Testatmosphären wurden Proben in verdünnte Salzsäure überführt (0,25 l/min), da TMAD im sauren pH-Bereich nur sehr langsam hydrolysiert. Zur Bestimmung der Gesamtmenge an Formaldehyd der jeweiligen Testatmosphäre wurde die Lösung mit NaOH versetzt, da die Hydrolyse zu Formaldehyd bereits bei pH 9 vollständig ist, und eine HPLC-Messung durchgeführt (Formaldehyd-Bestimmung durch Messung des Luterin-Derivates). Die gemessenen Formaldehyd-Konzentrationen in der Testatmosphäre betragen 0, 22 ± 1, 96 ± 6 bzw. 512 ± 23 mg/m<sup>3</sup>. Zusätzlich wurde eine gravimetrische Bestimmung durchgeführt, die die Aerosolmenge als Zunahme des Filtergewichtes misst.

Diese ergab  $0, 16 \pm 1, 79 \pm 4$  bzw.  $398 \pm 12$  mg/m<sup>3</sup>. Aus dem Verhältnis zwischen der gravimetrischen Bestimmung und der gesamten Formaldehydmenge ergibt sich, dass 76 %, 82 % bzw. 78 % der drei Expositionsatmosphären als Aerosol vorlagen. In der nachfolgenden [Tabelle 3](#) sind die beobachteten Effekte aufgelistet. Bereits ab der niedrigsten Konzentration traten Plattenepithel-Metaplasien am Larynx, überwiegend in der Epiglottis, auf, deren Schweregrad konzentrationsabhängig zunahm und die sich dann als Hyperplasien manifestierten. Ein weibliches Tier zeigte bei der niedrigsten Konzentration bereits Hyperplasien am Larynx. Ab der mittleren Konzentration wurden Hyperplasien in den Schnittebenen 2 und 3 am respiratorischen Epithel der Nase beobachtet. Im Pharynx und in der Lunge wurden keine Effekte festgestellt. Es traten keine neurologischen Verhaltens- oder Bewegungsstörungen auf. Die Untersuchung der Augen, die Körpergewichtsentwicklung und die Futtermittelaufnahme waren ohne auffälligen Befund. Geringe Veränderungen hämatologischer Parameter waren im Bereich der historischen Kontrolldaten. Nach Meinung der Autoren liegen außer den Effekten am Larynx und der Nase sowie in der höchsten Konzentrationsgruppe der Abnahme des relativen Thymusgewichtes keine substanzbedingten Effekte vor, da alle weiteren Abweichungen nicht konzentrationsabhängig auftraten oder sich im Bereich der historischen Kontrollen befanden (TNO 2005). Die Angabe des gemessenen Dampfdruckes von 20,4 hPa (20 °C) weicht erheblich vom berechneten Dampfdruck von  $7,6 \times 10^{-10}$  hPa ab. Vermutlich wurde der Dampfdruck des Wassers gemessen.

Plattenepithel-Metaplasien am Larynx, die an der Epiglottis auftreten, können bei geringem Schweregrad als nicht advers angesehen werden. Im Unterschied zum respiratorischen Epithel entwickeln sich am Larynx aus den Plattenepithelmetaplasien Hyperplasien, die eine Verstärkung des Effektes darstellen (Kaufmann et al. 2009).

**Tab. 3** Toxizität von TMAD nach wiederholter inhalativer Exposition (TNO 2005)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde
Ratte, Wistar, 5 ♂, 5 ♀	5 d, 0, 54, 120, 259 mg/m <sup>3</sup> 6 h/d, 5 d/Wo, MMAD 1–3 µm, 2,5 % in Wasser, nur über die Nase	<b>259 mg/m<sup>3</sup>: NOAEC</b>
Ratte, Wistar, 10 ♂, 10 ♀	28 d, 0; 21,7; 96; 512 mg/m <sup>3</sup> 6 h/d, 5 d/Wo, MMAD 2,0–2,8 µm, 5,87 % in Wasser, nur über die Nase	<b>21,7 mg/m<sup>3</sup>: LOAEC</b> Niere: ♀: abs. u. rel. Gew. ↑; <b>ab 21,7 mg/m<sup>3</sup></b> : Blut: ♂: AP ↓ (nicht bei 512 mg/m <sup>3</sup> ), ♀: Phosphat ↑ (im Plasma gemessen), <u>Larynx</u> : Plattenepithel-Metaplasien (sehr gering ♂: 6/10, ♀: 7/10), Hyperplasie (♀: 1/10); <b>bei 96 mg/m<sup>3</sup></b> : Schilddrüse: ♀: abs. u. rel. Gew. ↓, <u>Nebenniere</u> : rel. Gew. ↓; <b>ab 96 mg/m<sup>3</sup></b> : Blut: ♀: Albumin ↓ (2%), <u>Nase</u> : Hyperplasien im resp. Epithel (sehr gering, Schnittebene 2, 3 u. 4), ♂: Plattenepithel-Metaplasien (sehr gering, Schnittebene 3, nicht statistisch signifikant), <u>Larynx</u> : Plattenepithel-Metaplasien (sehr gering – mäßig ♂: 9/10, ♀: 7/10), Plattenepithel-Hyperplasien (♂: 5/9, ♀: 6/7), Parakeratose u. Schuppenbildung (♀: 3/10), Hyperplasien resp. Epithel (gering ♀: 2/10); <b>512 mg/m<sup>3</sup></b> : ♀: dünn behaart (4/10), Thymus: ♀: rel. Gew. ↓, Blut: ♀: Albumin ↓ (5 %), ♂: Ca <sup>2+</sup> ↑ (Plasma), <u>Nase</u> : Plattenepithel Metaplasien (gering – schwer, Übergangs- u. resp. Epithel, Schnittebene 1–5), Infiltration mononukleärer Zellen (Schnittebene 2–4), <u>Larynx</u> : Plattenepithel-Metaplasien (gering – mäßig ♂: 8/10, ♀: 10/10), Plattenepithel-Hyperplasien (♂: 8/8, ♀: 10/10), Ulzerationen (4/20), Infiltration von Entzündungszellen (♂: 4/10, ♀: 8/10), ♂: hyperplastische Veränderungen im resp. Epithel, ♀: Mikrozysten (2/10), <u>Trachea/Bronchien</u> : hyperplastische Veränderungen an der Aufzweigung (♂: 3/10)

abs: absolut; AP: Alkalische Phosphatase; d/Wo: Tage pro Woche; h/d: Stunden pro Tag; rel.: relativ; resp.: respiratorisch

