

# 1-Decanol<sup>1)</sup> / decan-1-ol

## MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb11230kskd0063

### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated 1-decanol [112-30-1] to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value), considering all toxicity endpoints. Critical effects are irritation and the tumour-promoting potential on the skin. Neither appropriate data in humans nor inhalation or oral studies of 1-decanol with animals are available for derivation of a MAK value. An 8-week feeding study in Wistar rats with the structurally related 1-dodecanol resulted in a NOAEL of 100 mg/kg body weight and day. The same NOAEL is assumed for 1-decanol. From this NOAEL, the concentration in workplace air was calculated according to the Commission's procedure to be 245 mg 1-decanol/m<sup>3</sup>. However, as 1-decanol is irritating and there are no studies of effects in the respiratory tract, a comparison with structurally-related substances is indicated as well. The RD<sub>50</sub> values of 45 ml/m<sup>3</sup> and 50 ml/m<sup>3</sup> for 2-ethylhexanol and 1-octanol, respectively, are rather similar, which can also be assumed for 1-decanol. Because of its similar irritating potency, the MAK value for 1-decanol has been established at 10 ml/m<sup>3</sup> in analogy to 2-ethylhexanol. As local effects are critical, the substance is assigned to Peak Limitation Category I. The excursion factor of 2 is set in analogy to 2-ethylhexanol. From a synopsis of all data, 1-decanol is classified in Pregnancy Risk Group C, despite the small difference between MAK value and NOAEC of 15 ml/m<sup>3</sup> for developmental toxicity. 1-Decanol is not mutagenic in bacteria. There are no long-term studies with 1-decanol. Papillomas, squamous cell carcinomas and severe skin irritation occurred after 60-week application to the skin of the mouse following initiation with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. The maximum skin absorption of 10 mg is less than 25% of the systemically tolerable amount of 660 mg which is taken up by inhalation at the MAK value. There are no positive clinical findings of contact sensitization from 1-decanol, nor are such effects expected from the structure and the comparison with homologous alcohols. Data for sensitization of the airways are not available.

### Keywords

1-Decanol; Caprinalkohol; Decan-1-ol; Decylalkohol; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff; Kühlschmierstoff

### Author Information

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

# 1-Decanol<sup>1)</sup>

<b>MAK-Wert (2016)</b>	<b>10 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 66 mg/m<sup>3</sup></b>
<b>Spitzenbegrenzung (2016)</b>	<b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2016)</b>	<b>Gruppe C</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	Caprinalkohol Decan-1-ol Decylalkohol
Chemische Bezeichnung	1-Decanol
CAS-Nr.	112-30-1
Formel	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -OH C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> O
Molmasse	158,28 g/mol
Schmelzpunkt	7°C (ECHA 2016 a)
Siedepunkt	231,6°C (ECHA 2016 a)
Dichte bei 20°C	0,83 g/cm <sup>3</sup> (ECHA 2016 a)
Dampfdruck bei 25°C	0,001 hPa (ECHA 2016 a)
log K <sub>ow</sub>	4,5 (ECHA 2016 a)
Löslichkeit bei 20°C	21,1 mg/l Wasser (ECHA 2016 a)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\triangleq</math> 6,568 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 0,152 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

Stabilität	Zersetzung bei >400°C (EFSA 2010)
Herstellung	technische Synthese z. B. über Oxo-Prozess (Rowe und McCollister 1982)
Reinheit	≥ 96% (EFSA 2010)
Verunreinigungen	k. A.
Verwendung	Wachstumsregulator bei Tabakpflanzen (EFSA 2010); zur Herstellung von Parfüms, Weichmachern, Detergenzien, Antischaummitteln, Schmiermitteln, elastischen Kunststoffen (NLM 2016)

Aufgrund der spärlichen Datenlage werden auch Studien zu den strukturanalogen Substanzen 2-Ethylhexanol, 1-Octanol und 1-Dodecanol herangezogen.

## **1 Allgemeiner Wirkungscharakter**

Bei Probanden ist unverdünntes 1-Decanol nach einmaliger Auftragung gering reizend. Nach mehrmaliger Applikation treten aber starke Reizwirkungen auf. Bei Kaninchen wirkt 1-Decanol am Auge stark reizend.

Nach Inhalation von 100 mg 1-Decanol/m<sup>3</sup> ergeben sich bei trächtigen Ratten keine behandlungsbedingten Effekte. Auch bei 60-wöchiger dermaler Verabreichung von 200 mg 1-Decanol/kg KG und Tag zeigen sich bei Mäusen keine durch 1-Decanol hervorgerufenen Wirkungen.

Bei Ratten verursacht die während der Trächtigkeit erfolgende Inhalation von 100 mg 1-Decanol/m<sup>3</sup> keine auffälligen Befunde bei Resorptionsrate und Fetengewicht und es ergeben sich auch keine skelettalen oder viszeralen Missbildungen bei der Untersuchung am 20. Trächtigkeitstag.

Es liegen keine belastbaren klinischen oder tierexperimentellen Befunde mit 1-Decanol vor, aus denen eine kontaktsensibilisierende Wirkung abgeleitet werden kann.

Mit 1-Decanol durchgeführte Salmonella-Mutagenitätstests sind negativ.

Die 60-wöchige dreimal pro Woche erfolgende dermale Auftragung von 200 mg 1-Decanol/kg KG und Tag ist nicht kanzerogen. Nach intraperitonealer Initiation mit 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen ist eine 60-wöchige dermale Applikation von 200 mg 1-Decanol/kg KG und Tag tumorpromovierend. Langzeitstudien zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

## **2 Wirkungsmechanismus**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### 3 Toxikokinetik und Metabolismus

#### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Es liegen keine Untersuchungen zur inhalativen oder oralen Aufnahme von 1-Decanol vor. Zur Aufnahme von 1-Decanol durch die Haut gibt es In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen.

Nach epikutaner Applikation von unverdünntem, radioaktiv markiertem 1-Decanol resorbierten Nacktmäuse innerhalb von 24 Stunden 8% der aufgetragenen Radioaktivität. Aufgrund der deutlichen Reizwirkung von 1-Decanol können diese Daten jedoch nicht für eine quantitative Bewertung der Hautresorption herangezogen werden. Bei Auftragung von verdünnten 1-Decanol-Lösungen wurde die Resorption durch die Konzentration und die Art des Lösemittels beeinflusst. Die höchste Resorptionsrate betrug etwa 27% der applizierten Dosis nach Anwendung einer 0,5%igen 1-Decanol-Lösung (entsprechend 5 g/l) in Squalan, bei der sich zudem eine allenfalls geringe Reizwirkung zeigte (Iwata et al. 1987). Werden 100 µl Lösung auf eine Hautfläche von 2 cm<sup>2</sup> aufgetragen, ergibt sich ein Flux von 67,5 µg/cm<sup>2</sup> in 24 Stunden bzw. 2,81 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde. Unter Zugrundelegung dieses Fluxes würde daraus nach einer einstündigen Exposition bei einer Hautfläche von 2000 cm<sup>2</sup> eine aufgenommene Substanzmenge von 5,6 mg resultieren. Aufgrund der besseren Löslichkeit von 1-Decanol in Squalan im Vergleich zu Wasser dürfte die üblicherweise zur Bewertung herangezogene Aufnahme aus einer gesättigten wässrigen Lösung jedoch eher niedriger liegen.

