

# Pentanole

[71-41-0, 137-32-6, 123-51-3, 75-84-3, 6032-29-7, 584-02-1, 598-75-4, 75-85-4, 94624-12-1, 30899-19-5]

## Nachtrag 2016

|   |  |
|---|--|
| <b>MAK-Wert (2007)</b>  | <b>20 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\hat{=}</math> 73,16 mg/m<sup>3</sup></b> |
| <b>Spitzenbegrenzung (2015)</b>   | <b>Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2</b>                                  |
| <b>Hautresorption</b>   | –  |
| <b>Sensibilisierende Wirkung</b>  | –  |
| <b>Krebserzeugende Wirkung</b>  | –  |
| <b>Fruchtschädigende Wirkung (2007)</b>                                     | <b>Gruppe C</b>  |
| <b>Keimzellmutagene Wirkung</b>   | –  |
| <b>BAT-Wert</b>   | –  |
| <b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) <math>\hat{=}</math> 3,658 mg/m<sup>3</sup></b> | <b>1 mg/m<sup>3</sup> <math>\hat{=}</math> 0,273 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>  |



Zur Ableitung von MAK-Werten für Stoffe, die auf den oberen Atemtrakt und die Augen wirken, zieht die Kommission seit dem Jahr 2014 ein auf physiologischen sowie empirischen Aspekten beruhendes Verfahren (Brüning et al. 2014) heran, in dem auch Kriterien für die Kategorisierung als sensorischer Reizstoff beschrieben sind. Daher wird der MAK-Wert überprüft, und die seit der Begründung 2008 publizierten Studien werden aufgenommen.

## Erfahrungen beim Menschen

### Einmalige Exposition

Wie in der Begründung 2008 berichtet, verursachte die drei- bis fünfminütige Exposition von je zehn männlichen und weiblichen Probanden in einer Inhalationskammer gegen 100 ml 3-Methyl-1-butanol/m<sup>3</sup> eine Reizwirkung im Rachen und ab 150 ml/m<sup>3</sup> auch in Auge und Nase. Das ebenfalls in dieser Studie untersuchte strukturähnliche 1-Butanol verursachte Reizwirkungen ab 25 ml/m<sup>3</sup>, in einer validen arbeitsmedizinischen Studie ergab sich jedoch erst eine Reizwirkung von 1-Butanol ab 200 ml/m<sup>3</sup>. Daher ist die Aussage von einer Reizwirkung ab 100 ml 3-Methyl-1-butanol/m<sup>3</sup> bei Probanden nur als Hinweis auf die Größenordnung zu werten, bei der Reizwirkungen beim Menschen zu erwarten sind.

In einer neuen Studie wurden 14 Probandinnen und 16 Probanden im Alter von 22 bis 49 Jahren vor der Exposition medizinisch untersucht und als gesund befunden. Sie verpflichteten sich, ab zwei Tage vor der Exposition und bis zum Ende der Untersuchung auf Zigaretten, Alkohol und Medikamente zu verzichten und sich von Lösungsmitteln fern zu halten. Im Allergietest anhand der Bestimmung von IgE-Antikörpern zeigte sich, dass zwölf der 30 Probanden gegen mindestens eines von neun untersuchten Allergenen sensibilisiert waren. Die Exposition von jeweils fünf in einer 20-m<sup>3</sup>-Expositionskammer sitzenden Probanden erfolgte an zwei Tagen mit einem Abstand von zwei Wochen jeweils zwei Stunden lang zufällig einmal gegen Luft und einmal gegen 1 mg 3-Methyl-1-butanol/m<sup>3</sup>. Um eine Exposition gegen Pollen zu vermeiden, wurden die Expositionen in den Monaten Dezember bis Februar durchgeführt. Die Probanden wurden angehalten, bis zum Studienende nicht miteinander über die mögliche Expositionshöhe und ihre Wirkungen zu reden. Die Wirkungen wurden anhand von Fragebögen zur Reizwirkung, die einmal vor, zu drei Zeitpunkten während und zu zwei Zeitpunkten nach der Exposition ausgefüllt wurden, und anhand der Lidschlussfrequenz, der Zeit bis zum Abbruch des Tränenfilms auf dem Auge und der Vitalfärbung der Augen bestimmt. Weiterhin erfolgten Nasenlavage, rhinometrische Messungen, dynamische Spirometrie und Bestimmung der Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid im Transfertest. Die Exposition gegen 3-Methyl-1-butanol wurde am Geruch erkannt und als leicht reizend am Auge empfunden. Alle weiteren Untersuchungsparameter waren unauffällig (Ernstgard et al. 2013). Da nur eine Konzentration mit minimaler Wirkung und deutlich unterhalb des aktuellen MAK-Wertes von 20 ml/m<sup>3</sup> (ca. 73 mg/m<sup>3</sup>) getestet wurde, ergeben sich daraus keine neuen Erkenntnisse für die Ableitung des MAK-Wertes.

## Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### Akute Toxizität

#### Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

In der Begründung 2008 werden RD<sub>50</sub>-Werte bei Ratte und Maus von meist mehr als 1000 ml/m<sup>3</sup> berichtet.

### Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Die bewertungsrelevante Studie wird in der Begründung 2008 detailliert beschrieben. Dabei wurden je zehn männliche und weibliche CD1-Mäuse und je zehn männliche und zehn weibliche F344-Ratten sowie vier männliche Beagle-Hunde 90 Tage lang, sechs Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche, gegen 0, 50, 225 oder 1000 ml 2-Methyl-2-butanol/m<sup>3</sup> exponiert. Für Mäuse war die höchste Konzentration die NOAEC, bei Hunden wurde die mittlere Konzentration als NOAEC gewertet. Die NOAEC für weibliche Ratten betrug nach Ansicht der Kommission 50 ml/m<sup>3</sup>, da ab 225 ml/m<sup>3</sup> stark tränende Augen ab dem 37. Expositionstrag beobachtet wurden, die bei der höchsten Konzentration auch bei männlichen Tieren und Hunden auftraten. Eine erneute Durchsicht der Studiendaten ergab, dass an der Nase keine Befunde auftraten.

### Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Wie in der Begründung 2008 dargestellt, ist die lokale Reizwirkung an der Haut bei den primären Pentanolen am höchsten, wobei eine okklusive Behandlung zu einer höheren Reizwirkung führt als eine offene.

### Auge

Wie in der Begründung 2008 dargestellt, wirken die Pentanol-Isomere in akuten Augenreizstudien an Kaninchen reizend bis ätzend. In einer 90-Tage-Inhalationsstudie kommt es ab 225 ml 2-Methyl-2-butanol/m<sup>3</sup> zu Augenreizungen bei Ratten. Nach Untersuchungen von Cometto-Muñiz et al. (2005) besteht bei unverzweigten Alkoholen eine inverse logarithmisch-lineare Beziehung zwischen der Länge der Kohlenstoffkette und der Schwelle für Augenreizwirkungen.

## Bewertung

Kritischer Effekt ist die lokale Reizwirkung der Pentanol-Isomere an Haut und Auge.

**MAK-Wert.** Es liegen keine neuen Daten für die Ableitung des MAK-Wertes vor. In der bereits in der Begründung 2008 herangezogenen 90-Tage-Inhalationsstudie an Ratten, Mäusen und Hunden trat bei weiblichen Ratten bei der mittleren Konzentration von 225 ml 2-Methyl-2-butanol/m<sup>3</sup> als einzige Reaktion Tränenfluss ab dem 37. Expositionstag auf. Es werden jedoch keine substanzbedingten histopathologischen Befunde in Nase, Trachea, Lunge oder anderen Organen berichtet. Die NOAEC betrug bei Mäusen 1000 ml/m<sup>3</sup>, bei Hunden und männlichen Ratten 225 ml/m<sup>3</sup>, bei weiblichen Ratten 50 ml/m<sup>3</sup>, woraus ein MAK-Wert von 20 ml/m<sup>3</sup> abgeleitet wurde.