### 5.2.2 Orale Aufnahme

In einer Schlundsondenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 407 wurde je fünf männlichen und weiblichen Wistar-Ratten pro Dosis 28 Tage lang täglich 0, 100, 300 oder 1000 mg TMAD/kg KG und Tag verabreicht sowie je fünf weiteren Tieren für eine 14-tägige Nachbeobachtung. Je drei männliche und weibliche Wistar-Ratten erhielten 0 oder 1000 mg/kg KG und Tag über einen Zeitraum von 14 Tagen zur Prüfung der Reizwirkung im Gastrointestinaltrakt. TMAD wurde in destilliertem Wasser gelöst gegeben. Die Lösung wurde täglich neu hergestellt und eine Formaldehydmessung vorgenommen. Die hämatologische Untersuchung ergab eine statistisch signifikant erhöhte Anzahl an Monozyten ab 300 mg/kg KG; dieser Effekt war nach 14-tägiger Nachbeobachtung nicht mehr sichtbar. Ein bei allen behandelten weiblichen Tieren statistisch signifikant erhöhtes, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV,  $p < 0,05$ ) wurde in der höchsten Dosisgruppe von einer statistisch signifikant verminderten, mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC,  $p < 0,01$ ) begleitet, war jedoch ohne Einfluss auf die Erythrozytenanzahl und den Hämoglobingehalt. Die Aktivität der Aspartataminotransferase war in der höchsten Dosisgruppe signifikant verringert und nach 14 Tagen Nachbeobachtung wieder normal. Bei allen behandelten weiblichen Tieren traten marginal erhöhte Proteingehalte auf, sowie gering, aber signifikant erhöhte Phosphatgehalte ab 300 mg/kg KG und Tag, die nicht von histopathologisch erfassten Niereneffekten begleitet waren. Das relative Lebergewicht war nur bei den weiblichen Tieren in der höchsten Dosisgruppe nach der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit um ca. 17 % erhöht. Organgewichtsveränderungen von Prostata, Milz und Leber wurden von den Autoren als nicht substanzinduziert bewertet, da sie nicht von histopathologischen Veränderungen begleitet waren und in der Nachbeobachtungsgruppe nicht auftraten. Die histopathologische Untersuchung von Leber, Herz, Niere und Milz aller Tiere ergab keine Auffälligkeiten. Es wurden weder klinische Symptome, erhöhte Mortalität, Körpergewichtsreduzierungen, Veränderungen an den Augen noch Verhaltensauffälligkeiten beobachtet. Der NOAEL liegt nach Meinung der Autoren in dieser Studie bei der höchsten getesteten Konzentration von 1000 mg/kg KG (ECHA 2018; JRF 2001).

In einer 2-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 erhielten je 24 männliche und weibliche Wistar-Ratten pro Dosis (CrI: (WI) BR) 0, 100, 300 oder 1000 mg TMAD/kg KG und Tag per Schlundsonde (sieben Tage pro Woche, Vehikel: destilliertes Wasser) zehn Wochen lang vor der Verpaarung, während der Verpaarung und die weiblichen Tiere bis zum 21. Laktationstag. Bei weiblichen F0-Tieren wurden ab 300 mg/kg KG und Tag erhöhte absolute und relative Lebergewichte festgestellt (11 bis 17%), die auf die in dieser Studie sehr niedrigen Lebergewichte der Kontrolltiere zurückgeführt wurden. Für beide Generationen waren Mortalität, klinische Symptome, Körpergewicht, Futtermittelverbrauch, makroskopische und mikroskopische Untersuchungen, Organgewichte, Spermienparameter und Östruszyklus ohne auffällige Veränderungen (siehe auch [Abschnitt 5.5.1](#); NOTOX B.V. 2007 a). Der NOAEL für Parentaltoxizität liegt bei 1000 mg/kg KG und Tag.

Nach OECD-Prüfrichtlinie 408 wurde je zehn männlichen und weiblichen Wistar-Ratten pro Dosis per Schlundsonde 90 Tage lang täglich 0, 63, 250 oder 1000 mg TMAD/kg KG und Tag verabreicht. Zur Nachbeobachtung über einen Zeitraum von 28 Tagen wurden zusätzlich je fünf weibliche und männliche Tiere der Kontroll- und Hochdosisgruppe eingesetzt. Die hämatologische Untersuchung ergab bei den männlichen Tieren eine statistisch signifikante Erhöhung von MCV und mittlerem korpuskulären Hämoglobinkoeffizient in der höchsten Dosisgruppe, jedoch keine erhöhten Erythrozytenzahlen, Hämoglobinwerte oder MCHC. Es trat weiterhin in der Hochdosisgruppe der männlichen Tiere eine statistisch signifikant erhöhte Monozytenzahl auf, die jedoch im Bereich der historischen Kontrolle lag. Die weiblichen Tiere zeigten statistisch signifikant erhöhte Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte in allen Dosisgruppen ohne Dosisabhängigkeit und im Bereich der historischen Kontrollen. Eine verlängerte Blutgerinnungszeit wurde am Ende der Nachbeobachtungszeit bei beiden Geschlechtern beobachtet. Reduzierte  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GTP)-Aktivität trat nur am Ende der Nachbeobachtungszeit in der Hochdosisgruppe der männlichen Tiere auf. Signifikante Veränderungen klinisch-chemischer Parameter bei den weiblichen Tieren (Zunahme bei Bilirubin und Chlorid) lagen im Bereich der historischen Kontrollen. Die relativen Organgewichte waren unverändert bis auf ein erhöhtes relatives Gehirngewicht bei den männlichen Tieren der Hochdosisgruppe, das aber im Bereich der historischen Kontrolle lag. Die Tiere der Hochdosisgruppe zeigten häufiger Läsionen in Leber und Gehirn (weibliche Tiere) und Hyperplasien im Dünndarm (männliche Tiere) als die Kontrolltiere. Es wurden weder weitere klinische Symptome, erhöhte Mortalität, Körpergewichtsreduzierungen, Veränderungen an den Augen, Effekte auf die Spermien noch