In einer In-vitro-Studie mit Humanhaut wurde nach achtstündiger okklusiver Auftragung einer wässrigen Lösung von radioaktiv markiertem 1-Decanol (Konzentration 2,5 mg/ml) eine potentielle Resorption von 60% der eingesetzten Dosis nachgewiesen. Unter Berücksichtigung der Daten zum applizierten Lösungsvolumen (10 µl) sowie zur Resorptionsfläche (0,64 cm<sup>2</sup>) errechnen sich Fluxe von 23 µg/cm<sup>2</sup> in acht Stunden bzw. 2,9 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde (Buist et al. 2010). Für Standardbedingungen (2000 cm<sup>2</sup> exponierte Hautfläche, eine Stunde Expositionsdauer) ergäbe sich hieraus eine Aufnahmemenge von 5,8 mg. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Konzentration der Testlösung etwa um ein 100-Faches über der Wasserlöslichkeit der Substanz (0,021 mg/ml) lag. Unter Annahme einer weitgehenden Konzentrationsunabhängigkeit der Permeationskonstanten  $K_p$ , für die sich in der zitierten Arbeit Belege finden, muss davon ausgegangen werden, dass mit dem errechneten Flux die Aufnahme aus einer unter Standardbedingungen zu betrachtenden, gesättigten wässrigen Lösung eher überschätzt wird.

In In-vitro-Versuchen zur Penetration von 1-Decanol durch Schweinehaut wurde bei Auftragung einer Lösung von 1-Decanol in Ethanol/Wasser (v/v 9:1) in einer Konzentration von 260 µg 1-Decanol/cm<sup>2</sup> nach vier Stunden in Abhängigkeit davon, ob Maßnahmen gegen eine Verdunstung der aufgetragenen Lösung getroffen wurden, eine systemisch verfügbare Dosis von ca. 20 µg/cm<sup>2</sup> (Verdunstung möglich) bzw. 45 µg/cm<sup>2</sup> (Verdunstung unterbunden) ermittelt (Berthaud et al. 2011). Für die eher der Arbeitsplatzrealität entsprechenden Bedingungen mit Verdunstung ergäbe sich somit ein Flux von 5 µg/cm<sup>2</sup> und Stunde und unter Standardbedingungen (2000 cm<sup>2</sup>, eine Stunde Expositionsdauer) eine Aufnahmemenge von 10 mg.

## 520 MAK Value Documentations

Aufgrund der besseren Löslichkeit von 1-Decanol in Ethanol/Wasser im Vergleich zu der in reinem Wasser sowie der möglicherweise penetrationsfördernden Eigenschaften des Ethanols dürfte mit dem errechneten Flux die Aufnahme aus einer unter Standardbedingungen zu betrachtenden, gesättigten wässrigen Lösung ebenfalls eher überschätzt werden.

### 3.2 Metabolismus

Primäre aliphatische Alkohole werden vorwiegend über den Aldehyd zunächst zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert, die dann z. B. im Fettstoffwechsel weiter abgebaut wird (IFA 2015).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

Zu Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

### 4.1 Einmalige und wiederholte Exposition

Auch hierzu liegen keine Daten vor.

Die lokale Reizwirkung des strukturanalogen **2-Ethylhexanols** beim Menschen ist im Nachtrag aus dem Jahr 2006 ausführlich dargestellt. Bei Probanden erwiesen sich 50 ml 2-Ethylhexanol/m<sup>3</sup> als stark reizend (Nachtrag „2-Ethylhexanol“ 2006). Bei der Ableitung des MAK-Werts wurde die bei Probanden ermittelte Erhöhung der Lidschlussfrequenz als physiologischer Marker für sensorische Reizungen herangezogen. Die Berechnung der Benchmarkdosis (BMD) und der unteren Vertrauensgrenze (BMDL) aufgrund der Erhöhung der Lidschlussfrequenz um eine Standardabweichung des Kontrollwerts ergab eine BMDL von 14,7 ml 2-Ethylhexanol/m<sup>3</sup> (Nachtrag „2-Ethylhexanol“ 2012).

### 4.2 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

#### 4.2.1 Haut

Unverdünntes 1-Decanol verursachte bei asiatischen, nicht aber bei europäischen Probanden nach einer vierstündigen okklusiven Exposition eine geringe Reizwirkung auf der Haut (Robinson 2000, 2001, 2002; Robinson et al. 1998). Bei mehrfacher Einwirkung (75 mg 1-Decanol intermittierend drei Tage lang appliziert) der unverdünnten Substanz fanden sich jedoch starke Reizungen (k. w. A.; IFA 2015).

In anderen Untersuchungen führte unverdünntes 1-Decanol nach vierstündiger okklusiver Applikation bei 24 von 159 Probanden zu Hautreizungen. Auf die als Standard mitgeführte 20%ige wässrige Zubereitung von Natriumdodecylsulfat reagierten 95 von 159 Probanden. Irritative Reaktionen auf **1-Octanol** oder **1-Do-**

**decanol** fanden sich jeweils bei 5 von 28 getesteten Probanden. Auf **Tetradecanol** reagierte keine der 29 Testpersonen (Basketter et al. 2004).

Bei einer vergleichenden Untersuchung mit 24-stündiger Applikation von 50%igen Zubereitungen der C6- bis C18-Alkohole in Vaseline verursachte 1-Decanol bei einigen von vier Probanden (k. w. A.) geringe Reizwirkungen (Klasse 3 auf einer Skala von 1 bis 5), die sich jedoch als etwas deutlicher ausgeprägt erwiesen als bei den homologen C8- und C12-Verbindungen (Klasse 2), während die längerkettigen C14-, C16- und C18-Verbindungen praktisch nicht mehr hautreizend waren (Klasse 1) (Kästner 1977).

Unverdünntes **1-Octanol** war im Vier-Stunden-Kammertest in zwei Untersuchungen gering reizend. Die Ablesung erfolgte 24, 48 und 72 Stunden nach dem Expositionsende und zeigte bei 4 von 27 bzw. bei 5 von 28 Probanden positive Reaktionen (k. w. A.) (Begründung „1-Octanol“ 2000).

**Fazit:**

Unverdünntes 1-Decanol erwies sich bei Probanden nach einmaliger Auftragung als gering reizend, aber nach mehrmaliger Auftragung fanden sich starke Reizwirkungen.

#### 4.2.2 Auge

In einer Untersuchung an 26 Probanden ergab sich nach 20 jeweils sechs Sekunden währenden Expositionen gegen 4,5 ml 1-Decanol/m<sup>3</sup> eine Wahrscheinlichkeit von 40% das 1-Decanol anhand der Augenreizungen zu erkennen, das heißt die Reizwirkung am Auge war nicht einheitlich. (Cometto-Muñoz et al. 2007).

Bei Kurzzeit-Expositionen (ein bis drei Sekunden) gegen 50 ml **1-Octanol**-Dampf/m<sup>3</sup> traten bei je fünf Männern und Frauen Augenreizwirkungen und bei Personen ohne Geruchssinn ein Stechen an der Nasenschleimhaut auf. Wegen der Kürze der Expositionszeit kann diese Studie jedoch nur bedingt als arbeitsplatzrelevant angesehen werden (Begründung „1-Octanol“ 2000).

**Fazit:**

Bei Probanden war nach Expositionen gegen bis zu 4,5 ml 1-Decanol/m<sup>3</sup> (Dampf) die Reizwirkung am Auge nicht einheitlich.