Da es sich bei Tränenfluss durch 2-Methyl-2-butanol um keinen Effekt auf die oberen Atemwege handelt, erfolgt keine Anwendung des Verfahrens von Brüning et al. (2014), und der bisherige MAK-Wert von 20 ml 2-Methyl-2-butanol/m<sup>3</sup> wird beibehalten.

Da zu den anderen Pentanol-Isomeren weiterhin keine eigenen Untersuchungen vorliegen, wird auch für diese der bisherige MAK-Wert von 20 ml/m<sup>3</sup> beibehalten.

**Spitzenbegrenzung.** Der kritische toxische Effekt ist die Reizwirkung. Die Pentanole werden daher in die Spitzenbegrenzungskategorie I eingestuft. Valide Daten zur Reizwirkung der Pentanole beim Menschen liegen nicht vor. In der 90-Tage-Inhalationsstudie mit 2-Methyl-2-butanol wurden bei 50 ml/m<sup>3</sup> keine und bei 225 ml/m<sup>3</sup> am 37. Tag erste Reizeffekte an den Augen (Tränenfluss) beobachtet. Inhalative Belastungen zwischen 50 ml/m<sup>3</sup> und 225 ml/m<sup>3</sup> wurden nicht getestet. Nach Untersuchungen von Cometto-Muñiz et al. (2005) besteht bei unverzweigten Alkoholen eine inverse logarithmisch-lineare Beziehung zwischen der Länge der Kohlenstoffkette und der Schwelle für Augenreizwirkungen. Ähnliche Beziehungen dürften auch für die verzweigt-kettigen Alkoholhomologe gelten. Aufgrund der Reizeffekte wurden für n- und iso-Butanol 100 ml/m<sup>3</sup>, für 4-Methyl-2-pentanol 20 ml/m<sup>3</sup> und für 2-Ethylhexanol 10 ml/m<sup>3</sup> als kurzzeitig tolerable Konzentrationen abgeleitet. Für die nach der Kohlenstoffzahl zwischen den Butanolen und 4-Methyl-2-pentanol liegenden Pentanole wird daher bei einem MAK-Wert von 20 ml/m<sup>3</sup> nun ein Überschreitungsfaktor von 2 festgesetzt.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Neue Studien zur Entwicklungstoxizität liegen nicht vor. In drei bereits in der Begründung 2008 beschriebenen Inhalationsstudien liegen die NOAEC für Entwicklungstoxizität für 1-Pentanol bei 3822 ml/m<sup>3</sup> bei Ratten und für 3-Methyl-1-butanol bei 2646 ml/m<sup>3</sup> für Ratten und Kaninchen. Diese Konzentrationen liegen weit oberhalb des MAK-Wertes von 20 ml/m<sup>3</sup> (Begründung 2008). Da der MAK-Wert beibehalten wird, bleiben vorläufig alle Pentanol-Isomere aufgrund ähnlicher physikalisch-chemischer Eigenschaften und des angenommenen gleichen Wirkspektrums der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

## Literatur

- 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: 1855–1879
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Abraham MH (2005) Molecular restrictions for human eye irritation by chemical vapors. *Toxicol Appl Pharmacol* 207: 232–243
- Ernstgard L, Norbäck D, Nordquist T, Wieslander G, Walinder R, Johanson G (2013) Acute effects of exposure to vapors of 3-methyl-1-butanol in humans. *Indoor Air* 23: 227–235
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2006), Suche nach CAS-Nr. des entsprechenden Isomers, <http://esc.syrres.com/fatepointer/search.asp>

abgeschlossen am 25.02.2015