Verhaltensauffälligkeiten („functional observational battery“) beobachtet. Die aufgetretenen Effekte wurden von den Autoren als nicht substanzbedingt eingestuft. Alle Tiere inklusive der Kontrollen hatten eine Mycoplasmainfektion in der Lunge, die nach Ansicht der Autoren zu Hyperplasien in Milz und Lymphgefäßen führte, jedoch die anderen Endpunkte nicht beeinflusste. Der NOAEL liegt nach Meinung der Autoren in dieser Studie bei der höchsten getesteten Konzentration von 1000 mg/kg KG (ECHA 2018; JRF 2002). Die Stabilität der verabreichten TMAD-Lösung wurde nicht erneut überprüft, sondern die in der 28-Tage-Studie erhaltenen Stabilitätsmessungen hier übernommen.

Die Effekte im Dünndarm in der 90-Tage-Studie werden von anderen Institutionen als substanzbedingte Reizwirkung (Formaldehyd) bewertet und aus dieser Studie ein NOAEL von 250 mg TMAD/kg KG abgeleitet (CTGB 2013).

Eine 28-Tage-Studie mit oraler Gabe des TMAD-Zerfallsproduktes **Acetylendiharnstoff** (1000 mg/kg KG und Tag) an Wistar-Ratten führte ebenfalls zu hämatologischen Effekten bei den weiblichen Tieren. Es wurden geringe, nicht statistisch signifikante Abnahmen des Hämoglobingehaltes und des Hämatokritwertes beobachtet. Aus dieser Studie wurde ein NOAEL von 1000 mg/kg KG und Tag abgeleitet (ECHA 2019). Die bei TMAD beobachteten hämatologischen Effekte könnten daher auf Acetylendiharnstoff zurückgeführt werden.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie, die nicht im Original vorliegt und nach Angaben der Autoren des REACH-Registrierungs-Dossiers nicht bewertbar ist, führte die orale Gabe von 0, 125, 405 oder 1215 mg TMAD/kg KG und Tag an Kaninchen in der mittleren und hohen Dosisgruppe zu Mortalität von je zwei Tieren sowie reduziertem Körpergewicht. Der NOAEL für Maternaltoxizität liegt damit bei 125 mg/kg KG (k. w. A.; ECHA 2018; NICNAS 2016).

**Fazit:** In den Studien mit oraler Gabe traten geringfügige Effekte bei der hämatologischen Untersuchung der Hochdosisgruppen auf. Diese lagen im Bereich der historischen Kontrollen, waren nicht dosisabhängig und es fehlten Folgeeffekte. Leichte Organgewichtsveränderungen waren nicht von histopathologischen Effekten begleitet. Daher werden die beobachteten Effekte als nicht substanzbedingt angesehen.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Nach 28-tägiger okklusiver Auftragung von 0, 100, 300 oder 600 mg TMAD/kg KG und Tag (sechs Stunden/Tag, sieben Tage/Woche) auf die Haut von je zehn männlichen und weiblichen Wistar-Ratten zeigten alle behandelten Tiere schwere lokale Reizwirkungen in Form einer ulzerativen Dermatitis. Die weiteren beobachteten Effekte waren verstärkte Hämatopoese, myeloische Hyperplasie der Leber, der Milz und des Knochenmarks sowie vergrößerte axilläre Lymphknoten. Diese werden von den Autoren als Folge der starken Dermatitis und ebensowenig als substanzbedingt angesehen wie klinische Beobachtungen von Unruhe, Spasmen, gekrümmter Haltung, Diarrhö und angestrenzter Atmung. Das relative Milzgewicht war ab 100 mg/kg KG bei den weiblichen Ratten statistisch signifikant erhöht. Die hohe Mortalität von 11/20 Tieren in der höchsten und 8/20 in der mittleren Dosisgruppe sowie die Tötung der meisten Tiere in extremis weist auf die hohe dermale Toxizität hin. Die in allen Gruppen aufgetretenen Gewichtsverluste können nicht beurteilt werden, da sie auch bei den Kontrolltieren beobachtet wurden. Zur Bewertung der neurologischen Verhaltens- oder Bewegungsstörungen wurden Hörfähigkeit, Pupillenreflex, Stellreflex („stating righting reflex“) und Griffstärke untersucht, waren jedoch ohne Befund ebenso wie die ophthalmologische Untersuchung (k. w. A.; NOTOX B.V. 2007 b).

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

Nach einer 24-stündigen okklusiven Auftragung von 0,5 ml der unverdünnten Substanz auf intakte oder abradierte Haut wurde bei sechs Albino-Kaninchen nach 24 Stunden, 72 Stunden und nach sieben Tagen die Wirkung kontrolliert. Erytheme mit Indices von 1,5 bzw. 2,4 (Maximum 4) und geringe Ödeme mit Indices von 0,17 bzw. 0,67 (Maximum 4) wurden nach 24 und 72 Stunden beobachtet, die innerhalb von sieben Tagen reversibel waren. Sieben Tage nach der Applikation wurde Schorf bei allen Tieren mit abradiierter Haut und bei drei Tieren mit intakter Haut beobachtet. Die Substanz wird nach der folgenden Bewertung des Irritationsindex auf intakter Haut mit einem Gesamtwert

von 0,83 ( $\Sigma[(\text{Grad Erytheme nach 24 und 72 Stunden}) + (\text{Grad Ödeme nach 24 und 72 Stunden})]/N = 20/24$ ) als schwach reizend angesehen: 0–0,5 nicht reizend, 0,6–3,0 schwach reizend, 3,1–5,0 mäßig reizend und 5,1–8,0 stark reizend (BASF AG 1979; INBIFO 2002 b).

Nach GHS-Kriterien wird die Substanz als nicht hautreizend bewertet (ECHA 2018).