#### 4.3 Allergene Wirkung

Eine 68-jährige Patientin mit Ulcus cruris und Tinea pedis entwickelte nach zwei-jähriger topischer Behandlung mit verschiedenen Präparaten eine erythematös-vesikuläre Hautveränderung am Fuß. Epikutantests waren mit allen drei aktuell verwendeten Präparaten positiv. Zudem reagierte die Patientin auf Ethanol (5% in Wasser), jeweils 30%ige Vaseline-Zubereitungen von **1-Hexadecanol** (Cetylalkohol) und **1-Octadecanol** (Stearylalkohol), nicht aber auf gereinigtes 1-Octadecanol mit einer Reinheit von 96% bis 99%. Bei der weiteren Untersuchung mit möglichen Verunreinigungen zeigten sich Reaktionen auf **Oleylalkohol** (30% in Vaseline) und

1-Decanol (5% in Vaseline), nicht aber auf **1-Dodecanol** (Laurylalkohol, 20% in Vaseline) und **1-Tetradecanol** (Myristylalkohol, 5% in Vaseline). Nähere Angaben zur Testung, zu den Ablesezeitpunkten und zu den Reaktionsausprägungen fehlten (Ishiguro und Kawashima 1991).

Bei einem Unterschenkel-amputierten Patienten traten nässende Hautveränderungen am Amputationsstumpf auf, die mit Erythromycin- und Gentamicin-Präparaten behandelt wurden, sich aber dennoch ausdehnten. Im Epikutantest zeigte sich eine positive Reaktion auf das verwendete Betamethason/Gentamicin-Kombinationspräparat. In weiteren Epikutantests mit den Inhaltsstoffen des Präparates reagierte der Patient zweifach positiv auf die Creme-Grundlage, auf 30% und 10% **1-Hexadecanol** sowie einfach positiv auf 5% 1-Hexadecanol in Vaseline. Keine Reaktion ergab sich jedoch bei der Testung mit 1,24 molaren Zubereitungen (entsprechend einer 30%igen Zubereitung von 1-Hexadecanol bzw. einer 19,6%igen Zubereitung von 1-Decanol) der einzelnen, hochgereinigten C10- bis C20-Alkohole (Komamura et al. 1997).

In einer Untersuchung mit 32 Patienten mit initialer Reaktion auf Wollwachsalkohole bzw. Wollwachsalkoholsalbe oder auf eine emulgierende Salbe reagierten jeweils 24 von ihnen auf die unverdünnte Wollwachsalkoholsalbe und auf 30% Wollwachsalkohol in Vaseline. Bei der aufgeschlüsselten Testung mit 30%igen Vaseline-Zubereitungen von längerkettigen Alkoholen als potentielle Wollwachsalkohol-Komponenten reagierten von drei getesteten Patienten alle auch auf 1-Decanol (Reinheit 98%) und zwei auf **1-Dodecanol** (Reinheit 99%). Ein Patient reagierte auch auf **1-Tetradecanol** (Reinheit 96%), aber keiner zeigte eine Reaktion auf **1-Hexadecanol** (Reinheit 99%), **1-Octadecanol** (Reinheit 99%) oder **1-Eicosanol** (Arachinylalkohol, Reinheit 99%). Auf **1-Octanol** ergab sich bei fünf getesteten Wollwachs-Sensibilisierten ebenfalls keine Reaktion. Von den 25 Kontrollpersonen reagierte eine Person auf 1-Decanol zwei auf **1-Dodecanol**. Die positiv getesteten Wollwachs- oder Wollwachsalkohol-Zubereitungen enthielten 1-Decanol und **1-Dodecanol** nur in Spuren bzw. zu etwa 0,1% sowie **1-Tetradecanol** zu maximal etwa 3,4% (Würbach et al. 1993).

In einer älteren Untersuchung wurden verschiedene langkettige aliphatische Alkohole bei 1664 konsekutiven Patienten getestet. Hierbei fanden sich bei 15 sowie bei 22 Patienten Reaktionen auf 5% 1-Decanol in Vaseline/Olivenöl bzw. auf 10% 1-Decanol in Vaseline. Auf 5%ige Zubereitungen von **1-Octanol**, **1-Dodecanol** und **1-Tetradecanol** zeigten sich Reaktionen bei 11, 4 bzw. 9 Patienten, während 15 bzw. 21 Patienten auf 10%ige Zubereitungen der C12- und C14-Alkohole reagierten. Nur zwei der 1664 Patienten reagierten auf 30% **1-Hexadecanol** in Vaseline. Die Autoren betonen, dass die C8- bis C14-Alkohole primär Reizstoffe sind, und dass die beobachteten Reaktionen häufig nicht von „echten“ ekzematösen Reaktionen unterschieden werden können (Hjorth und Trolle-Lassen 1963). Auch in einem Kommentar zu diesen Befunden wurde die Ansicht vertreten, dass 10%ige Zubereitungen dieser Alkohole, vor allem **1-Dodecanol**, im Epikutantest häufig zu irritativen Reaktionen führen (Kligman 1983). In später durchgeführten Untersuchungen des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) sowie der Hautkliniken Göttingen und Odense mit einer 10%igen Testzubereitung fanden sich entsprechend häufig auch fragliche oder irritative Befunde von **1-Tetradecanol** bei bis

zu der Hälfte der Getesteten. 1-Decanol oder 1-Dodecanol wurden nicht überprüft (Geier et al. 2006 a, b).

In einem Maximierungstest an 25 Probanden verursachte eine 3%ige Zubereitung von 1-Decanol in Vaseline (k. w. A.) keine Sensibilisierung (Opdyke 1973).

Aus einem Maximierungs-Test mit 2%igem **1-Octanol** in weißer Vaseline (k. w. A.) an 25 Probanden ergaben sich keine Hinweise auf eine allergene Wirkung. Die verwendete Konzentration war nicht reizend (Begründung „1-Octanol“ 2000).

Bei einer Untersuchung an 51 gegen Wollwachsalkohole sensibilisierten Personen reagierten fünf Sensibilisierte mit einer schwach ausgeprägten Reaktion (Erythem und Papeln) und vier mit einer deutlich ausgeprägten Reaktion (Erythem, Infiltrat bzw. Papulovesikel) auf eine 30%ige Zubereitung von **1-Dodecanol** in Vaseline. Daraus schlossen die Autoren, dass freie Fettalkohole und vor allem 1-Dodecanol eine wesentliche Rolle bei der allergischen Reaktion auf Wollwachs spielen (Auth 1981; Auth et al. 1984). Angesichts der emulgierenden Eigenschaften von längerkettigen Alkoholen und den klinischen Erfahrungen mit ähnlichen Substanzen, wie Myristylalkohol (Geier et al. 2006 a, b), dürfte diese hochkonzentrierte Testzubereitung unter okklusiven Bedingungen bereits irritative Eigenschaften aufweisen, so dass die Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit auch als Reizwirkungen zu deuten sind. Möglicherweise waren aber auch Verunreinigungen im Testpräparat für die Reaktionen verantwortlich.

Bei Hautgesunden und verschiedenen Patientenkollektiven ergaben sich keine Hinweise auf eine allergene Wirkung von **1-Dodecanol** aus Maximierungs- oder Epikutantests (Begründung „1-Dodecanol“ 2001).

### Fazit:

Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von 1-Decanol liegen keine validen positiven klinischen Befunde vor, da die Bewertbarkeit der in der Literatur beschriebenen Reaktionen durch die verwendeten hohen Testkonzentrationen und die zu erwartende reizende Wirkung bei 24- bis 48-stündiger okklusiver Applikation stark eingeschränkt ist. Aus Struktur-Wirkungs-Vergleichen oder durch die Heranziehung homologer Alkohole ergeben sich keine Hinweise auf eine allergene Wirkung.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

In einer Studie aus dem Jahr 1977 erfolgte bei Ratten eine einstündige Ganzkörperexposition gegen 71 mg 1-Decanol/l (71 000 mg/m<sup>3</sup>). Während der Exposition waren die Tiere hypoaktiv oder ataktisch und wiesen eine keuchende Atmung und Speichelfluss auf. Bei der makroskopischen Untersuchung zeigte sich bei allen Tieren eine leichte bis mäßige Stauung in der Lunge (ECHA 2016 a).