Nach 28-tägiger Auftragung von 100 mg TMAD/kg KG und Tag auf die Haut von Ratten zeigten alle behandelten Tiere schwere lokale Reizwirkungen (ulzerative Dermatitis) (k. w. A.; Abschnitt 5.2.3; CTGB 2013). Die Originalstudie liegt nicht vor.

### 5.3.2 Auge

Unverdünntes TMAD (0,1 ml) wurde in den Konjunktivalsack eines Auges von sechs Albino-Kaninchen appliziert. Das unbehandelte Auge der Tiere diente als Kontrolle. Eine Stunde nach der Gabe zeigten alle Tiere eine leichte bis mäßige Rötung und leichte bis starke Schwellungen der Bindehaut, die nach 24 Stunden abgeklungen waren, daher wird die Substanz von den Autoren als nicht reizend bewertet (BASF AG 1979; ECHA 2018). Eine Neubetrachtung der Daten ergab einen Irritationsindex nach Draize von 3,22 (Maximum 110; 0–10 nicht reizend, 11–25 leicht reizend, 26–56 mäßig reizend und 57–110 schwer reizend) (INBIFO 2002 a).

Nach GHS-Kriterien wird die Substanz als nicht augenreizend bewertet (ECHA 2018).

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Es wurde ein Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an zehn weiblichen Meerschweinchen (Dunkin-Hartley) durchgeführt. Die Induktion erfolgte durch intradermale Applikation einer 5%igen Lösung der Testsubstanz (49,5% G/G wässrige Lösung von TMAD) in 0,9%iger wässriger NaCl-Lösung, gefolgt von einer epikutanen okklusiven Behandlung. Die niedrigste, eine Irritation hervorrufende Konzentration war die unverdünnte Testsubstanz, die höchste nicht-irritierende Konzentration eine 75%ige Lösung. Aufgrund der klebrigen Konsistenz der unverdünnten Testsubstanz wurde jedoch mechanische Epilation am Rand des Anwendungsbereichs beobachtet, weshalb die epikutane Induktion mit 1 ml einer 75%igen wässrigen Lösung (destilliertes Wasser) am 7. Tag durchgeführt wurde. 14 Tage später erfolgte erneut eine Behandlung mit 0,5 ml der 75%igen Testsubstanz. Nach 24 Stunden zeigten alle zehn, nach 48 Stunden neun von zehn Tieren eine positive Reaktion (BASF AG 2002 b). Das Testergebnis ist damit als positiv zu bewerten.

### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

In einer 2-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 416 wurden je 24 männliche und weibliche Wistar-Ratten (CrI: (WI) BR) mit 0, 100, 300 oder 1000 mg TMAD/kg KG und Tag per Schlundsonde (sieben Tage/Woche, Vehikel: destilliertes Wasser) zehn Wochen lang vor der Verpaarung, während der Verpaarung und die weiblichen Tiere bis zum 21. Laktationstag behandelt. Bei weiblichen F0-Tieren wurden ab 300 mg/kg KG und Tag erhöhte absolute und relative Lebergewichte festgestellt (11 bis 17%), die auf die niedrigen Kontrollwerte zurückgeführt wurden. Für beide Generationen verblieben Mortalität, klinische Symptome, Körpergewicht, Futtermittelverbrauch, makroskopische und mikroskopische Untersuchungen, Organgewichte, Spermienparameter, Östruszyklus, Reproduktions- und

Fortpflanzungsparameter und die Entwicklung der Nachkommen ohne auffällige Veränderungen. Der NOAEL für Parentaltoxizität und Fertilität liegt bei 1000 mg TMAD/kg KG und Tag (siehe auch [Abschnitt 5.2.2](#); NOTOX B.V. 2007 a).

## 5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der Dosisfindungsstudie zur nachfolgenden Entwicklungstoxizitätsstudie wurden insgesamt 16 trächtige Neuseeländer-Kaninchen vom 5. bis zum 29. Gestationstag mit 0, 500, 1250 oder 3125 mg TMAD/kg KG und Tag per Schlundsonde behandelt und am 30. Gestationstag untersucht. Bei 3125 mg/kg KG und Tag kam es zu Prostration, Diarrhö und Abdominalatmung. Zudem gab es bei dieser Dosis zwei Todesfälle und ein moribundes Tier, weshalb die Dosis auf 2000 mg/kg KG und Tag erniedrigt wurde. Bis 1250 mg/kg KG und Tag wurde keine Toxizität beobachtet. Daher wurden die Dosierungen für die nachfolgende Entwicklungstoxizitätsstudie auf 0, 135, 405 und 1215 mg/kg KG und Tag festgesetzt (JRF 2005).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 wurden je 24 trächtige Neuseeländer-Kaninchen vom 5. bis zum 29. Gestationstag per Schlundsonde mit 0, 135, 405 oder 1215 mg TMAD/kg KG und Tag (Vehikel: destilliertes Wasser) behandelt. Die Tiere wurden am 30. Gestationstag untersucht. Bei 405 mg/kg KG und Tag starben ein Muttertier und bei 1215 mg/kg KG und Tag zwei Muttertiere. Bei einem weiteren Muttertier der 405-mg/kg-Gruppe traten vaginale Blutungen und Lethargie auf, weshalb das Tier getötet wurde. Zwei Muttertiere der 1215-mg/kg-Gruppe hatten einen Abort bzw. eine vorzeitige Geburt. Bei dieser Dosis hatten drei Muttertiere Diarrhö. Ab 405 mg/kg KG und Tag kam es zu einer reduzierten Körpergewichtszunahme der Muttertiere (20. bis 23. Gestationstag). Das Körpergewicht der Feten war in der Hochdosisgruppe statistisch signifikant reduziert (42,24 g ± 8,77 g, Kontrolle: 44,36 g ± 6,58 g; 5%). Weitere entwicklungstoxische Effekte einschließlich Teratogenität wurden nicht festgestellt. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität betrug 405 mg/kg KG und Tag und der NOAEL für Maternaltoxizität 135 mg/kg KG und Tag (JRF 2005).

Aus der in [Abschnitt 5.5.1](#) beschriebenen 2-Generationenstudie an Ratten leitet sich ein NOAEL für Perinataltoxizität von 1000 mg TMAD/kg KG und Tag, der höchsten Dosis, ab (NOTOX B.V. 2007 a).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

In bakteriellen Mutagenitätstests mit den Salmonella-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems induzierte TMAD im Standard-Platteninkorporationstest mit 0, 40, 200, 1000, 5000 oder 10 000 µg/Platte und im Standard-Platteninkorporationstest und Präinkubationstest mit 0, 250, 500, 1000, 2000 oder 3000 µg/Platte keine erhöhten Revertanzahlen und war damit nicht mutagen. Zytotoxizität trat ab 5000 bzw. 2000 µg/Platte auf (BASF AG 1995; ECHA 2018).

Chromosomenaberrationstests an V79-Zellen (Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters) nach OECD-Prüfrichtlinie 473, mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems (S9-Mix aus Rattenleber, Induktoren: Phenobarbital/beta-Naphthoflavon), wurden mit 0 oder 10–100 µg TMAD/ml (gelöst in deionisiertem Wasser) durchgeführt. Die Inkubation erfolgte für vier Stunden. Statistisch signifikant erhöhte Häufigkeiten an Chromosomenaberrationen traten mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung ab 40 µg/ml auf. Zytotoxische Effekte zeigten sich ohne und mit Zusatz metabolischer Aktivierung ab 60 µg/ml (ECHA 2018; RCC 2002 b). Damit ist die Substanz in vitro als klastogen zu bewerten.

Zwei HPRT-Genmutationstests mit V79-Zellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 (Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters) mit und ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems (S9-Mix) zeigten bei Konzentrationen von 0 oder 10–80 µg TMAD/ml keine Mutationen. Zytotoxizität wurde ab 60 µg/ml beobachtet (ECHA 2018; RCC 2002 a).

### 5.6.2 In vivo

Einmalige Schlundsondengaben von 0, 1000 oder 2000 mg TMAD/kg KG an je vier männliche Wistar/Han-Ratten führten nach zwei oder 16 Stunden im UDS-Test nicht zu erhöhter DNA-Reparatursynthese (RCC 2002 c).

Nach OECD-Prüfrichtlinie 474 wurde je fünf männlichen und weiblichen NMRI-Mäusen pro Dosis 0, 375, 750 oder 1500 bzw. 0; 437,5; 750 oder 1750 mg TMAD/kg KG (gelöst in deionisiertem Wasser) einmalig intraperitoneal verabreicht. Die Mikronuklei der polychromatischen Erythrozyten (PCE) im Knochenmark wurden nach 24 Stunden und bei den Tieren mit der höchsten Dosis auch nach 48 Stunden untersucht. Die Induktion der Mikronuklei war bei den männlichen Tieren ab 750 mg/kg KG gering, aber nicht statistisch signifikant ( $p = 0,09$ ) erhöht. Bei den höchsten Dosierungen zeigte sich ein Anstieg an normochromatischen Erythrozyten (NCE) (als Verhältnis PCE/NCE) und damit eine zytotoxische Wirkung auf das Knochenmark (ECHA 2018; RCC 2002 d, 2003).

## 5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Untersuchungen mit TMAD vor. Da TMAD jedoch in wässriger Lösung spontan Formaldehyd, das lokal kanzerogen wirkt (Greim 2000), abspaltet, ist auch durch TMAD mit einer lokalen kanzerogenen Wirkung zu rechnen.

## 6 Bewertung

Kritische Effekte sind die Wirkungen am Larynx, die kanzerogene Wirkung des Hydrolyseproduktes Formaldehyd sowie die hautsensibilisierende Wirkung.

**MAK-Wert.** TMAD hydrolysiert in wässriger Lösung schnell zu Formaldehyd, das deutliche Reizwirkungen in der Nase verursacht und bei chronischer Exposition kanzerogen im Epithel der Nasenschleimhaut ist (Greim 2000; Hartwig 2010).

Die Ableitung eines MAK-Wertes für Formaldehydabspalter kann in Abhängigkeit vom Dampfdruck (keine Aerosolbildung), von der Hydrolysegeschwindigkeit und von der Anzahl freigesetzter Formaldehydmoleküle pro Molekül der zu beurteilenden Substanz in Analogie zum Formaldehyd vorgenommen werden.

Die Halbwertszeit der Hydrolysegeschwindigkeit des TMAD beträgt bei pH 7 ca. 0,9 Stunden bei 30 °C. Der berechnete Dampfdruck bei 20 °C liegt so niedrig, dass nicht von einer Exposition gegen Dampf, sondern gegen Aerosol ausgegangen werden muss. In den nach OECD-Prüfrichtlinien durchgeführten Studien wirkt TMAD an der Haut schwach reizend und am Auge nicht reizend.

Die Larynx-Effekte, die bei der niedrigsten Konzentration von 21,7 mg/m<sup>3</sup> in der 28-Tage-Inhalationsstudie (TNO 2005) beobachtet wurden, deuten auf einen Effekt des verwendeten Aerosols hin. Die nach hydrolytischer Freisetzung des Formaldehyds zu erwartenden Effekte in der Nase zeigten sich erst bei der nächsthöheren Konzentration. Da die Substanz als wässrige Lösung eingesetzt worden ist, sind die Effekte vermutlich auf das TMAD-Aerosol und auf Wirkungen des Formaldehyds zurückzuführen.

Plattenepithel-Metaplasien an der Epiglottis (Kehle) des Larynx mit geringem Schweregrad sind nicht als advers zu bewerten (Kaufmann et al. 2009). Bei der niedrigsten Konzentration von 21,7 mg/m<sup>3</sup> treten Metaplasien mit geringem Schweregrad am Larynx auf. Ein weibliches Tier zeigt jedoch bereits bei dieser Konzentration Hyperplasien am Larynx. Bei einem männlichen Tier wurde eine Metaplasie nicht an der Epiglottis, sondern an der seitlichen Wand des Larynx beobachtet. Zudem zeigen die Veränderungen an dem Larynx eine steile Konzentrations-Wirkungs-Beziehung. Damit ist die niedrigste Konzentration als LOAEC zu bewerten. Die Kommission extrapoliert bei leichten, beginnenden Effekten bei der LOAEC mit einem Faktor 3 auf die NAEC. In der Nasenhöhle treten Hyperplasien ab 96 mg/m<sup>3</sup> auf.