Bei Ratten wurde nach vierstündiger Exposition innerhalb von 14 Tagen eine LC<sub>50</sub> von 2050 mg/m<sup>3</sup> (gravimetrisch) bzw. 11 460 mg/m<sup>3</sup> (nominal) angegeben. Nach der

## 524 MAK Value Documentations

Exposition waren die Tiere hypoaktiv, zeigten eine gekrümmte Haltung, eine veränderte Atmung und Nasenausfluss. Nach sieben Tagen hatten sich die überlebenden Tiere wieder erholt. Bei der makroskopischen Untersuchung ergaben sich keine organischen Auffälligkeiten (ECHA 2016 a).

Eine sechsstündige Ganzkörperexposition gegen ein Gemisch aus n-Decyl- und sekundärem Decylalkohol in Höhe von 905 mg/m<sup>3</sup> (Treon 1963) oder eine zweistündige Exposition gegen 10%iges 1-Decanol in Ethanol überlebten alle Ratten (ECHA 2016 a).

Untersuchungen mit Strukturanalogen ergaben bei Mäusen RD<sub>50</sub>-Werte von 50 ml **1-Octanol**/m<sup>3</sup> (Muller und Greff 1984) und 45 ml **2-Ethylhexanol**/m<sup>3</sup> (Begründung „2-Ethylhexanol“ 2000).

### 5.1.2 Orale Aufnahme

Bei Ratten und Mäusen war die LD<sub>50</sub> nach oraler Aufnahme größer als 6000 mg 1-Decanol/kg KG (Treon 1963).

### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale LD<sub>50</sub> betrug bei Ratten mehr als 5000 mg 1-Decanol/kg KG und bei Kaninchen lag sie zwischen 2000 und 4000 mg/kg KG (ECHA 2016 a). Die dermale LD<sub>50</sub> eines Gemisches aus n-Decyl- und sekundärem Decylalkohol war bei Kaninchen 3560 mg/kg KG und bei Meerschweinchen größer als 10000 mg/kg KG (Treon 1963).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Nach 19-tägiger, während der Trächtigkeit an sechs Stunden pro Tag stattfindender, inhalativer Exposition gegen 100 mg 1-Decanol/m<sup>3</sup> als Dampf traten bei 15 Sprague-Dawley-Ratten keine behandlungsbedingten Effekte bei Futterverbrauch, Wasseraufnahme oder Körpergewicht auf. Untersuchungen am 20. Trächtigkeitstag ergaben keine auffälligen Befunde bei den Feten (siehe Abschnitt 5.5). In der Studie konnte aufgrund des geringen Dampfdrucks des 1-Decanols keine höhere Dampfkonzentration erzeugt werden. Eine Untersuchung der Nase bzw. der Nasenschleimhaut wurde nicht durchgeführt (Nelson et al. 1990 a, b).

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Zur wiederholten oralen Aufnahme existieren keine Studien mit 1-Decanol.

In einer Fütterungsstudie mit **1-Dodecanol** an je 12 männlichen und weiblichen Wistar-Ratten, die acht Wochen lang 0, 1500, 7500 oder 30000 mg 1-Dodecanol (Reinheit 99%) pro kg Futter (ca. 0, 100, 500 und 2000 mg/kg KG und Tag) erhalten hatten, zeigten sich keine Veränderungen bei Körpergewicht, Futteraufnahme, Or-

gangewichten oder bei der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung. Nur bei männlichen Tieren erfolgte zusätzlich eine Blutanalyse. Dabei ergab sich eine dosisabhängige Abnahme der Leukozytenzahl bei ca. 500 und 2000 mg/kg KG und Tag sowie des Triglyceridspiegels bei ca. 2000 mg/kg KG und Tag. Das Differentialblutbild spiegelte diese Veränderungen nicht wider. Aufgrund der verringerten Leukozytenzahl betrug der NOAEL in dieser Studie 100 mg/kg KG und Tag (Begründung „1-Dodecanol“ 2001).

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

In einer 60-wöchigen Initiations-Promotions-Studie an je 30 weiblichen Mäusen erwies sich die dreimal pro Woche erfolgende dermale Verabreichung von 200 mg 1-Decanol/kg KG und Tag als stark reizend. Lokale Wirkungen, wie Haarverlust und Erytheme, waren zwischen der 6. und 12. Woche am stärksten. Es traten keine systemischen Effekte auf (Sicé 1966).

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 411 durchgeführten 90-Tage-Studie erhielten je zehn männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten an fünf Tagen pro Woche ein Alkoholgemisch aus ca. 50% 1-Decanol und ca. 45% 1-Octanol semiokklusiv auf die Rückenhaut aufgetragen. Jeweils nach sechs Stunden wurde die Lösung mit einem feuchten Papiertuch entfernt. Die Dosierungen betragen 0, 100, 300 oder 1000 mg Alkoholgemisch/kg KG und Tag. Die Tiere stießen Schreie aus, kämpften während der Exposition (k.w.A.) und waren überempfindlich bei Berührung. Ab der niedrigsten Dosierung von 100 mg/kg KG und Tag traten deutliche Hautreizungen auf, die sich mit fortschreitender Behandlungsdauer verstärkten. Das verringerte Körpergewicht und die verminderte Futteraufnahme wurden auf die Reizwirkung zurückgeführt und die Wirkungen auf Leukozytenzahl, Albumin- und Globulinspiegel (k.w.A.) als Antwort auf die dermale Entzündung gewertet. Ein erhöhtes Gewicht der Nebenniere, das nicht mit pathologischen Veränderungen einherging, war vermutlich Folge des durch die Reizwirkung hervorgerufenen Stresses. Aus dieser Studie wurde ein LOAEL von 100 mg/kg KG und Tag für die lokale Reizwirkung und deren sekundäre systemische Folgeeffekte abgeleitet (ECHA 2016 a, b).

## 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

### 5.3.1 Haut

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 404 durchgeführten Untersuchung an drei Weißen-Neuseeland-Kaninchen wurden nach vierstündiger semiokklusiver Auftragung von 0,5 ml unverdünntem 1-Decanol auf die rasierte Haut die Reizindices ermittelt. Für Erytheme betragen die für jedes Tier angegebenen mittleren Bewertungsgrade nach 24, 48 und 72 Stunden 1,7; 2,0 und 2,0 von maximal 4 Bewertungspunkten. Ödeme traten nicht auf. Nach zehn Tagen waren keine Reizsymptome mehr erkennbar. 1-Decanol wurde in dieser Studie als nicht reizend angesehen (ECHA 2016 a).

Von einer weiteren nach OECD-Prüfrichtlinie 404 durchgeführten Studie an vier Kaninchen mit vierstündiger semiokklusiver Auftragung von unverdünntem

1-Decanol (Reinheit 98,8%) wurde berichtet, in der sich 24, 48 und 72 Stunden p. A. für Erytheme und Ödeme ein mittlerer Reizindex von 3,33 (maximal 8) ergab. Die sich für jedes der vier Tiere nach 24, 48 und 72 Stunden ergebenden mittleren Bewertungsgrade betragen für Erytheme 2,3; 2,3; 2,2 und 1,8 und für Ödeme 2,0; 0,8; 1,0 und 0,8. Am Ende der siebentägigen Beobachtungszeit waren die Effekte abgeschwächt und alle Tieren wiesen noch eine Abschuppung der Haut auf. 1-Decanol wurde als hautreizend bewertet (Bagley et al. 1996; ECHA 2016 a).