Ausgehend von der NAEC werden nach Brüning et al. (2014) lokale Effekte am oberen Atemtrakt durch Formaldehyd von subakut auf chronisch (1:2) extrapoliert und von Tier zu Mensch (1:3) übertragen. Für die Impaktierung des Stoffs

am Larynx wird das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz (1:2) berücksichtigt, woraus sich eine Konzentration von 0,6 mg/m<sup>3</sup> ergibt. Mit dem Preferred Value Approach wird ein MAK-Wert von 0,5 mg TMAD/m<sup>3</sup> E festgelegt.

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

Zum Hydrolyseprodukt Acetyldiharnstoff liegen kaum Daten vor. Die Substanz ist nicht reizend an Auge und Haut und nicht toxisch bis 1000 mg/kg KG und Tag in einer 28-Tage-Studie nach oraler Gabe (ECHA 2019). Acetyldiharnstoff ist nicht genotoxisch im In-vivo-Mikronukleus-Test an der männlichen Maus und im bakteriellen Salmonella-Test mit TA100 (NTP 2018 a, b).

**Spitzenbegrenzung.** Der kritische Effekt ist die Reizwirkung, deshalb erfolgt die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungskategorie I mit einem Überschreitungsfaktor von 2, auch in Analogie zu Formaldehyd.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Eine pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie mit Schlundsondenapplikation von 0, 135, 405 oder 1215 mg TMAD/kg KG und Tag an Neuseeländer-Kaninchen führte ab 405 mg/kg KG und Tag zu erhöhter Mortalität, Diarrhö und reduziertem Körpergewicht. Das Körpergewicht der Feten war bei 1215 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant verringert. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität betrug 405 mg TMAD/kg KG und Tag und der NOAEL für Maternaltoxizität 135 mg TMAD/kg KG und Tag (JRF 2005). Aus der 2-Generationenstudie an Wistar-Ratten leitet sich ein NOAEL für Perinatal- und Parentaltoxizität von 1000 mg TMAD/kg KG und Tag, der höchsten Dosis, ab (NOTOX B.V. 2007 a).

Zur toxikokinetischen Übertragung der NOAEL für pränatale und perinatale Entwicklungstoxizität von 405 mg/kg KG und Tag bei Kaninchen bzw. 1000 mg/kg KG und Tag an Ratten 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) (bei der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 416), die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte bzw. dem Kaninchen und dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4; 1:2,4), die orale Resorption (22 %; ECHA 2018; NICNAS 2016), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption.

Damit errechnen sich Konzentrationen von 260 und 539 mg/m<sup>3</sup>, was einem 520- bzw. 1078-fachen Abstand zum MAK-Wert von 0,5 mg/m<sup>3</sup> entspricht. Da der Abstand zum MAK-Wert ausreichend groß ist und keine Teratogenität festgestellt wurde, wird TMAD der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende Wirkung.** TMAD hydrolysiert in wässriger Lösung schnell zu Formaldehyd, das deutliche Reizwirkungen in der Nase und bei chronischer Exposition Tumoren im Epithel der Nasenschleimhaut erzeugen kann.

Da eine Freisetzung von Formaldehyd an der Nasenschleimhaut nicht ausgeschlossen werden kann, wird TMAD in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft. Bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes von TMAD entsteht maximal 46 % Formaldehyd (0,23 mg/m<sup>3</sup>). Diese Konzentration liegt unter dem MAK-Wert für Formaldehyd (0,37 mg/m<sup>3</sup>), daher ist bei Einhaltung des MAK-Wertes von TMAD kein Beitrag zum Krebsrisiko beim Menschen zu erwarten.

**Keimzellmutagene Wirkung.** TMAD zeigt in vitro eine klastogene Wirkung, die in vivo nicht bestätigt wird. Mutagenität wurde in vitro nicht beobachtet. Untersuchungen an Keimzellen fehlen.

Das Hydrolyseprodukt Formaldehyd ist in Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft. Dies bedeutet, dass unter Einhaltung des MAK-Wertes von 0,3 ml Formaldehyd/m<sup>3</sup> jedoch nur ein sehr geringer Beitrag zum genetischen Risiko für den Menschen zu erwarten ist.

Da bei Einhaltung des MAK-Wertes für TMAD ebenfalls nur mit einem sehr geringen Beitrag zur keimzellmutagenen Wirkung zu rechnen ist, wird TMAD in die Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft.

**Hautresorption.** Zur perkutanen Resorption von TMAD liegen keine Daten am Menschen, jedoch experimentelle Daten an Ratten aus einer sechsstündigen dermalen Exposition gegen eine 3%ige Lösung vor. Der dermale LD<sub>50</sub>-Wert

für eine akute Exposition bei Ratten wird mit mehr als 2000 mg/kg KG angegeben. Zur wiederholten dermalen Exposition liegen keine bewertbaren Daten vor. Der Stoff verursachte auch bei der niedrigsten eingesetzten Dosis von 100 mg/kg KG nach 28-tägiger Auftragung bei allen Tieren schwere lokale Reizwirkungen.