Nach semiokklusiver vierstündiger Auftragung von unverdünntem 1-Decanol auf die rasierte Haut von drei weiblichen Weißen-Neuseeland-Kaninchen zeigten sich 24 Stunden p. A. an allen Auftragsstellen Erytheme und leichte Ödeme, die allmählich abnahmen und zehn Tage später verschwunden waren. Der mittlere Reizindex entsprechend der Beurteilungen nach 60 Minuten sowie nach 24, 48 und 72 Stunden wurde mit 2,8 (Punktesystem nach Draize; k. w. A.) angegeben und 1-Decanol als nicht reizend an der Haut beschrieben (ECHA 2016 a).

Nach einer dermalen 24-stündigen okklusiven Applikation zeigte eine 50%ige Zubereitung von 1-Decanol in Vaseline (k. w. A.) auf der geschorenen Haut von Kaninchen eine mäßige (Klasse 4; Skala 1 bis 5) und bei Meerschweinchen und haarlosen Mäusen nur eine geringfügige Reizwirkung (Klasse 2). Ähnliche Effekte ergaben sich auch mit den getesteten **C12-** und **C14-Alkoholen** (Kästner 1977). Über eine starke Reizwirkung nach einer 24-stündigen Applikation eines unverdünnten Gemisches aus **n-Decyl-** und sekundärem Decylalkohol (k. w. A.) wurde berichtet (Opdyke 1973; Treon 1963).

#### **Fazit:**

Unverdünntes 1-Decanol ist bei Kaninchen nach semiokklusiver vierstündiger Auftragung, wenn überhaupt, nur leicht hautreizend. Erst nach 24-stündiger okklusiver Applikation zeigt sich bei einer 50%igen Zubereitung von 1-Decanol in Vaseline eine mäßige und bei einem unverdünnten Gemisch aus n-Decyl- und sekundärem Decylalkohol eine starke Reizwirkung.

### **5.3.2 Auge**

In einem Draize-Test an drei Weißen-Neuseeland-Kaninchen verursachte die Applikation von 0,1 ml unverdünntem 1-Decanol in den Bindehautsack innerhalb einer Stunde bei allen drei Tieren Hornhauttrübung, Iritis, Bindehautentzündung und -ödem mit einer maximalen Reizwirkung nach 24 Stunden und einem maximalen mittleren Bewertungsgrad von 28,3. Die für jedes der drei Tiere nach 24, 48 und 72 Stunden angegebenen mittleren Bewertungsgrade betragen für die Hornhauttrübung jeweils 1,0 (24 und 48 Stunden) bzw. 0 (72 Stunden) und für Wirkung auf die die Iris jeweils 1,0 (24 und 48 Stunden) bzw. 1, 0 und 0 (72 Stunden), für die Rötung der Bindehaut 3, 3 und 2 (24 Stunden), jeweils 2 (48 Stunden) bzw. 2, 1 und 1 (72 Stunden). Für die Ödeme der Bindehaut betragen sie jeweils 2 nach 24 Stunden, jeweils 1 nach 48 Stunden und 1, 1 und 0 nach 72 Stunden. Die Tiere wiesen nach sieben Tagen keine Reizsymptome am Auge mehr auf. 1-Decanol wurde als reizend am Auge beschrieben (ECHA 2016 a).

Nach einmaliger Applikation von 0,1 ml unverdünntem 1-Decanol in den Bindehautsack wurde in einer entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführten Studie an je drei Weißen-Neuseeland-Kaninchen die Reizwirkung am Auge nach 1, 24, 48 und 72 Stunden sowie nach 7, 14 und 21 Tagen p. A. untersucht. Die mittleren Reizindices betragen nach 24, 48 und 72 Stunden für die Hornhauttrübung 1,23 von maximal 2 (pro Tier gemittelter Bewertungsgrad: 2,0; 1,0; 0,7) und für die Wirkung auf die Iris 0,56 von maximal 1 (pro Tier gemittelter Bewertungsgrad: 0,7; 0,3; 0,7) sowie für die Rötung der Bindehaut 1,77 von maximal 3 (pro Tier gemittelter Bewertungsgrad: 2,7; 1,3; 1,3) bzw. die Ödeme der Bindehaut 0,63 von maximal 2 (pro Tier gemittelter Bewertungsgrad: 1,3; 0,3; 0,3). Eine leichte Trübung der Hornhaut bestand bei einem Tier noch nach sieben und bei einem anderen noch nach 14 Tagen. Nach 21 Tagen waren alle Tiere ohne auffällige Befunde. Nach dem global harmonisierten System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (GHS) ist 1-Decanol aufgrund der Hornhauttrübung mit einem Bewertungsgrad von größer als 1 und einer Dauer von mehr als sieben Tagen als reizend am Auge bewertet worden (ECHA 2016 a).

Für die strukturanaloge Substanz **2-Ethylhexanol** waren die mittleren Werte für Erytheme 2,56 von 3, für Bindehautödeme 0,78 von 4 und für Hornhauttrübung 1,44 von 4 sowie für Iritis 0,89 von 2 (Begründung „2-Ethylhexanol“ 2000).

In einer weiteren an vier Weißen-Neuseeland-Kaninchen nach OECD-Prüfrichtlinie 405 durchgeführten Untersuchung mit **2-Ethylhexanol** betragen nach 24, 48 und 72 Stunden die mittleren Bewertungsgrade der Reizwirkung für die Hornhaut 1,75; für die Iris 0,67; für die Bindehautrötung 2,08 und für die Bindehautschwellung 1,92. Die Bewertung nach GHS war nicht angegeben (ECHA 2016 c).

In drei entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 405 an Weißen-Neuseeland-Kaninchen durchgeführten Untersuchungen zur Reizwirkung am Auge wurde **1-Octanol** jeweils nach GHS als augenreizend klassifiziert (ECHA 2016 b).

Die Reizwirkung am Kaninchenauge war in einem Draize-Test nach Applikation von unverdünntem **1-Dodecanol** und von Gemischen von 1-Dodecanol mit 1-Tetradecanol gering (Begründung „1-Dodecanol“ 2001).

#### **Fazit:**

1-Decanol ist wie 2-Ethylhexanol und 1-Octanol augenreizend.

## **5.4 Allergene Wirkung**

### **5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung**

In einem Bühler-Test an zehn Meerschweinchen, bei dem die Induktionsbehandlung mit 0,4 ml unverdünntem 1-Decanol und die Auslösebehandlung mit 0,4 ml 25%igem 1-Decanol in Mineralöl (k.w.A.) erfolgte, war 1-Decanol nicht sensibilisierend (ECHA 2016 a).

Bei einem auch als modifiziertem Draize-Test bezeichneten, unvollständig dokumentierten Test mit intradermaler Applikation an zehn Meerschweinchen ergab sich nach einer Induktionsbehandlung mit vier simultanen intradermalen 1-Deca-

nol-Injektionen (1,9%, k.w.A.) und einer Auslösebehandlung (0,75% intradermal und 10% offen epikutan; k.w.A.) nach 14 Tagen keine Sensibilisierung. Reaktionen traten erst nach einer zweiten Induktionsbehandlung auf (k.w.A.). 1-Decanol wurde von den Autoren als schwach sensibilisierend bezeichnet (Sharp 1978). Die Zahl der positiv reagierenden Tiere und die Reaktionsausprägungen sind jedoch nicht dokumentiert.

In einer nach OECD-Prüfrichtlinie 406 durchgeführten Studie an zehn Meer-schweinchen mit **1-Dodecanol** erfolgte die epikutane Induktion (mit 50% 1-Dodecanol in Paraffinöl) sieben Tage nach der intradermalen Induktion (mit 3% 1-Dodecanol in Paraffinöl) und die epikutane Auslösebehandlung (mit 3% und 10% 1-Dodecanol in Paraffinöl) 21 Tage nach der intrakutanen Induktion. In diesem Testsystem war 1-Dodecanol nicht hautsensibilisierend (ECHA 2016 d).

### Fazit:

Aus den vorliegenden tierexperimentellen Befunden kann für 1-Decanol keine kontakt-sensibilisierende Wirkung abgeleitet werden.

## 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Daten vor.

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

Studien zur Fertilität mit Verabreichung von 1-Decanol liegen nicht vor.

In einer Ein-Generationen-Studie erhielten männliche und weibliche Wistar-Ratten acht Wochen lang 0, 1500, 7500 oder 30000 mg **1-Dodecanol** (Reinheit 99%) pro kg Futter (ca. 0, 100, 500 oder 2000 mg 1-Dodecanol/kg KG und Tag). In einem Untersuchungszeitraum von acht Wochen waren Trächtigkeitrate, Dauer der Trächtigkeit, Zahl der Nachkommen pro Wurf, Gewicht und Geschlechtsverteilung der Nachkommen sowie deren Lebensfähigkeit bis zum 5. Lebenstag nicht signifikant verändert (Begründung „1-Dodecanol“ 2001).

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

#### Inhalative Aufnahme

Bei 15 trächtigen Sprague-Dawley-Ratten traten nach täglich sechsstündiger inhalativer Exposition gegen 100 mg 1-Decanol/m<sup>3</sup> (höchst mögliche Dampfkonzentration bei Raumtemperatur) während der ersten 19 Trächtigkeitstage keine behandlungsbedingten Effekte auf. Es wurden Futterverbrauch, Wasseraufnahme und Körpergewicht kontrolliert (siehe auch Abschnitt 5.2.1) und am 20. Trächtigkeitstag Resorptionsrate und Fetengewicht ermittelt und auf skelettale- und viszerale Missbildungen überprüft (Nelson et al. 1990 a, b). In der Studie gab es keine

direkt mitlaufenden Kontrolltiere. Jedoch geben die Ergebnisse von Kontrolltieren anderer, im ähnlichen Zeitraum durchgeführten Studien der gleichen Autorengruppe (Nelson et al. 1990 a, b) einen guten Überblick über die fetotoxischen Parameter unbehandelter Tiere. Aufgrund der Versuchsdurchführung und der guten Dokumentation wird die Studie als valide bewertet.

Auch in einer ähnlichen Untersuchung mit **1-Octanol**, in der 15 trächtige Sprague-Dawley-Ratten während der ersten 19 Trächtigkeitstage 0 oder 400 mg 1-Octanol/m<sup>3</sup> (ca. 0 bzw. 75 ml/m<sup>3</sup>, sieben Stunden pro Tag) inhalierten, waren keine behandlungsbedingten Effekte nachweisbar. Es wurden Futterverbrauch, Wasseraufnahme und Körpergewicht der Muttertiere bzw. Resorptionsrate, Gewicht der Feten sowie skelettale oder viszerale Missbildungen (k. w. A.) untersucht (Nelson et al. 1990 a, b).

### Orale Aufnahme

Studien zur Entwicklungstoxizität mit oraler Verabreichung von 1-Decanol liegen nicht vor.

Die Verabreichung einer wässrigen Emulsion mit der Schlundsonde in Dosierungen von 0, 130, 650, 975 oder 1300 mg **1-Octanol**/kg KG und Tag vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag an je acht bis zehn Wistar-Ratten führte bei den behandelten Tieren zu Seiten- und Bauchlage, unsicherem Gang, Speichelfluss, gestäubtem Fell, Ausfluss aus der Nase und Lungenentzündung. Die Effekte waren in der niedrigsten Dosisgruppe nur geringfügig ausgeprägt. In keiner Dosisgruppe ergab sich ein Einfluss auf Uterus- und Plazentagewicht, Anzahl der Lebendgeborenen oder Gewicht der Feten. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität (k. w. A.) (Begründung „1-Octanol“ 2000).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

In Salmonella-Mutagenitätstests mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 erwies sich 1-Decanol bis zur Zytotoxizitätsgrenze von 500 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen (ECHA 2016 a).

Auch **1-Octanol** (Begründung „1-Octanol“ 2000) und **1-Dodecanol** (Begründung „1-Dodecanol“ 2001) waren in Bakterien nicht mutagen.

In V79-Zellen induzierte **1-Octanol** ab ca. 0,1 mM Spindelstörungen (c-Mitosen und Aneuploidien), deren Entstehung mit einem unspezifischen physikalischen Mechanismus erklärt wurde. Auf eine Verteilung der lipophilen Verbindung in hydrophobe Zellkompartimente wurde hingewiesen (Begründung „1-Octanol“ 2000).

### 5.6.2 In vivo

Zur Genotoxizität in vivo liegen keine Studien mit 1-Decanol vor.

CFW-Mäuse erhielten einmalig mit der Schlundsonde 0 oder 5000 mg **1-Dodecanol**/kg KG. Die nach 24, 48 und 72 Stunden erfolgenden Untersuchungen der polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks ergaben keine erhöhte Anzahl von Zellen mit Mikronuklei und keine Zytotoxizität (Begründung „1-Dodecanol“ 2001).

## 5.7 Kanzerogenität

Langzeitstudien mit 1-Decanol liegen nicht vor.

In einer 60-wöchigen Initiations-Promotions-Studie an Swiss-Mäusen erwies sich die dermale Verabreichung von 200 mg 1-Decanol/kg KG und Tag nach intraperitonealer Initiation mit 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen (5 µg in 0,1 ml Aceton) als tumorpromovierend an der Haut. 1-Decanol verursachte an der Auftragsstelle starke Reizungen. Ohne Initiation mit 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen induzierte 1-Decanol keine Hauttumoren. Mit vorangegangener Initiation entwickelten sich bei drei von 30 Mäusen Papillome, die bei zwei Tieren in Plattenepithelkarzinome übergingen (siehe Tabelle 1).

Bei anderen Alkanolen wurden bei gleichem Behandlungsschema und gleicher Dosierung Papillominzidenzen von 1/30 für **1-Octanol** und 2/30 für **1-Dodecanol** beschrieben. Ein Übergang zu Plattenepithelkarzinomen trat nicht auf (Gilbert und Sicé 1960; Sicé 1966).

**Tab. 1** Initiations-Promotionsstudie

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Mäuse,</b> Swiss, 30 ♀	<b>60 Wochen,</b> <b>Initiation:</b> 1 × 5 µg 7,12-Dimethylbenz[a] anthracen, intraperitoneal, <b>Promotion:</b> 4 mg 1-Decanol/20 µl Cyclohexanol (200 mg 1-Decanol/kg KG), dermal, 3 ×/Woche; Kontrolle: ohne Initiation u. 1-Decanol	<b>1 × 5 µg 7,12-Dimethylbenz[a] anthracen u.</b> <b>180 × 200 mg 1-Decanol/kg KG:</b> 6/30 ♀ mit Papillomen, erstes nach 25 Wochen, Übergang von 2 Papillo- men in Plattenepithelkarzinome; Applikation stark reizend, Haar- ausfall u. Erytheme am stärksten zwischen 6. u. 12. Woche; keine systemischen Effekte; 1-Decanol induzierte ohne Initiation keine Hauttumoren	Gilbert und Sicé 1960; Sicé 1966

## 6 Bewertung

Kritische Effekte von 1-Decanol sind die Reizwirkung am Auge und das tumorpromovierende Potential an der Haut.