Aus der dermalen In-vivo-Penetrationsstudie mit 3%iger Lösung lässt sich unter Standardbedingungen (2000 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) eine maximale systemische Belastung durch die dermale Exposition von 0,475 mg bzw. 6,8 µg/kg KG bei 70 kg Körpergewicht abschätzen (**Abschnitt 3.1**). Dies liegt um mehrere Zehnerpotenzen unter den NOAEL-Werten aus 28- und 90-tägigen oralen Fütterungsstudien an Ratten (1000 mg/kg KG, keine substanzbedingten systemischen Effekte festgestellt) bzw. einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Kaninchen (NOAEL 125 mg/kg KG; Endpunkt erhöhte Mortalität und reduziertes Körpergewicht). Daher wird TMAD 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 maximal aufgenommene Gesamtmenge an TMAD unter den genannten Bedingungen 0,475 mg (entspricht 0,0018 mmol). Bei Annahme einer raschen vollständigen Hydrolyse ergibt sich daraus eine Freisetzung von 0,007 mmol Formaldehyd (0,22 mg). Der physiologisch bedingte Formaldehydspiegel im Blut des Menschen beträgt etwa 2000–3000 µg/l bzw. 10–15 mg in 5 l Blut (AGS 2022; Heck et al. 1985), sodass der zusätzliche maximale Beitrag von 0,22 mg Formaldehyd nicht mehr als 10 % des physiologischen Formaldehyd-Bereichs ausmacht und damit im Variationsbereich der Hintergrundbelastung liegt. Es erfolgt daher keine Markierung mit „H“.

**Sensibilisierende Wirkung.** Ein positiver Maximierungstest weist auf die sensibilisierende Wirkung des TMAD hin. Weiterhin liegen klinische Befunde vor, die die hautsensibilisierende Wirkung belegen. Insgesamt erfolgt auch aufgrund der Eigenschaft der Substanz, Formaldehyd freizusetzen, eine Markierung mit „Sh“. Daten zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen fehlen, sodass keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

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

## Literatur

- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2022) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 900). Arbeitsplatzgrenzwerte. Dortmund: BAuA. [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=18](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?__blob=publicationFile&v=18), abgerufen am 04 Mai 2022
- BASF AG (1979) Bericht über die gewerbetoxikologische Grundprüfung – Tetramethylolacetylendiharnstoff. Report/Auftrag No. 78/15, 1979, Ludwigshafen: BASF, unveröffentlicht
- BASF AG (1995) Report on the study of Fixapret 140 in the Ames test. endb0648, 1995, Ludwigshafen: BASF, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 a) Determination of the melting temperature. 02L00158, 2002, Ludwigshafen: BASF, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 b) Protectol TD – Maximization test in guinea pigs. 30H0495/01 2259, 2002, Ludwigshafen: BASF, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 c) Report on the study of the acute inhalation hazard of Fixapret 140 in rats (inhalation hazard test). ru0450, 2002, Ludwigshafen: BASF, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 d) Report on the study of the acute intraperitoneal toxicity. ru0448, 2002, Ludwigshafen: BASF, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 e) Report on the study of the acute oral toxicity. ru0449, 2002, Ludwigshafen: BASF, unveröffentlicht
- BASF AG (2002 f) Vapour pressure. 02L00523, 2002, Ludwigshafen: BASF, unveröffentlicht

- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2007) Gesundheitliche Beurteilung von Materialien und Gegenständen für den Lebensmittelkontakt im Rahmen des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches. 210. Mitteilung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50: 1470–1472. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0402-8>
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. Arch Toxicol 88(10): 1855–1879. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z>
- CTGB (Het college voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden) (2013) Acticide F(N). Wageningen: CTGB. <https://toelatingen.ctgb.nl/nl/authorisations/14181>, abgerufen am 02 Jan 2023
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2022) MAK- und BAT-Werte-Liste 2022, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 58. Düsseldorf: German Medical Science. [https://doi.org/10.34865/mbwl\\_2022\\_deu](https://doi.org/10.34865/mbwl_2022_deu)
- Dr. U. Noack-Laboratorium für angewandte Biologie (2003 a) Hydrolysis as a function of pH. CPH89191, 2003, Sarstedt: Dr. U. Noack-Laboratorium für angewandte Biologie, unveröffentlicht
- Dr. U. Noack-Laboratorium für angewandte Biologie (2003 b) Hydrolysis as a function of pH (1.2). CPX81 331, 2003, Sarstedt: Dr. U. Noack-Laboratorium für angewandte Biologie, unveröffentlicht
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Tetrahydro-1,3,4,6-tetrakis(hydroxymethyl)imidazo[4,5-d]imidazole-2,5(1H,3H)-dione(CAS Number 5395-50-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 30 Mar 2018, last modification 21 Mar 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/23050>, abgerufen am 20 Apr 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) Perhydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5-dione (CAS Number 496-46-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 10 May 2018, last modification 08 Mar 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/24399>, abgerufen am 20 Apr 2021
- Europäisches Parlament, Europäischer Rat (2009) Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel (Neufassung) (Text von Bedeutung für den EWR). ABl L 342: 59–209
- Fowler JF, Skinner SM, Belsito DV (1992) Allergic contact dermatitis from formaldehyde resins in permanent press clothing: An underdiagnosed cause of generalized dermatitis. J Am Acad Dermatol 27(6, Part 1): 962–968. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70295-Q](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70295-Q)
- Fraunhofer ITEM (Institute of Toxicology and Experimental Medicine) (2008) Dermal absorption of the formaldehyde donor TMAD in rats. Study No 03G07001, 09 Mai 2008, Hannover: Fraunhofer ITEM, unveröffentlicht
- Fuentes Cuesta MM, Blanco Carmona JG, Herrero Gil D, Pérez Geménez R, Garcés Sotillos M, Garcia González F, Juste Picón S, Carretero Anibarro P (2000) Dermatitis alérgica de contacto por textiles [Contact allergic dermatitis due to textile fabrics]. Alergol Immunol Clin 15(2): 88–92
- Gewerbehygiene I.G. Labor (1943) Tetramethylolacetylendiharnstoff. Lu-Hö 3/140, 1943, Wuppertal-Elberfeld: Gewerbehygiene I.G. Labor, unveröffentlicht
- 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>
- de Groot AC, Le Coz CJ, Lensen GJ, Flyvholm M-A, Maibach HI, Coenraads P-J (2010) Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Formaldehyde-releasers in clothes: durable press chemical finishes. Part 1. Contact Dermatitis 62(5): 259–271. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01675.x>
- Hartwig A, Hrsg (2010) Formaldehyd. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 48. Lieferung: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5000d0048>
- Hartwig A, MAK Commission (2023) N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf 8(3): Doc056. [https://doi.org/10.34865/mb471904kskd8\\_3ad](https://doi.org/10.34865/mb471904kskd8_3ad)
- Hatch KL, Maibach HI (1995) Textile dermatitis: an update. (I). Resins, additives and fibers. Contact Dermatitis 32(6): 319–326. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1995.tb00619.x>
- Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T (1985) Formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH<sub>2</sub>O under controlled conditions. Am Ind Hyg Assoc J 46(1): 1–3. <https://doi.org/10.1080/15298668591394275>
- INBIFO (Institut für Biologische Forschung) (2002 a) Report on the study of the irritation to the eye of rabbits. A 0135/1592, 2002, Köln: INBIFO, unveröffentlicht
- INBIFO (Institut für Biologische Forschung) (2002 b) Report on the study of the irritation to the skin of rabbits. A 0135/1591, 2002, Köln: INBIFO, unveröffentlicht
- JRF (Jai Research Foundation) (2001) Repeated dose 28-day oral toxicity study of Protectol TD in rats. 3403, 2001, Valsad: JRF, unveröffentlicht
- JRF (Jai Research Foundation) (2002) Repeated dose 90-day oral toxicity study of Protectol TD in rats. 3404, 2002, Valsad: JRF, unveröffentlicht
- JRF (Jai Research Foundation) (2005) Prenatal development toxicity study of TMAD in rabbits. 4242, 2005, Valsad: JRF, unveröffentlicht
- Kaufmann W, Bader R, Ernst H, Harada T, Hardisty J, Kittel B, Kolling A, Pino M, Renne R, Rittinghausen S, Schulte A, Wöhrmann T, Rosenbruch M (2009) 1st international ESTP expert workshop: “Larynx squamous metaplasia”. A re-consideration of morphology and diagnostic