**MAK-Wert.** Für die Ableitung eines MAK-Wertes geeignete Daten beim Menschen oder bewertungsrelevante Inhalationsstudien oder auch orale Studien mit 1-Decanol an Tieren liegen nicht vor. Mit dem strukturähnlichen 1-Dodecanol hatte sich in einer achtwöchigen Fütterungsstudie an Wistar-Ratten ein NOAEL von 100 mg/kg KG und Tag aufgrund einer verringerten Leukozytenzahl bei 500 mg/kg KG und Tag ergeben (Begründung „1-Dodecanol“ 2001). Daher kann für 1-Decanol auch ein systemischer NOAEL in diesem Dosisbereich angenommen werden. Bei der toxikokinetischen Übertragung eines mutmaßlichen NOAEL von 100 mg 1-Decanol/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratten und Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen ( $10 \text{ m}^3$ ) des Menschen sowie die angenommene 100%ige orale und inhalative Resorption und die fünftägige Exposition am Arbeitsplatz pro Woche (7:5). Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von  $245 \text{ mg 1-Decanol/m}^3$  ( $37 \text{ ml/m}^3$ ).

Da 1-Decanol aber augenreizend wirkt und Untersuchungen zur Reizwirkung auf den Atemtrakt fehlen, bietet sich auch eine Analogiebetrachtung zu strukturverwandten Substanzen aufgrund der Reizwirkung an (siehe Tabelle 2). Das Ausmaß der Reizwirkung von 2-Ethylhexanol und 1-Octanol ähnelt sehr stark dem von 1-Decanol. Auch die nur für 2-Ethylhexanol und 1-Octanol bekannten  $\text{RD}_{50}$ -Werte liegen mit  $45 \text{ ml/m}^3$  bzw.  $50 \text{ ml/m}^3$  sehr dicht beieinander. Für das 2-Ethylhexanol wurde aufgrund der erhöhten Lidschlussfrequenz bei Probanden ein MAK-Wert von  $10 \text{ ml/m}^3$  abgeleitet. Wegen der sehr ähnlich ausgeprägten Reizstärke wird der MAK-Wert für 1-Decanol analog zu 2-Ethylhexanol auf  $10 \text{ ml/m}^3$  festgesetzt.

Auch für die systemische Wirkung ergibt sich ausgehend von  $245 \text{ mg 1-Decanol/m}^3$  ( $37 \text{ ml/m}^3$ ) durch Anwendung von jeweils dem Faktor 2 für die mögliche Wirkungsverstärkung mit der Zeit und die Übertragung der Daten aus dem Tierversuch auf den Menschen unter Anwendung des „Preferred Value Approach“ ein Wert von  $10 \text{ ml/m}^3$ .

**Spitzenbegrenzung.** Da der MAK-Wert für 1-Decanol auf Basis der Reizwirkung abgeleitet wird, erfolgt die Zuordnung in die Spitzenbegrenzungskategorie I. Erfahrungen beim Menschen zur Reizwirkung fehlen. Analog dem 2-Ethylhexanol wird ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Bei trächtigen Sprague-Dawley-Ratten traten nach 19-tägiger inhalativer Exposition gegen  $100 \text{ mg 1-Decanol/m}^3$  keine behandlungsbedingten Effekte bei Muttertieren und Feten auf. In der als valide angesehenen Studie ist die maximal mögliche Dampf-Konzentration von  $100 \text{ mg 1-Decanol/m}^3$  eingesetzt worden. Daher ist auch am Arbeitsplatz von keiner höheren Dampf-Exposition auszugehen. Zudem könnte die tatsächliche NOAEC auch deutlich höher liegen, wie die Ergebnisse mit homologen Substanzen zeigen. So ergaben sich in einer Studie zur Entwicklungstoxizität mit 1-Octanol bis zur höchsten getesteten Dosis von  $1300 \text{ mg/}$

**Tab. 2** Vergleich der physiko-chemischen Daten und der Reizwirkung strukturähnlicher Alkanole

Alkanol	CAS-Nr	Löslichkeit in H <sub>2</sub> O	Dampf- druck [hPa]	Reizwirkung		RD <sub>50</sub> Maus	Literatur
				Haut	Augen*		
2-Ethylhexanol	104-76-7	900 mg/l	0,93	leicht bis mäßig	schwer	45 ml/m <sup>3</sup> (Alarie et al. 2001)	ECHA 2016 c
1-Octanol	111-87-5	107 mg/l	0,03	leicht bis mäßig	schwer	50 ml/m <sup>3</sup> (Muller und Greff 1984)	ECHA 2016 b
1-Decanol	112-30-1	21 mg/l	0,001	leicht	schwer	k. A.	ECHA 2016 a
1-Dodecanol	112-53-8	1 mg/l	0,001	leicht bis mäßig	nicht bis mäßig	k. A.	ECHA 2016 d

\*Einstufung nach GHS (ECHA 2016 a, b, c, d)

kg KG und Tag ( $\hat{=}$  ca. 2300 mg/m<sup>3</sup>) keine fetotoxischen oder entwicklungstoxischen Wirkungen (Begründung „1-Octanol“ 2000). Auch in einer Ein-Generationenstudie an Wistar-Ratten verursachte 1-Dodecanol bis zur höchsten eingesetzten Dosis von ca. 2000 mg/kg KG und Tag  $\hat{=}$  ca. 4900 mg/m<sup>3</sup> keine Beeinträchtigungen bei Muttertieren oder Nachkommen (Begründung „1-Dodecanol“ 2001). Aufgrund der hohen NOAEL der strukturverwandten Substanzen und aus der Zusammenschau aller Daten wird 1-Decanol trotz des geringen Abstands zwischen MAK-Wert und der experimentell ermittelten NOAEC für Entwicklungstoxizität, die vermutlich noch höher sein dürfte, der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

**Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung.** 1-Decanol war nicht mutagen in Bakterien. Weitere Untersuchungen zur Genotoxizität und Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit 1-Decanol liegen nicht vor. Eine 60-wöchige epikutane Applikation verursachte bei Mäusen keine Hauttumoren. Nur nach vorheriger Initiation mit 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen traten Papillome und Plattenepithelkarzinome sowie starke Hautreizungen auf. Aufgrund der fehlenden Daten zur Kanzerogenität und, da aufgrund der Struktur keine mutagene Wirkung zu erwarten ist, erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für kanzerogene und keimzellmutagene Arbeitsstoffe.

**Hautresorption.** In-vivo- und In-vitro-Daten belegen eine dermale Penetration von 1-Decanol. Aus diesen lässt sich für Standardbedingungen im ungünstigen Fall eine Aufnahme von 10 mg 1-Decanol ableiten. Dermale LD<sub>50</sub>-Werte von über 2000 mg/kg KG und ein NOAEL von 200 mg/kg KG und Tag für systemische Wirkungen in einer 60-Wochen-Studie an Mäusen mit einer dreimal pro Woche erfolgten epikutanen 1-Decanol-Applikation lassen auf eine eher geringe systemische Toxizität der Verbindung nach dermalen Exposition schließen. Es fehlen belastbare Daten für den Vergleich der dermalen 1-Decanol-Resorption zwischen Mäuse- und Menschenhaut. Daher kann dieser dermale NOAEL nicht für eine Bewertung der abgeschätzten Aufnahmemenge von 10 mg herangezogen werden. Die Ableitung des MAK-Wertes von 10 ml/m<sup>3</sup> (66 mg/m<sup>3</sup>) orientiert sich an der Reizwirkung der Substanz, wobei ein Auftreten systemischer Wirkungen ebenfalls nicht zu erwarten ist. Bei einer achtstündigen Exposition ist bei Einhaltung des MAK-Wertes demnach eine systemisch tolerierbare Aufnahmemenge von mindestens 660 mg 1-Decanol anzusetzen. Mit maximal 10 mg liegt die Aufnahme über die Haut bei deutlich weniger als 25% dieser Menge. 1-Decanol wird daher nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung des 1-Decanols liegen keine validen positiven klinischen Befunde vor, da die Bewertbarkeit der in der Literatur beschriebenen Reaktionen durch die verwendeten hohen Testkonzentrationen und die zu erwartende Reizwirkung bei 24- bis 48-stündiger okklusiver Applikation stark eingeschränkt ist. Auch aus Struktur-Wirkungs-Gesichtspunkten und dem Vergleich mit homologen Alkoholen ist eine kontaktsensibilisierende Wirkung von 1-Decanol nicht zu erwarten. Ein negativer Bühler-Test liefert ebenfalls keine Hinweise auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung. Daten zur atemweggsensibilisierenden Wirkung sind nicht verfügbar. 1-Decanol wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## 7 Literatur

- Alarie Y, Nielsen GD, Schaper MM (2001) Animal bioassays for evaluation of indoor air quality. In: Spengler JD, McCarthy JE, Samet JM (Hrsg) Indoor air quality handbook. McGraw-Hill Co, New York, NY: 23.10–23.49
- Auth R (1981) Untersuchungen zur Wollwachsalkoholallergie – Epicutane Nachttestung von Wollwachsalkoholallergikern mit modifizierten Wollwachsderivaten, aliphatischen Fettsalkoholen, Salbengrundlagen, Emulgatoren, Konservierungsmitteln, Lösungsvermittlern, Stabilisatoren und Metallen – Universitäts-Hautklinik Würzburg 1976 – Juni 1980. Inaugural-Disseration; Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- Auth R, Pevny I, Gernot P (1984) Ein Beitrag zur Wollwachsalkoholallergie. *Akt Dermatol* 10: 215–220, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Bagley DM, Gardner JR, Holland G, Lewis RW, Regnier JE, Stringer DA, Walker AP (1996) Skin irritation: Reference chemicals data bank. *Toxicol In Vitro* 10: 1–6
- Basketter DA, York M, McFadden JP, Robinson MK (2004) Determination of skin irritation potential in the human 4-h patch test. *Contact Dermatitis* 51: 1–4
- Berthaud F, Narancic S, Boncheva M (2011) In vitro skin penetration of fragrances: trapping the evaporated material can enhance the dermal absorption of volatile chemicals. *Toxicol In Vitro* 25: 1399–1405
- Buist HE, van Burgsteden JA, Freidig AP, Maas WJ, van de Sandt JJ (2010) New in vitro dermal absorption database and the prediction of dermal absorption under finite conditions for risk assessment purposes. *Regul Toxicol Pharmacol* 57: 200–209
- Cometto-Muñoz JE, Cain WS, Abraham MH, Sánchez-Moreno R (2007) Concentration-detection functions for eye irritation evoked by homologous n-alcohols and acetates approaching a cut-off point. *Exp Brain Res* 182: 71–79
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016 a) Information on registered substances. Dataset on decan-1-ol (CAS Number 112-30-1), individual submission, first publication 03.03.2011, last modification 20.04.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2016 b) Information on registered substances. Dataset on octan-1-ol (CAS Number 111-87-5), individual submission, first publication 18.02.2011, last modification 20.04.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2016 c) Information on registered substances. Dataset on 2-ethylhexan-1-ol (CAS Number 104-76-7), individual submission, first publication 02.03.2011, last modification 18.03.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- ECHA (2016 d) Information on registered substances. Dataset on dodecan-1-ol (CAS Number 112-53-8), individual submission, first publication 04.03.2011, last modification 20.04.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2010) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance 1-decanol. European Food Safety Authority, European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, *EFSA Journal* 8: 1715, <http://www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm>
- Geier J, Lessmann H, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pfohler C, Skudlik C (2006 a) Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series. *Contact Dermatitis* 55: 322–329

- Geier J, Lessmann H, Fuchs T, Andersen KE (2006 b) Patch testing with myristyl alcohol. *Contact Dermatitis* 55: 366–367
- Gilbert JP, Sicé J (1960) Dose-response relationship of a tumorpromoting agent. *Toxicol Appl Pharmacol* 2: 392–396
- Hjorth N, Trolle-Lassen C (1963) Skin reactions to ointment bases. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 49: 127–140
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2015) *Gestis-Stoffdatenbank, 1-Decanol*, <http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>
- Ishiguro N, Kawashima M (1991) Contact dermatitis from impurities in alcohol. *Contact Dermatitis* 25: 257
- Iwata Y, Moriya Y, Kobayashi T (1987) Percutaneous absorption of aliphatic compounds. *Cosmet Toilet* 102: 53–68
- Kästner W (1977) Zur Speziesabhängigkeit der Hautverträglichkeit von Kosmetikgrundstoffen. *J Soc Cosmet Chem* 28: 741–754
- Kligman AM (1983) Lanolin allergy: crisis or comedy. *Contact Dermatitis* 9: 99–107
- Komamura H, Doi T, Inui S, Yoshikawa K (1997) A case of contact dermatitis due to impurities of cetyl alcohol. *Contact Dermatitis* 36: 44–46
- Muller J, Greff G (1984) Recherche de relation entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliquée à quatre familles chimiques. *Food Chem Toxicol* 22: 661–664
- Nelson BK, Brightwell WS, Krieg EF Jr (1990 a) Developmental toxicology of industrial alcohols: a summary of 13 alcohols administered by inhalation to rats. *Toxicol Ind Health* 6: 373–387
- Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Krieg EF Jr, Hoberman AM (1990 b) Developmental toxicology assessment of 1-octanol, 1-nonanol, and 1-decanol administered by inhalation to rats. *J Am Coll Toxicol* 9: 93–97
- NLM (The National Library of Medicine) (2016) 1-Octanol. Fact Sheet, Toxnet - National Institutes of Health, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>
- Opdyke D (1973) 1-Decanol. *Food Cosmet Toxicol* 11: 1095
- Robinson MK (2000) Racial differences in acute and cumulative skin irritation responses between Caucasian and Asian populations. *Contact Dermatitis* 42: 134–143
- Robinson MK (2001) Intra-individual variations in acute and cumulative skin irritation responses. *Contact Dermatitis* 45: 75–83
- Robinson MK (2002) Population differences in acute skin irritation responses. Race, sex, age, sensitive skin and repeat subject comparisons. *Contact Dermatitis* 46: 86–93
- Robinson MK, Perkins MA, Basketter DA (1998) Application of a 4-h human patch test method for comparative and investigative assessment of skin irritation. *Contact Dermatitis* 38: 194–202
- Rowe VK, McCollister SB (1982) Alcohols. In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3. Auflage, Band 2, John Wiley & Sons, New York, 4629–4630
- Sharp DW (1978) The sensitization potential of some perfume ingredients tested using a modified Draize procedure. *Toxicology* 9: 261–271
- Sicé J (1966) Tumor-promoting activity of n-alkanes and 1-alkanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 9: 70–74

## **536 MAK Value Documentations**

Treon JF (1963) Alcohols. In: Patty FA (Hrsg) Industrial Hygiene and Toxicology, 2. Auflage, Band 2, Interscience Publishers, New York, 1467

Würbach G, Schubert H, Prater E, Senf F, Spittel HP (1993) Neue Erkenntnisse zur Wollwachsalkohol-Allergie. Allergologie 16: 485-489

abgeschlossen am 25.02.2016