- approaches in rodent studies and its relevance for human risk assessment. *Exp Toxicol Pathol* 61(6): 591–603. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.01.001>
- Lazarov A, Cordoba M (2000) Purpuric contact dermatitis in patients with allergic reaction to textile dyes and resins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14(2): 101–105. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2000.00025.x>
- Lazarov A, Trattner A, Abraham D, David M (2002) Frequency of textile dye and resin sensitization in patients with contact dermatitis in Israel. *Contact Dermatitis* 46(2): 119–120. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460217.x>
- Metzler-Brenckle L, Rietschel RL (2002) Patch testing for permanent-press allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 46(1): 33–37. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460107.x>
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment) (2016) N-Methylol imidazolidines: human health tier II assessment. IMAP Group assessment report. Sydney: NICNAS. [https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/N-Methylol%20imidazolidones\\_Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf](https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/N-Methylol%20imidazolidones_Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf), abgerufen am 15 Mrz 2021
- NOTOX B.V. (2007 a) A two-generation reproduction toxicity study of TMAD in rats by oral gavage. 474468, 2007, 's-Hertogenbosch: NOTOX B.V., unveröffentlicht
- NOTOX B.V. (2007 b) Repeated dose (28-days) dermal toxicity with acticide F(N) by daily exposure in the rat. 415158, 2007, 's-Hertogenbosch: NOTOX B.V., unveröffentlicht
- NTP (National Toxicology Program) (2018 a) Genetic toxicity evaluation of glycoluril (496-46-8) in micronucleus study A61460 in B6C3F1 mice. Study number A61460. Research Triangle Park, NC: NTP. [https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get\\_file/accno/10822\\_14229/file/A61460\\_G04\\_In\\_Vivo\\_Micronucleus\\_Summary\\_Data.pdf](https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get_file/accno/10822_14229/file/A61460_G04_In_Vivo_Micronucleus_Summary_Data.pdf), abgerufen am 26 Jul 2023
- NTP (National Toxicology Program) (2018 b) Genetic toxicity evaluation of glycoluril in Salmonella/E.coli mutagenicity test or Ames Test. Study number A89945. Research Triangle Park, NC: NTP. [https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get\\_file/accno/13135\\_16542/file/A89945\\_G06\\_Ames\\_Summary\\_Data.pdf](https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/get_file/accno/13135_16542/file/A89945_G06_Ames_Summary_Data.pdf), abgerufen am 26 Jul 2023
- Paulus W (2004) Formaldehyde releasing compounds. In: Paulus W, Hrsg. *Directory of microbiocides for the protection of materials*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. S. 474–530. [https://doi.org/10.1007/1-4020-2818-0\\_26](https://doi.org/10.1007/1-4020-2818-0_26)
- RCC (Cytotest Cell Research GmbH) (2002 a) Gene mutation assay in chinese hamster V79 cells in vitro (V79 / HPRT) with Protectol TD. Report 711502, 2002, Roßdorf: RCC, unveröffentlicht
- RCC (Cytotest Cell Research GmbH) (2002 b) In vitro chromosome aberration test in chinese hamster V79 cells with Protectol TD. Report 711501, 2002, Roßdorf: RCC, unveröffentlicht
- RCC (Cytotest Cell Research GmbH) (2002 c) In vivo unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with Protectol TD. Report 711504, 2002, Roßdorf: RCC, unveröffentlicht
- RCC (Cytotest Cell Research GmbH) (2002 d) Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Protectol TD. Report 711503, 2002, Roßdorf: RCC, unveröffentlicht
- RCC (Cytotest Cell Research GmbH) (2003) Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Protectol TD, 1st amendment to report. Report 711503, 2003, Roßdorf: RCC, unveröffentlicht
- Scheman AJ, Carroll PA, Brown KH, Osburn AH (1998) Formaldehyde-related textile allergy: an update. *Contact Dermatitis* 38(6): 332–336. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05769.x>
- Sherertz EF (1992) Clothing dermatitis: practical aspects for the clinician. *Am J Contact Dermat* 3(2): 55–64
- TNO (Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek) (2005) A sub-acute (28-day) inhalation toxicity study (including an 8-day range-finding study) with TMAD in rats. V5695, 2005, Zeist: TNO, unveröffentlicht
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2022) EPI Suite TM – Estimation Programm Interface Version 4.11. Washington, DC: US EPA. [https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/episetup\\_v411\\_3.exe](https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/episetup_v411_3.exe), abgerufen am 24 Jun 2022